



**UFAM**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARCADORES BIOQUÍMICOS DA SÍNDROME  
METABÓLICA EM INDIVÍDUOS HIPERURICÊMICOS

NEILA HIRAISHI MALLMANN

MANAUS

2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

**NEILA HIRAISHI MALLMANN**

**MARCADORES BIOQUÍMICOS DA SÍNDROME  
METABÓLICA EM INDIVÍDUOS HIPERURICÊMICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, visando defesa para obtenção do título de mestre em ciências farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Silva Lima

Co-orientadora: Prof. Dra. Leila Inês A. R. C. Coelho

**MANAUS**

**2014**

Ficha Catalográfica  
(Catalogação realizada pela Biblioteca Central da UFAM)

Mallmann, Neila Hiraishi.  
*M2541* Marcadores bioquímicos da Síndrome Metabólica em indivíduos hiperuricêmicos / Neila Hiraishi Mallmann . - 2014.  
95 f. : il.  
Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Federal do Amazonas.  
Orientador: Prof. Dr. Emerson Silva Lima.  
Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Leila Inês A. R. C. Coelho

1. Doenças cardiovasculares 2. Síndrome metabólica 3. Hiperuricemia I.  
Lima, Emerson Silva, orientador II. Universidade Federal do Amazonas III.  
Título

CDU (1997): 616.12 (043.3)

“MARCADORES BIOQUÍMICOS DA SÍNDROME METABÓLICA EM INDIVÍDUOS  
HIPERURICÊMICOS”

NEILA HIRAISHI MALLMANN

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração: Bioanálises e Desenvolvimento de Produtos Farmacêuticos, Linha De Pesquisa: Marcadores de diagnóstico de doenças prevalentes na Amazônia. Aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas.

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Marne Carvalho Vasconcelos  
Coordenadora PPGCF

Apresentada perante a Banca Examinadora composta pelos professores:

---

Prof. Dr. Emerson Silva Lima – Presidente e Orientador  
Universidade Federal do Amazonas

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Leila Inês A. R. Câmara Coelho - Co-orientadora  
Universidade Federal do Amazonas

---

Prof. Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes – Membro Interno  
Universidade Federal do Amazonas

---

Prof. Dr. Hugo Valério Corrêa de Oliveira – Membro Externo  
Universidade do Estado do Amazonas

Manaus, 25 de abril de 2014.

*À Deus minha fortaleza  
À família maravilhosa pelo incentivo  
Ao amado esposo Gustavo, queridos filhos Alyssandra e Maurício  
pelo amor incondicional  
À minha mãe (saudades eternas)*

## Agradecimentos

Esta dissertação é o resultado da colaboração de várias pessoas, o mérito não foi individual, mas de todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente. Por esta razão meus sinceros agradecimentos:

Ao meu orientador, Prof. Dr. Emerson Silva Lima, por acreditar que eu era capaz, pela orientação, pelos seus conhecimentos e simpatia que sempre me recebeu.

A minha co-orientadora, Prof<sup>a</sup>. Dra. Leila Inês da Câmara Coelho, pelos ensinamentos, amizade, pelos seus conselhos e o modo como sempre me apoiou e incentivou.

À amiga, Dra. Miharuru Magnória Matsuura Matos, pelo carinho, estímulo e apoio incondicional desde a primeira hora, pela paciência, sabedoria e grande amizade com que sempre me ouviu, meu calmante nas horas críticas.

Às amigas, Victoria e Claudia pelo apoio, conselhos e sábias palavras nas horas certas.

Ao prof. Dr. Pritesh, pelo aprendizado e ajuda incondicional na tabulação de meus dados, sempre disposto a ajudar.

Aos amigos de trabalho, que participaram nesta luta junto comigo: Moézio, Claudionora, Noélia, Railson, José Brilhante, Garcia, Delma e Paula e aos bolsistas Fernanda, Lawrence e Eliene.

À minha filha Alyssandra que se dispôs a me ajudar nesta conquista.

À todos os professores que fizeram parte dessa jornada e transmitiram seus conhecimentos.

Aos amigos da pós-graduação que curtiram comigo as angústias e sucesso nesta caminhada.

Aos amigos que fiz e me ajudaram na realização deste trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas, da qual me orgulho pertencer e ao Laboratório do Hospital Universitário Getúlio Vargas.

Ao meu marido Gustavo pelo acompanhamento cotidiano, incentivo e paciência nessa conquista.

À Deus que está sempre ao meu lado, guiando meus passos, proporcionando-me tantas oportunidades e me colocando pessoas maravilhosas no meu caminho.

## RESUMO

A doença cardiovascular se tornou a principal causa de mortalidade e morbidade no mundo. Apesar de várias medidas preventivas estas ainda são insuficientes e índices de mortes em decorrência de doenças cardiovasculares continuam aumentando tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Estudos mostram significativa associação entre níveis de ácido úrico e componentes individuais da síndrome metabólica, mas o âmbito da prevalência da síndrome metabólica usando recentes definições entre indivíduos com hiperuricemia é desconhecida e vários fatores intrínsecos a ambas as situações permanecem obscuras. O presente estudo avaliou marcadores bioquímicos da síndrome metabólica em indivíduos hiperuricêmicos. Foram avaliados 499 indivíduos atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas em Manaus-Amazonas, com idade de 18 a 45 anos, de ambos os sexos, agrupados em quatro grupos: 1. Controle (n=75 ) 2. Pré-síndrome (n=226 ) 3. Síndrome Metabólica (n=129 ) 4. Hiperuricêmicos (n=68 ). Para a avaliação do estresse oxidativo foram dosados os níveis de tióis totais, capacidade antioxidante total, capacidade oxidante total, glutatona peroxidase e dosagem de malondialdeído. Para a avaliação do processo inflamatório foram avaliados os parâmetros da proteína C reativa ultra-sensível, alfa 1-glicoproteína, ferritina, triptofano e quinurenina. A síndrome metabólica foi observada em 34% da população estudada e a obesidade em 28% destes. Os marcadores bioquímicos apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos, sendo maior nos indivíduos hiperuricêmicos com síndrome metabólica do que no grupo controle ou com síndrome metabólica isoladamente. Os participantes hiperuricêmicos com síndrome metabólica apresentaram as seguintes alterações em relação ao grupo controle: níveis de quinurenina aumentada e atividade de glutatona peroxidase diminuída. Com relação ao grupo com apenas síndrome metabólica, esses parâmetros foram menos acentuados. Não foi observada diferença estatística no malondialdeído entre os grupos. A análise de correlação mostrou que níveis elevados de quinurenina foi positivamente relacionados com a cintura, glicemia e ferritina nos pacientes com síndrome metabólica e que não foram encontrados no grupo controle. Desta maneira, indivíduos hiperuricêmicos com síndrome metabólica apresentaram níveis mais elevados marcadores da inflamação e de estresse oxidativo. O processo inflamatório foi correlacionado com a diminuição nos níveis de enzimas antioxidantes e um aumento no risco de síndrome metabólica. Assim, esses resultados sugerem que a quinurenina e a glutatona peroxidase podem ser utilizados como um biomarcador para doenças cardiovasculares em pacientes hiperuricêmicos com síndrome metabólica.

Palavras chaves: Síndrome metabólica, Hiperuricemia e doenças cardiovasculares.

## ABSTRACT

The cardiovascular diseases become up main causes of mortality and obesity in the world. Despite of several preventive measures, these are still insufficiently and deathly index due cardiovascular diseases recurrences continue increasing as such in developed countries as development countries. Studies demonstrated significant the association both uric acid levels and individuals components of metabolic diseases, but the prevalence ambit of metabolic syndrome using recently definitions among hyperuricemic peoples is unknown and many intrinsic factors in both situations remain unclear. The present study evaluated relations among metabolic syndrome and antiinflammatory markers in hyperuricemic individuals. It have been 499 peoples attended in the Clinical Analyses laboratory of Getulio Vargas University Hospital in Manaus – Amazonas – Brazil, with range age 15-45, above sexes, were grouped into four groups : 1 Control (n=75) 2 Pre - Metabolic Syndrome (n=226) 3. Metabolic Síndrome (129) 4. Hyperuricemic (n=68). For the evaluation of oxidative stress levels of total thiols , total antioxidant capacity , total capacity oxidant , glutathione peroxidase and malondialdehyde were measured. For the evaluation of the inflammatory process parameters C-reactive protein, alpha 1-glycoprotein , ferritin , tryptophan and kynurenine were evaluated . In this study, metabolic syndrome was estimated at 34 % and the obesity range was 28 % . Biochemical markers showed statistical differences between the groups, being higher in hyperuricemic subjects with metabolic syndrome than in the control group and metabolic síndrome isolated . The hyperuricemic participants with metabolic syndrome had the following changes compared to the control group: increased inflammatory marker ( kynurenine ) and antioxidant ( glutathione peroxidase ) decreased. Regarding the group with metabolic syndrome only, these parameters were less pronounced . No statistical difference between groups of malondialdehyde was observed. Correlation analysis showed that high levels of kynurenine was positively related to waist, glucose and ferritin in patients with metabolic syndrome who were not found in the control group Thus, hyperuricemic subjects with metabolic syndrome may have a higher inflammation status and a higher level of oxidative stress. A higher inflammation status was correlated with decrease in the levels of antioxidant enzymes and increase in risk metabolic syndrome .Therefore, these results suggest that kynurenine and glutathione peroxidase can be used as a biomarker for cardiovascular disease in patients hyperuricemic with metabolic syndrome .

Keywords: Metabolic syndrome, Hyperuricemia, Cardiovascular disease.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b>	Via metabólica Quinurenina e Triptofano	38
<b>Figura 2:</b>	Capacidade Antioxidante Total no plasma	55
<b>Figura 3:</b>	Capacidade Oxidante Total no plasma	56
<b>Figura 4:</b>	Glutationa Peroxidase no plasma	57
<b>Figura 5:</b>	Malondialdeído no plasma	58
<b>Figura 6:</b>	Tióis Totais no plasma	59
<b>Figura 7:</b>	Quinurenina no plasma	61
<b>Figura 8:</b>	Triptofano no plasma	62
<b>Figura 9:</b>	Relação KYN/TRP	63
<b>Figura 10:</b>	Correlação da Glutationa Peroxidase e Tióis Totais no grupo Hiperuricêmicos	66

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica.....	23
<b>Tabela 2</b>	Origem, localização e mecanismo de ação dos principais antioxidantes orgânicos .....	29
<b>Tabela 3</b>	Solução conservante para análises do estresse oxidativo .....	45
<b>Tabela 4</b>	Características gerais de indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM.....	52
<b>Tabela 5</b>	Parâmetros hematológicos de indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM.....	53
<b>Tabela 6</b>	Correlação entre Proteína C reativa e parâmetros investigados entre os grupos estudados.....	64
<b>Tabela 7</b>	Correlação entre Glutathione Peroxidase e parâmetros investigados na Síndrome Metabólica e Hiperuricemia.....	65
<b>Tabela 8</b>	Correlação entre Quinurenina e parâmetros investigados no grupo Síndrome Metabólica .....	67
<b>Tabela 9.</b>	Correlação entre relação KYN/TRP e parâmetros investigados na Síndrome Metabólica e hiperuricemia.....	68

## ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ADA</b>	Associação Americana de Diabetes
<b>AACE</b>	American Association of Clinical Endocrinologists
<b>AGL</b>	Ácidos graxos livre
<b>AU</b>	Ácido úrico
<b>CAT</b>	Capacidade antioxidante total
<b>COT</b>	Capacidade oxidante total
<b>CONT</b>	Controle
<b>DCV</b>	Doença cardiovascular
<b>DCNT</b>	Doenças não transmissíveis
<b>EGIR</b>	European Group for Study of Insulin Resistance
<b>eNOS</b>	Óxido nítrico sintase endotelial
<b>FGF</b>	Fator de crescimento de fibroblastos
<b>GPx</b>	Glutathione peroxidase
<b>GSH</b>	Glutathione
<b>HAS</b>	Hipertensão arterial sistêmica
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein
<b>HPSM</b>	Hiperuricemia com Pré-Síndrome Metabólica
<b>HSM</b>	Hiperuricemia com Síndrome Metabólica
<b>IDF</b>	Federação Internacional de Diabetes
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina-1 $\beta$
<b>IL-6</b>	Interleucina-6
<b>LPL</b>	Lipase lipoproteica
<b>IRS-1</b>	Substrato do receptor de insulina
<b>KYN</b>	Quinurenina
<b>KYN/TRP</b>	Relação Quinurenina/Triptofano
<b>MCP-1</b>	Monocyte chemoattractant protein-1
<b>MDA</b>	Malondialdeído
<b>NAD<sup>+</sup></b>	Nicotinamida adenina dinucleotídeo
<b>NCEP ATP III</b>	National Cholesterol Educational Program Adult Treatment Panel III
<b>NHANES</b>	National Health and Nutrition Examination Survey
<b>NO<sup>•</sup></b>	Óxido nítrico
<b>O<sub>2</sub><sup>•</sup></b>	Superóxido
<b>OMS</b>	Organização mundial de saúde
<b>OONO<sup>-</sup></b>	Peroxinitrito
<b>PA</b>	Pressão Arterial
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PDGF</b>	Fator de crescimento derivado de plaquetas
<b>PSM</b>	Pré-Síndrome Metabólica
<b>RI</b>	Resistência insulínica
<b>ROS</b>	Espécie oxigênio reativo
<b>SM</b>	Síndrome metabólica
<b>SOD</b>	Superóxido dismutase
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Fator de necrose tumoral

<b>TRP</b>	Triptofano
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>XO</b>	Xantina oxidase
<b>XD</b>	Xantina desidrogenase
<b>TDO</b>	Triptofano 2,3-dioxigenase
<b>IDO</b>	Indoleamina 2,3-dioxigenase

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	15
2. Revisão bibliográfica.....	17
2.1 Síndrome Metabólica.....	17
2.2 A importância epidemiológica da Síndrome metabólica.....	23
2.3 Dislipidemia da Síndrome Metabólica.....	24
2.3.1 Papel do ácido úrico na Síndrome Metabólica.....	25
2.3.2 Síndrome metabólica e estresse oxidativo.....	26
2.3.3 Síndrome Metabólica e Inflamação.....	30
2.3.4 Interleucinas.....	31
2.3.5 Proteína C Reativa .....	33
2.3.6 Ferritina.....	34
2.3.7 Triptofano e Quinurenina.....	35
3. Objetivos.....	38
3.1 Geral.....	38
3.2 Específicos.....	38
4. Metodologia.....	39
4.1 Tipo de estudo.....	39
4.2 População de estudo.....	39
4.3 Amostragem.....	39
4.4 Critérios de seleção.....	39
4.5 Captação e recrutamento dos participantes.....	40
4.6 Exame antropométrico .....	40
4.7 Fluxograma de procedimentos.....	42
4.8 Coleta de material biológico.....	43
4.9 Preparação das amostras biológicas .....	43
4.10 Análises hematológicas .....	44
4.11 Análises bioquímicas .....	44
4.12 Determinação da capacidade antioxidante total .....	45
4.13 Determinação da capacidade oxidante total .....	45
4.14 Determinação da atividade da enzima Glutathione Peroxidase (GPx).....	46
4.15 Determinação do Triptofano e Quinurenina por HPLC.....	46
4.16 Dosagem do Malondialdeído (MDA) .....	47
4.17 Dosagem de tióis totais .....	48
4.18 Considerações éticas.....	48
4.19 Análise estatística .....	48
5. Resultados .....	49
6. Discussão.....	68
7. Conclusão.....	77
8. Referências bibliográficas.....	78
9. Anexos.....	94

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) correspondem a 31,8% das causas de óbitos no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007), sendo responsáveis pelo grande número de internações hospitalares, ocasionando custos médicos e níveis elevados socioeconômicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, HIPERTENSÃO E NEFROLOGIA, 2010). No Brasil em 2007, foram registradas 1.157.509 internações por DCV no SUS (10,22% do total do país) e a insuficiência cardíaca foi a principal causa. Em relação aos custos, em novembro de 2009, foram registradas 91.970 internações por DCV, totalizando um custo de R\$165.461.644,33, segundo o Ministério da Saúde (DATASUS,2012).

As contribuições de fatores de riscos, as mudanças socioculturais, modificações no estilo de vida, devido a rotina intensa de trabalho desempenham um papel importante na alteração do padrão de ocorrências das DCV e no aumento das prevalências das doenças crônicas não transmissíveis (MACINTYRE *et al.*, 2000, LUEPKER, 2011).

Para prevenir doenças crônicas, especialmente as cardiovasculares, é importante investigar fatores de riscos ou marcadores para compreender melhor o seu desempenho na identificação precoce de indivíduos que poderão vir a desenvolver DCV (MOHAMED *et al.*, 2006; KRISHNAN *et al.*, 2007).

A síndrome metabólica representa um dos maiores desafios de saúde pública no mundo e sua incidência vem aumentando nos últimos tempos (ECKEL, *et al.*, 2005). É um transtorno multifatorial, que envolve uma condição de risco à saúde, porque compreende um conjunto de anomalias clínicas e laboratoriais combinadas, incluindo circunferência abdominal aumentada, sobrepeso ou obesidade, dislipidemia, hipertensão

arterial, hiperuricemia, intolerância à glicose ou diabetes tipo II, todos refletindo a resistência à insulina e deposição central de gordura e constituindo um importante fator de risco para desenvolver doença cardiovascular (NCEP, 2002; MARTINEZ *et al.*, 2008).

A hiperuricemia é um fator de risco cardiovascular, também associado à síndrome metabólica e à resistência insulínica. É uma alteração metabólica, que se define pelo aumento de ácido úrico no sangue, produto final do metabolismo das purinas e proveniente da conversão de hipoxantina a xantina (PEIXOTO *et al.*, 2001).

A prevalência da hiperuricemia tem aumentado nos últimos anos e diversos estudos associam níveis séricos elevados de ácido úrico à maior incidência de doenças cardiovasculares (FANG *et al.*, 2000; GIRMAN *et al.*, 2004), podendo ser uma resposta compensatória projetada para neutralizar o estresse oxidativo excessivo (NIETO, *et al.*, 2000).

Devido à alta prevalência de morbimortalidade e altos custos em doenças cardiovasculares, maior conhecimento em relação ao estresse oxidativo e a inflamação na síndrome metabólica pode ajudar na identificação e estabelecimento de novos fatores de riscos cardiovasculares.

Neste contexto, o presente estudo avaliou a relação entre marcadores bioquímicos da síndrome metabólica em indivíduos hiperuricêmicos, conseqüentemente, beneficiando o paciente da possibilidade de desenvolver distúrbios cardiovasculares.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Síndrome Metabólica

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de perda de qualidade de vida, incapacidades e limitações no trabalho e no lazer, gerando desta maneira mortes prematuras. Conseqüentemente, levando um impacto econômico para as famílias, comunidades e a sociedade, agravando e aumentando a pobreza (WHO, 2005).

No Brasil, as DCNT são responsáveis por 72% das causas de óbitos, destacando doenças do aparelho circulatório, câncer, diabetes e doença respiratória crônica, atingindo todas as camadas sócioeconômicas com prevalência maior em idosos e de baixa escolaridade e renda (SILVA-JUNIOR, 2009). Para tentar solucionar este fato faz-se necessário uma melhoria na atenção à saúde, detecção e tratamento precoce destas doenças (SCHIMIDT *et al.*, 2011).

Os principais fatores de risco como tabagismo, alimentação não saudável, inatividade física e consumo de álcool tem como consequência sobrepeso e obesidade, hipertensão arterial e altas taxas de colesterol e triglicérides. Intervenções e estratégias de saúde fazem-se necessárias para reduzir estes fatores (MALTA *et al.*, 2006).

Para se avaliar o risco de doença cardiovascular destaca-se o escore de Framingham, que classifica indivíduos de alto, médio e baixo risco de acordo com a idade avançada, hipercolesterolemia, HDL colesterol diminuído, hipertensão arterial e tabagismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).



Em 2005, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica preconizou que indivíduos que não apresentam hipercolesterolemia ou tabagismo, estariam mesmo assim expressando risco cardiovascular pela presença concomitante de hipertrigliceridemia, redução do HDL colesterol, excesso de gordura abdominal, elevação da pressão arterial e hiperglicemia, constituindo assim a síndrome metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, CARDIOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE, 2005).

Estimativas mostram que entre 20% e 25% da população mundial de adultos tenham a síndrome metabólica, com aumento de duas vezes a probabilidade de morte, três vezes a de ataque cardíaco e acidente vascular cerebral, e cinco vezes o risco de desenvolver diabetes tipo II (ALBERTI *et al.*, 2005) .

O interesse médico na síndrome surgiu em 1988, quando Gerald Reaven observou como a intolerância a glicose, a hipertensão, concentração elevada de triglicérides e HDL colesterol diminuídos apareciam em conjunto em alguns indivíduos. Ele denominou este agrupamento de “Síndrome X” e destacou seu papel como fator de risco para doença cardiovascular (REAVEN, 1988).

A obesidade é o principal fator patogênico com mais de 80% dos obesos insulino resistentes. A expansão dos adipócitos viscerais modificam a atividade endócrino-metabólico com aumento da secreção e níveis plasmáticos de ácidos graxos livres (AGL), fator de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ ) e citocinas pro-inflamatórias como a IL-6, IL-1 $\beta$  e diminuição da adiponectina (GALIC *et al.*, 2010).

Os ácidos graxos geram resistência à insulina no músculo ao promover a fosforilação do substrato do receptor de insulina na posição da serina (em vez de

tirosina), o que se traduz em menor translocação dos transportadores de glicose GLUT-4 dependente da fosfatidilinositol-3-quinase. A menor utilização da glicose pelos adipócitos e células musculares, junto a maior produção hepática, por neoglicogenese, são as causas da hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória (MATSUZAWA *et al.*, 2011).

A síndrome metabólica é também conhecida como síndrome da resistência à insulina, a síndrome plurimetabólica e o quarteto mortal (KAPLAN, 1989). Há uma dificuldade de se estabelecer uma classificação universal dos componentes da síndrome metabólica, pois há uma variação de acordo com a etnia, sexo, hábitos alimentares, estilos de vida, fenótipos e localização geográfica (JUNQUEIRA *et al.*, 2011).

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu que a síndrome metabólica tinha como principal fator de risco a resistência à insulina, que deveria estar presente para confirmar o diagnóstico sindrômico. Na evidência de um dos diversos marcadores de resistência insulínica (glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, DM2) associado com dois fatores de risco adicionais (obesidade, Hipertensão arterial sistêmica, hipertrigliceridemia, HDL baixo ou microalbuminúria), estabelecia-se o diagnóstico de distúrbio metabólico. Os pacientes diabéticos eram então rotulados como portadores de SM (ALBERTI *et al.*, 1998).

Em 1999, a *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR), defendia o termo “síndrome de resistência insulínica”, baseando-se na importância da presença da resistência insulínica, valorizando a presença de obesidade abdominal e excluindo os pacientes diabéticos dos possíveis portadores da síndrome. A síndrome de resistência insulínica era diagnosticada quando houvesse presença de hiperinsulinemia associada a dois outros fatores de riscos já descritos anteriormente (BALKAU; CHARLES, 1999).

Em 2001, o *National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) propôs uma definição simples e prática baseada em três dos cinco fatores de risco: circunferência abdominal aumentada, níveis elevados de triglicerídeos, colesterol HDL diminuído, hipertensão e glicemia de jejum alterada (JOHNSON; WEINSTOCK, 2006).

Em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) retoma a presença de resistência insulínica como fator principal da síndrome. Esse grupo restituía a importância das variáveis laboratoriais, HAS e obesidade, sem estabelecer quantidade de fatores presentes para o diagnóstico (KAHN *et al.*, 2005).

Em 2005, os critérios diagnósticos do NCEP ATP III, de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA) diminuíram os valores para glicemia de jejum para menor que 100 mg/dL (GRUNDY *et al.*, 2005). Também em 2005, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) propôs uma definição similar à utilizada pela NCEP ATP III. A obesidade abdominal era o principal fator para o diagnóstico, considerando estar relacionado com a resistência insulina (ALBERTI *et al.*, 2009). Assim, obesidade abdominal associada a dois fatores da lista do NCEP é considerada síndrome metabólica (NCEP, 2002; KOUTSOVALSILIS *et al.*, 2009).

Em 2009, as organizações (*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society e International Association for the Study of Obesity*) se reuniram com o objetivo de unificar os critérios diagnósticos da SM (ALBERTI *et al.*, 2009). Segundo os critérios, não deve haver um componente obrigatório, mas a circunferência abdominal seria a triagem preliminar. Três critérios anormais dentre os cinco, diagnosticaria a SM. Um

único conjunto de ponto de corte seria utilizado para todos os componentes, com exceção da circunferência abdominal, podendo ser utilizados pontos de corte nacional ou regional (ALBERTI *et al.*, 2009).

Diferentes limites foram propostos para a circunferência da cintura de acordo com a etnia. Asiáticos (circunferência da cintura normal para homens <90 cm, para mulheres <80 cm) tem uma maior incidência de resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, com índices de massa corporal (IMC) e perímetros de cintura inferiores a dos europeus (circunferência de cintura normal para homens <94 cm; para mulheres <80cm) e os americanos (circunferência da cintura normal para homens <102 cm, para mulheres <88 cm. Quanto maior o número de critérios para se definir, menor é a acurácia dos mesmos para defini-la (KOUTSOVASILIS *et al.*, 2009). Os principais critérios utilizados no diagnóstico da SM são apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Critérios utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica

<b>Critérios</b>	<b>WHO (1998)</b>	<b>EGIR (1999)</b>	<b>ATP III (2001)</b>	<b>AACE (2003)</b>	<b>IDF (2005)</b>
<b>Resistência insulínica</b>	Hiperglic. jejum, hiperglic. pós-prandial, DM2, sensibilidade insulínica, mais dois dos seguintes critérios	Insulina plasmática >percentil 75 mais dois dos seguintes critérios	Nenhum três dos cinco critérios seguintes	Hiperglic. jejum ou pos-prandial, mais qualquer dos seguintes baseados, no critério clínico	Nenhum
<b>Peso</b>	Relação cintura-quadril >0,90 (masc); >0,85 (fem) e/ou IMC >30kg/m <sup>2</sup>	Per. Abd . ≥ 94cm (masc) ou ≥80cm (fem)	Per. abd. ≥102cm (masc) ou ≥88cm (fem)	IMC ≥25kg/m <sup>2</sup>	Perímetro abd. aumentado (pop.específico) mais dois dos seg. critérios
<b>Lipídeos</b>	TG ≥150mg/dL e/ou HDL-C <35mg/dL (masc) ou <39mg/dL (fem)	TG ≥150mg/dL e/ou HDL-C <39mg/dL	TG≥150mg/dl,HDL<40 mg/dl(masc) <50mg/dl (fem)	TG ≥150mg/dL HDL-C <40mg/dL (masc) ou <50mg/dL (fem)	TG ≥150mg/dL ou HDL-C <40mg/dL (masc) ou <50mg/dL (fem)
<b>Pressão Arterial</b>	≥140/90mmHg	≥140/90mmHg	≥130/85mm Hg	≥130/85mmHg	≥130mmHg sistólica ≥85mmHg diastólica
<b>Glicose</b>	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial ou DM 2	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial, sem DM2	≥100mg/dL (inclui diabetes)	Hiperglicemia de jejum ou pós-prandial, sem DM2	≥100mg/dL (inclui diabetes)
<b>Outros</b>	Microalbuminúria			Outros índices para resistência insulínica	

Per.abd.=perímetro abdominal; IMC=índice de massa corpórea; DM=diabetes mellitus. WHO=World Health Organization; EGIR=European Group for Study of Insulin Resistance; ATP III=National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III; AACE=American Association of Clinical Endocrinologists; IDF=International Diabetes Federation. Fonte: Adaptado de Grundy *et al.*, 2005.

## 2.2 A importância epidemiológica da Síndrome Metabólica

A presença da síndrome metabólica é frequente tanto nos países desenvolvidos, como no Brasil. Há estudos em diferentes populações do mundo, tais como: mexicana, asiática e americana, porém no Brasil há uma carência de dados sobre as características epidemiológicas. Os dados mostram uma alta prevalência de síndrome metabólica, porém essa prevalência depende dos critérios utilizados e das características da população a ser analisada (OH *et al.*, 2004; DE LUIS *et al.*, 2010).

Estudos populacionais, estimaram-se nos Estados Unidos a prevalência da SM entre 20,5% e 26,7% nos adultos (TULL *et al.*, 2005; FORD *et al.*, 2004), 19,8% e 24% na Europa (MOEBUS *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2004) e 18% e 30% em regiões do Brasil (SOUZA *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2006), sendo mais evidente com o aumento da faixa etária.

Segundo Ford e colaboradores (2002), aproximadamente 24% da população dos Estados Unidos padecem de síndrome metabólica utilizando os critérios de NCEP-ATP III. Balkau e colaboradores (2003) encontraram em algumas populações da Europa, uma variação entre 7% e 36% para homens com idade entre 40 e 55 anos e 5% a 22% para mulheres da mesma idade conforme critério da WHO. Utilizando os critérios EGIR, a síndrome era menos freqüente do que na WHO (1% a 22% em homens, 1% a 14% em mulheres entre 40-55 anos de idade). Em Madrid, utilizando critérios NCEP-ATPIII, a prevalência foi de 25%.

Há poucos estudos que possam representar melhor a população de cada país, em termos de amostragem e grupos étnicos. Um dos estudos com maior amostragem foi o de Ford e colaboradores (2002), 8814 indivíduos com prevalência de 23,1% da

síndrome em americanos entre 1988 e 1994 seguindo os critérios da *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III* (NHANES III).

No Brasil, estudos de Salaroli e colaboradores (2007) envolvendo 1.630 indivíduos de Vitória/ES, demonstraram prevalência foi de 29,8%, utilizando os critérios de NCEP-ATP III, sem diferenças entre sexos. Observou-se alta prevalência na faixa etária entre 25-34 anos. Em outro estudo, em uma Unidade Especializada de Nutrição do Hospital Universitário da UNIRIO, estimou-se a prevalência de síndrome metabólica pelo critério IDF em 61,1% para 55,6%do NCEP. Não houve diferença significativa entre os sexos, com síndrome metabólica aumentando com a idade (LEÃO *et al.*, 2010).

Em Manaus-Am, a síndrome metabólica apresentou alta prevalência, em torno de 50% entre as mulheres portadoras de lúpus eritematoso sistêmico, acompanhadas no Ambulatório Araújo Lima da Universidade Federal do Amazonas (FILHO *et al.*, 2010)

### **2.3 Dislipidemia da Síndrome Metabólica**

A dislipidemia, principal alteração encontrada na síndrome metabólica é caracterizada por perfil lipídico aterogênico característico que consiste em níveis elevados de triglicerídes, VLDL e LDL colesterol e por níveis diminuídos de lipoproteínas de alta densidade HDL (NEELAND *et al.*, 2012).

A obesidade abdominal é responsável por adipócitos hiperatrofiados, que secretam adipocitocinas e estão relacionadas com a resistência insulina. Mecanismos implicados nas alterações lipoproteicas da síndrome metabólica não se encontram totalmente elucidada, porém a hiperinsulinemia certamente tem um papel importante no processo, pois participa da modulação de enzimas-chave do metabolismo lipídico

(VERGES,2001). Nos adipócitos, a resistência insulínica causa um aumento na liberação de ácidos graxos livres e no fígado há supressão de síntese VLDL. Como resultado há liberação de excesso de partículas de VLDL grandes ricas em triglicerídeos (VERGES, 2001) e a diminuição de HDL. A troca de triglicerídeos de VLDL para ésteres de colesterol de HDL pelo “cholesteryl ester transfer protein” (CETP) resulta em liberação rápida de HDL, triglicerídeos em excesso também são transferidos para o LDL, que se torna um substrato mais atraente para a lipase hepática, a qual provoca a lipólise dos triglicerídeos e resulta em partículas pequenas e densas de LDL e são mais aterogênicas e mais propensas a oxidação e absorção na parede arterial. (MIRANDA *et al.*, 2005).

### **2.3.1 Papel do Ácido Úrico na Síndrome Metabólica**

O ácido úrico é o produto final da oxidação do catabolismo das purinas em humanos. A reação envolve consecutivas conversões de hipoxantina a xantina e xantina a ácido úrico, este último é regulado e é catalizado por duas enzimas, a xantina oxidase (XO) e xantina desidrogenase (XD). A xantina desidrogenase é a forma ativa em condições fisiológicas e tem mais afinidade pela nicotinamida adenina dinucleotídeo ( $\text{NAD}^+$ ) do que pelo oxigênio, como receptor de elétrons. Em condições de isquemia, a degradação de ATP aumenta a deficiência de oxigênio e determina uma menor síntese de ATP a partir de AMP nas mitocôndrias, o que pode favorecer a síntese de ácido úrico. Em condições de isquemia a xantina desidrogenase se converte em xantina oxidase e surge em conjunto com o aparecimento das citocinas inflamatórias. Reações químicas catalisadas por XO utilizam água e oxigênio, ao invés de  $\text{NAD}^+$ , doam elétrons para moléculas de oxigênio para produzir xantina e ácido úrico e gerar o radical



livre ânion superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) e peróxido de hidrogênio como produtos (BERRY; HARE, 2004; MENESHIAN; BUKLEY, 2002; GALBUSERA *et al.*, 2006).

As maiores fontes de XO são fígado e intestino delgado, mas há evidência da produção dessa enzima pelo endotélio e miocárdio. Essa enzima é inibida quando se utiliza a droga alopurinol, ocasionando menor formação de ácido úrico e excreção urinária aumentada de hipoxantina e xantina, ambos precursores do ácido úrico (ILIESIU *et al.*, 2010).

A prevalência de ácido úrico elevado ocorre em torno de 50-55% dos pacientes com doenças cardíacas (FILLIPPATOS, *et al.*, 2011; HAMAGUCHI *et al.*, 2011). O limiar do AU não tem sido padronizado e diferentes fontes fornecem vários cut-offs: 6,5 mg/dL (JANKOWSKA *et al.*, 2007), 7,0 mg/dL (TAMARIZ *et al.*, 2011; PASCUALFIGAL *et al.*, 2007) e 9,5 mg/dL (ANKER *et al.*, 2003).

Em pacientes com síndrome metabólica, nível elevado de ácido úrico tem sido atribuído a hiperinsulinemia, já que a insulina estimula a reabsorção do sódio e urato no túbulo proximal e pode diminuir a excreção do ácido úrico (LOPEZ *et al.*, 2006).

Em estudos com animais, a hiperuricemia pode induzir a síndrome metabólica por dois mecanismos: 1. Inibe o óxido nítrico endotelial e a insulina necessita de NO para a captção de glicose (HEINIG *et al.*, 2006). 2. Induz alterações oxidativas e inflamatórias nos adipócitos, induzindo a síndrome metabólica em camundongos obesos (SAUTIN *et al.*, 2007).

### **2.3.2 Síndrome Metabólica e Estresse Oxidativo**

Nos últimos anos tem-se demonstrado que o estresse oxidativo e o processo inflamatório estão associados na patogênese da disfunção endotelial e na progressão da

aterosclerose. O aumento da produção das espécies oxigênio reativo diminui a atividade das enzimas antioxidantes, contribuindo desta maneira para o desenvolvimento da disfunção endotelial. (MARTINEZ *et al.*, 2009).

Quando há uma produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio, o organismo dispõe do sistema antioxidante, que consegue controlar e restabelecer o equilíbrio. O estresse oxidativo é o desequilíbrio entre o sistema pró e antioxidantes, com predomínio dos oxidantes e com danos consequentes (SHAFER; BUETTNER, 2001)

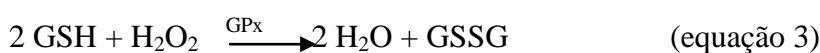
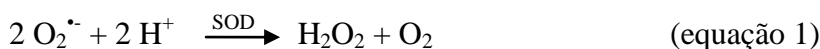
Os mecanismos de defesa antioxidante são classificados em enzimático e não enzimáticos (GOLDFARB, 1999), e podem ser conforme mecanismos de ação denominados de antioxidantes de prevenção, interceptação e de reparação, conforme localização orgânica (intracelulares e extracelulares) e de proveniência endógena (síntese) ou exógena (dieta) (tabela 2).

Os antioxidantes de prevenção criam condições favoráveis para evitar a formação de espécies reativas de oxigênio, como na redução de antioxidantes de interceptação previamente oxidados, no caso a glutathione (equação 3). Os antioxidantes de interceptação reagem diretamente com as espécies reativas de oxigênio, as transformam em substâncias menos reativas ou até não reativas, impedindo seu ataque às estruturas celulares; os antioxidantes de reparação favorecem a remoção dos danos moleculares causados pelas espécies reativas de oxigênio e a reconstituição da estrutura e da homeostasia celular (DROGE, 2002; GASSEN *et al.*, 2003) .

**Tabela 2-** Origem (endógena ou exógena), localização (intracelular ou extracelular) e mecanismos de ação (prevenção, intercepção ou reparação) dos principais antioxidantes orgânicos.

<b>Antioxidantes Exógenos</b>	<b>Antioxidantes Endógenos</b>
<b>Prevenção</b>	<b>Extracelulares</b>
	<b>Intracelulares</b>
Zinco	<b>Prevenção</b>
Selênio	Albumina
	Bilirrubina
<b>Intercepção</b>	Ceruloplasmina
Ácido ascórbico	Ferritina
Alfa-tocoferol	Mioglobina
Carotenóides	Metalotioneina
	Haptoglobina
	<b>Intercepção</b>
	Glutationa
	Ácido úrico
	Coenzima Q
	<b>Reparação</b>
	Metaloenzimas

O sistema antioxidante enzimático é representado por: superóxido dismutase (SOD) que catalisa a dismutação do ânion radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ) a peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e  $O_2$  (equação 1). A Catalase que atua na decomposição de  $H_2O_2$  a  $O_2$  e  $H_2O$  (equação 2) e a glutaciona peroxidase (GPx) que atua sobre peróxidos em geral, utilizando a glutaciona como co-fator (equação 3) (VASCONCELOS *et al.*, 2007).



O Ácido úrico é um antioxidante capaz de proteger o DNA e lipídios de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, pois pode reagir com anion superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e particularmente peroxinitrito (KAND'AR, *et al.*, 2006). O nível elevado de ácido úrico no sangue em indivíduos com aterosclerose pode ser um indicativo da existência de um mecanismo de compensação que o organismo encontrou para controlar o estresse oxidativo (NIETO *et al.*, 2000).

O AU reage preferencialmente com o ânion peroxinitrito (KUZKAYA, 2005; ROBINSON *et al.*, 2004) formado pela reação entre  $\text{NO}^\bullet$  e radical superóxido, ocorrendo particularmente no endotélio vascular, eliminando-o no espaço extracelular. O peroxinitrito é capaz de induzir a morte celular ou levar a um funcionamento anormal, contribuindo para várias formas de doenças cardiovasculares (SZABO, *et al.*, 2007). A presença do ácido ascórbico e tióis são necessários para a completa eliminação do peroxinitrito (KUZKAYA *et al.*, 2005). Um dos produtos finais da peroxidação lipídica é o malondialdeído (MDA) (MEANEY *et al.*, 2008)

Uma diminuição no estado antioxidante pode ser observado na síndrome metabólica como resultado da redução da atividade enzimática e dos níveis de vitamina E e C (DERMICAN *et al.*, 2008; FORD *et al.*, 2003). Os níveis do estado antioxidante estão reduzidos e peróxidos e outros marcadores do estresse oxidativo estão aumentados proporcionalmente pelos números de critérios da síndrome metabólica no indivíduo (DEMIRBAG *et al.*, 2006).

### 2.3.3 Síndrome Metabólica e Inflamação

Inflamação induzida pela obesidade contribui para o desenvolvimento de muitas doenças crônicas, incluindo diabetes tipo 2, aterosclerose, doenças do fígado e algumas formas de câncer (seio, próstata, fígado, útero, esôfago, pâncreas, etc) (LUKENS *et al.*, 2011; OSBORN *et al.*, 2012).

O processo de aterogênese em conjunto com a SM é conduzido pela reação de inflamação induzida pelos fatores de risco e a resposta imunológica (ROSS, 1999; WILLERSON *et al.*, 2004). A síndrome metabólica está associada com um elevado estado inflamatório (SUTHERLAND *et al.*, 2004), incluindo aumento plasmático de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-18 (NORATA *et al.*, 2007; CHOI *et al.*, 2007), consistente com o aumento da massa do tecido adiposo e níveis de adiponectina diminuídos característico da SM (BAHIA *et al.*, 2006; XYDAKIS *et al.*, 2004; CHOI *et al.*, 2007). Os marcadores de inflamação são alvos na prevenção ou no tratamento da aterosclerose e suas complicações (KLEIN *et al.*, 2006).

O tecido adiposo pode responder rapidamente e de forma dinâmica a alterações no excesso de nutrientes através de hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos (HALBERG *et al.*, 2008). Com a obesidade e aumento progressivo dos adipócitos, o fornecimento de sangue para os adipócitos podem ser reduzidos com conseqüente hipóxia (CINTI *et al.*, 2005). A necrose e infiltração de macrófagos de tecido adiposo levam a uma superprodução de fatores pró-inflamatórias como as citocinas inflamatórias. Isso resulta em uma inflamação localizada no tecido adiposo que se propaga sistemicamente com desenvolvimento de co-morbidades relacionadas à obesidade (TRAYHURN *et al.*, 2004)

O aumento da massa gordurosa provoca aumento da lipólise e ácidos graxos livres não esterificados, podendo alterar a função endotelial. Os ácido graxos inibem o óxido nítrico sintase (eNOS) e estimulam a geração de ânion superóxido por células endoteliais e vasculares via ativação da NADPH oxidase, contribuindo para a diminuição da biodisponibilidade do NO e para disfunção endotelial (DANDONA *et al.*, 2004).

Há um aumento na liberação de ácidos graxo livres não esterificados pelo processo inflamatório, inibindo o IRS-1 (Substrato-1 do receptor de insulina) e consequentemente a resistência periférica à insulina no músculo esquelético e fígado, associado com o estresse oxidativo (KENNEDY *et al.*, 2009; SHAH *et al.*, 2008).

As citocinas pró-inflamatórias são produzidas pelos adipócitos em obesos e a relação entre maior secreção e níveis altos de citocinas seria esperada, predispondo ao desenvolvimento da SM. Neste caso, quanto maior a presença de tecido adiposo maior a associação entre inflamação e SM (VANHALA *et al.*, 2006).

#### **2.3.4. Interleucinas**

A interleucina 6 (IL-6) está envolvida no desenvolvimento da hiperinsulinemia e na SM, desempenha papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoproteica (LPL) e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, reduzindo a expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. Esta desempenha funções imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual (FRANCISCO *et al.*, 2006).

As Citocinas pró-inflamatórias estimulam a elevação das concentrações plasmática da PCR, indivíduos com níveis aumentados de PCR apresentam valores aumentados de IL-6. Desta maneira, a concentração desta interleucina pode predizer morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que já apresentaram algum evento cardiovascular (FRANCISCO *et.al.*, 2006).

O fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) age no adipócito e desempenha um papel regulador no acúmulo de gordura corporal, pela inibição da lipogênese, com diminuição da LPL, GLUT-4 e da acetil-CoA sintetase e aumento da lipólise (MONTAGUE *et al.*, 1998). Em indivíduos obesos, há uma correlação inversa entre TNF- $\alpha$  e metabolismo da glicose (WINKLER *et.al.*, 2003).

Há redução da síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana e a diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina, ocasionando o aumento da glicogênese hepática (ARNER, 1996; HSUEH, 2003). O TNF- $\alpha$  é mediador central da resposta de fase aguda em especial da PCR e um marcador independente para o infarto do miocárdio (FRANCISCO *et.al.*, 2006; WILLERSON *et.al.*, 2004).

A interleucina 1- $\beta$ , pertence a família da IL-1, produzida por monócitos e macrófagos, células endoteliais, musculares lisas e plaquetas ativadas. Esta interleucina em conjunto com o TNF- $\alpha$ , estimula a produção de IL-6 por células musculares lisas e aumenta a expressão dos macrófagos, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), junto com progressão do processo inflamatório da aterosclerose (FRANCISCO *et.al.*, 2006).

A interleucina 10 (IL-10) é a maior citocina inflamatória que tem sido associado com a resistência insulina, obesidade, SM e diabetes (YE *et al.*, 2006; CHANG *et al.*,

2005).O polimorfismo da IL-10 é também identificado na síndrome do ovário policístico (KARADENIZ *et al.*, 2008). Os níveis de IL-10 são significativamente relacionados com IL-6, PCR e TNF- $\alpha$ , mas não com adiponectina em indivíduos saudáveis. No entanto a IL-10 é significativamente correlacionada com adiponectina especialmente em indivíduos com síndrome metabólica (CHOI *et al.*, 2007; NISHIDA *et al.*, 2007).

A adiponectina é um hormônio secretado pelos adipócitos e possui propriedades antilipolíticas e antiinflamatórias. Indivíduos com alterações nos genes que codificam a adiponectina são predispostos a desenvolver SM, IR, diabetes, obesidade e doenças coronarianas. Seus níveis plasmáticos estão diminuídos em indivíduos obesos quando comparados a indivíduos não obesos. Devido às suas propriedades, é um marcador da SM, pois seus níveis diminuídos foram correlacionados com a elevação das IL-6, TNF- $\alpha$  e PCR (SUZUKI *et al.*, 2005).

Choi e colaboradores (2007) demonstraram que indivíduos sem SM apresentaram maiores níveis de adiponectina, quando comparados com indivíduos com SM. Ao correlacionar as concentrações de adiponectina com os componentes da SM, a associação foi inversa entre a adiponectina e pressão arterial, triglicérides, glicemia e circunferência da cintura. A associação foi direta entre adiponectina e HDL-colesterol e houve correlação com IMC, PCR e IL-6. Além da adiponectina está associada com a SM também pela regulação de citocinas (CHOI *et al.*, 2007).

### **2.3.5 Proteína C reativa**

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda, sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas como a IL-6, TNF- $\alpha$  e a IL-1. Seus níveis estão aumentados em



respostas ao processo inflamatório agudo e triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas (ABDELLAOUI *et al.*, 2007), tendo a capacidade de predizer eventos cardiovasculares (DUNCAN *et al.*, 2001). É um marcador de inflamação geral, tornando-a adequada para avaliar em indivíduos com a síndrome metabólica, níveis elevados de PCR quando dosado por metodologia ultra-sensível (PCR-us) estão associados com o aumento do número de leucócitos, insulina resistência (DEEPA *et al.*, 2006), IMC (GULDIKEN *et al.*, 2007; SAITO *et al.*, 2003) e hiperglicemia (BAHIA *et al.*, 2006; GONZALEZ *et al.*, 2006).

A PCR, além de biomarcador do processo aterosclerótico, está envolvida na patogênese da aterosclerose por meio de vários mecanismos: a) inibe a transcrição do óxido-nítrico-sintase endotelial (eNOS) nas células endoteliais e desestabiliza o RNAm da eNOS, o qual leva a um decréscimo na liberação basal de NO<sup>-</sup>; b) promove a expressão de moléculas de adesão (CAMs) pelas células endoteliais, induz a MCP-1 e promove a captação de colesterol pelos macrófagos (FRANCISCO *et al.*, 2006); c) estimula os monócitos a produzir o fator tissular e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) por meio da estimulação do fator de transcrição nuclear kappa- $\beta$  (DANDONA *et al.*, 2007; FRANCISCO, 2006; DARVALL, 2007).

### **2.3.6. Ferritina**

A ferritina é uma proteína de fase aguda, tem sido relacionada com a insulina resistência (FERNANDEZ-REAL *et al.*, 1998; SHEU *et al.*, 2003), SM (JEHN *et al.*, 2004) e diabetes (JIANG *et al.*, 2004). Há evidências que o aumento do armazenamento de ferro no organismo, avaliado pela ferritina no soro, pode estar associado com hipertensão, dislipidemia, insulina em jejum e glicemia elevada e obesidade central. A

deposição do ferro em excesso no músculo reduz a captação da glicose devido à lesão muscular (MERKEL *et al.*, 1988) e acelera aterosclerose e lesão endotelial em modelos experimentais (ARAUJO *et al.*, 1995; LEKAKIS *et al.*, 1999).

A hepcidina, peptídeo produzido pelo fígado e responsável pela homeostase do ferro no organismo está elevada em processos inflamatórios, resultando em hipoferremia. Sua síntese está relacionada com excesso de ferro e processo inflamatório e sua inibição na anemia e hipoxia (PARK *et al.*, 2001).

A hipoferremia associa-se a subsequente anemia da inflamação, com aumento das concentrações plasmáticas da proteína de fase aguda e citocinas como a Interleucina-6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ) e inibidor da atividade de plasminogênio-1 (PAI-1) (NICOLAS *et al.*, 2002; NEMETH *et al.*, 2003).

O ferro converte relativamente espécies não radicalares como o  $H_2O_2$  em espécies altamente reativas, tais como radical hidroxila ( $\bullet OH$ ), desse modo favorecendo o ataque oxidativo nas membranas celulares e outros componentes celulares (OBERLEY, 1988; WOLFF, 1993; ANDREWS, 1999; BEARD, 2001).

### **2.3.7 Triptofano e Quinurenina**

Na obesidade, o excesso de alimentos ingerido leva a ingestão excessiva de triptofano (TRP), aminoácido essencial na regulação da ingestão calórica (BRANDACHER *et al.*, 2007).

O triptofano é um aminoácido essencial importante no balanço do nitrogênio, manutenção da massa muscular e corporal em humanos (MYINT *et al.*, 2007). A degradação do triptofano pode ser por duas vias metabólicas não proteicas: biosíntese do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina) ou tanto pelas enzimas triptofano

2,3-dioxigenase (TDO) ou indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) a N-formil-quinurenina e quinurenina (PERTOVAARA *et al.*, 2005).

O Triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) é induzido pelas concentrações homeostáticas de triptofano no soro e estress, a ativação do IDO é regulada em resposta à infecção e inflamação dos tecidos, citocinas Th1, tais como IL-2, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  (OXENKRUG, 2010). A ingestão dietética de triptofano pode afetar sua concentração sérica e a quinurenina por relação triptofano (kyn / trp). Portanto, o triptofano é considerado um marcador mais confiável quando induzido por IDO no soro (MELLOR, 2004; WEISS *et al.*, 2004).

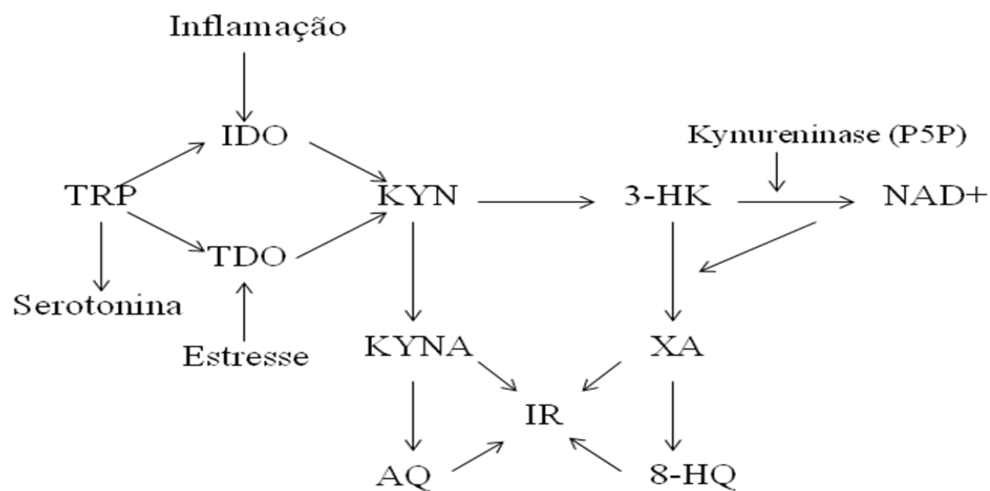
O Indolamino 2,3-dioxigenase (IDO) é expresso principalmente em células apresentadoras de antígenos (APCs), no início de uma resposta imune, A sua ativação leva a uma diminuição da concentração de triptofano nos microambientes locais, suprimindo, assim, a ativação de linfócitos-T circunlantes (MELLOR *et al.*, 2003). A relação KYN (produto) e TRP (substrato) é um estabelecido e estimador da atividade do IDO (BRANDACHER *et al.*, 2006).

A enzima indolamino 2,3-dioxigenase (IDO) é controlada em circunstâncias normais, mas pode ser estimulada por citocinas pró-inflamatórias tais como IFN-  $\gamma$  e TNF- $\alpha$  em monócitos e macrófagos (KING; THOMAS, 2007) e a atividade está aumentada em indivíduos com doenças inflamatórias (SCHROECKSNADEL *et al.*, 2006), sepsis (HUTTENEN *et al.*, 2010) e a diminuição da qualidade de vida em paciente com câncer (SCHROECKSNADEL *et al.*, 2007).

As células T nas placas ateroscleróticas são principalmente do tipo Th1, secretoras de citocinas pro-inflamatórias como o IFN-  $\gamma$  que é indutor da IDO

(HANSSON *et al.*, 2004), com supressão da resposta imune Th2 (MANGGE *et al.*, 2004; BRANDACHER *et al.*, 2007).

A disregulação das vias TRP-KYN e KYN-nicotinamida adenina dinucleotídeos (NAD) é um dos mecanismos da resistência a insulina. A via KYN-NAD requer piridoxal 5- fosfato (P5P), uma forma ativa da vitamina B<sub>6</sub>, como co-fator. A deficiência de P5P desvia a produção de NAD para a formação excessiva de ácido xanturênico (XA). O ácido xanturênico e outros metabólitos da KYN podem prejudicar a produção, liberação e atividade da insulina (OXENKRUG, 2013).



**Figura 1-** Via metabólica quinurenina e triptofano. Fonte: Oxenkrug, 2013.

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Avaliar a relação entre marcadores bioquímicos da síndrome metabólica em indivíduos hiperuricêmicos.

#### **3.2 Específicos**

- 3.2.1. Investigar o perfil antropométrico e metabólico de pacientes atendidos no LAC-HUGV com solicitação de dosagem da uricemia.
- 3.2.2. Verificar o perfil antioxidante/oxidante sérico dos indivíduos e correlacionar com marcadores da síndrome metabólica.
- 3.2.3. Analisar marcadores bioquímicos e inflamatórios no plasma de pacientes com ou sem hiperuricemia e correlacionar com outros marcadores da síndrome metabólica.
- 3.2.3. Associar os parâmetros imunológicos e bioquímicos com os da síndrome metabólica nestes pacientes.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo de Estudo**

Este foi um estudo analítico, de delineamento transversal, correlacionando marcadores inflamatórios e da síndrome metabólica em indivíduos hiperuricêmicos, em um laboratório universitário da cidade de Manaus.

### **4.2 População de Estudo**

Livre demanda dos pacientes de ambos os gêneros com idade entre 18 e 45 anos, atendidos no LAC-HUGV (Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas). A amostra foi originada de pacientes submetidos a exames de rotina, que na solicitação foi pedido dosagem de ácido úrico.

### **4.3 Amostragem**

A população-estudo foi constituída por 499 indivíduos, adulto de ambos os sexos, coletados no período de janeiro a abril de 2013. Os pacientes foram agrupados em quatro grupos: 1. Controle (n=75) 2. Pré-síndrome (n=226) (apresentavam pelo menos 1 critério da síndrome metabólica) 3.Síndrome Metabólica (n=129) 4.Hiperuricêmicos (n=69).

### **4.4 Critérios de seleção**

#### **4.4.1 Critérios de inclusão**

O critério de seleção foi baseado em pacientes submetidos a exames de rotina, que na solicitação foi pedido dosagem de ácido úrico e aqueles que aceitaram participar da pesquisa.

#### **4.5 Captação e recrutamento dos participantes**

Os participantes do estudo selecionados, que se apresentaram no LAC/HUGV foram convidados e informados sobre o desenvolvimento da pesquisa, sua finalidade e métodos. Aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foi aplicado um questionário para obtenção de informações pessoais.

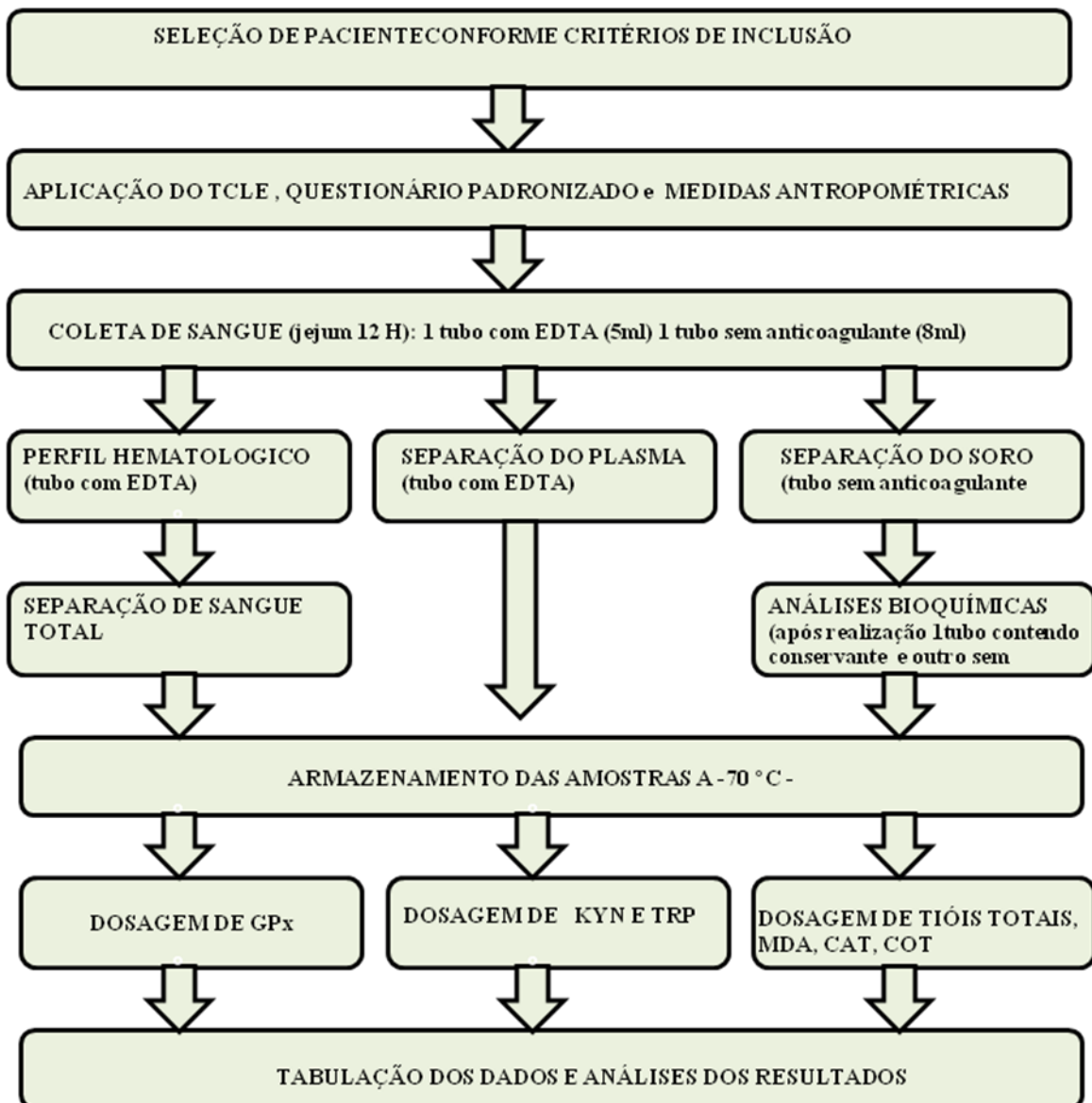
#### **4.6. Exame antropométrico**

Cada participante foi avaliado sob o ponto de vista antropométrico (peso, estatura e circunferência da cintura) todos em duplicata. O peso corporal foi obtido em balança eletrônica (precisão de 0,1 kg). A estatura foi obtida em estadiômetro de parede com o indivíduo descalço e com precisão de 0,5 cm. Desta forma, calculou-se o índice de massa corporal ( $IMC = \text{Peso}/\text{Estatura}^2$ ), conforme recomendação da Organização Mundial de Saúde para avaliação do estado nutricional (OMS, 2000). Foram utilizados os pontos de corte para a classificação dos indivíduos quanto ao IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ): baixo peso ( $IMC < 18$ ); normal  $\geq 18,5$  e  $< 25$ ; pré-obesidade  $\geq 25$  e  $< 30$  e obesidade  $\geq 30$ . A circunferência da cintura (CC) foi aferida com fita métrica. Para a medida da CC, o indivíduo ficou de pé e abdômen relaxado, passando-se a fita inelástica ao redor da área entre as costelas e a crista ilíaca, em plano horizontal. A pressão arterial foi medida no braço não dominante, na altura do coração, com esfigmomanômetro de mercúrio, com precisão de 2 mmHg, com o indivíduo sentado e em repouso de pelo menos 5 minutos (Sociedade brasileira de cardiologia, Sociedade Brasileira de hipertensão, Sociedade Brasileira de nefrologia, 2006). Sendo considerado ótima a pressão sistólica  $< 120$  mmHg e pressão diastólica  $< 80$  mmHg; normal: pressão sistólica  $< 130$  mmHg e pressão

diastólica < 85 mmHg, segundo as recomendações da VI diretrizes brasileiras de hipertensão, 2010.



#### 4.7 Fluxograma de procedimentos



#### **4.8 Coleta de material biológico**

Os pacientes foram submetidos à coleta de 13 mL de sangue e distribuídos em 2 tubos: 1. Tubo contendo o anticoagulante etilenodiaminotetracético (EDTA) para a realização do perfil hematológico, a dosagem de glutathione peroxidase e separação do plasma para realização das dosagens de quinurenina e triptofano. 2. Tubo sem anticoagulante para as dosagens bioquímicas e do estresse oxidativo. As amostras de soro, plasma e sangue total foram aliquotadas em eppendorf e armazenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$ , até a realização das dosagens.

#### **4.9 Preparação das amostras biológicas**

##### **4.9.1 Processamento do sangue total**

Em um dos tubos com anticoagulante, foi aliquotado 200  $\mu\text{L}$  de sangue total para posterior realização do marcador do estresse oxidativo, glutathione peroxidase. Todas as amostras foram identificadas e armazenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  até realização das análises.

##### **4.9.2 Separação do plasma**

O tubo com anticoagulante (EDTA) contendo a amostra de sangue foi centrifugada a 1.500g durante 10 minutos, foi retirado o plasma. Após, foram aliquotadas em microtubos eppendorf, devidamente identificados com o número de registro e armazenados sob refrigeração à  $-70^{\circ}\text{C}$  até realização das análises.

##### **4.9.3 Separação do soro**

O tubo sem anticoagulante contendo a amostra de sangue foi centrifugada a 1.500g durante 10 minutos. Após foram aliquotadas em microtubos eppendorf contendo

solução conservante (tabela 2) na proporção de 5 µL para cada ml de soro e outro sem conservante. Foram armazenados sob refrigeração à -70°C até realização das análises.

**Tabela 3** Solução conservante para análises do estresse oxidativo.

<b>Constituinte</b>	<b>Concentração</b>	<b>Finalidade</b>
Butilidroxitolueno 0,2% (BHT)	1mM	Retarda a oxidação através do impedimento na formação de peróxidos.
Desferroxamina (DFO)	1mM	Quelante de metal
Fenilmetanosulfonil flúor (PMSF)	1mM	Inibidor de protease
Etanol 96%	-	Veículo

#### **4.10 Análises hematológicas**

Foi realizado o hemograma por método automatizado utilizando o equipamento XT-2000I da marca Sysmex, pelo método de citometria de fluxo e impedância. As análises foram realizadas no mesmo dia da coleta.

#### **4.11 Análises bioquímicas**

Os parâmetros de função renal (ácido úrico, uréia, creatinina), hepático (TGO/AST, TGP/ALT, Fosfatase alcalina (ALP), Gama GT, metabólico (glicose, colesterol, triglicerídeos, HDL, LDL), Proteinograma (Proteínas totais e albumina),  $\alpha$ -1 glicoproteína, ferro e ferritina foram avaliados pelo método colorimétrico, em contador bioquímico automatizado, modelo BT plus 3000 da marca Wiener, utilizando kits comerciais da marca Wiener. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as orientações do fabricante. A proteína C reativa ultra-sensível (PCRus) foram determinadas pelo método de imunoturbidimetria, no equipamento BT 3000 plus, utilizando KITS comerciais da marca Wiener.

#### **4.12 Determinação da capacidade antioxidante total (CAT)**

A determinação foi realizada seguindo o protocolo de Erel (2004). Foi preparado uma solução de ABTS (ácido 2,2'-azino-bis[3-etilbenzotiazolino-6-sulfônico]) em água deionizada, seguida da adição de persulfato de potássio 5mM e repouso no escuro à temperatura ambiente durante 12-16 h antes da utilização. Após este repouso, a solução estoque de ABTS oxidada foi diluída até obter uma absorbância de  $1.000 \pm 0,1$  em comprimento de onda de 630 nm, em leitor de Elisa (DTX 800 Multimode Detector, Beckman Couter). Na microplaca de 96 poços de fundo chato, foram adicionados 300  $\mu$ L do ABTS diluído e 10  $\mu$ L de soro, foi incubado por 15 minutos, à temperatura ambiente e ao abrigo da luz. A concentração de CAT foi calculada usando como padrão solução de 1mmol/L de Trolox<sup>®</sup> (ácido 2-carboxílico-6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano) e os resultados dos ensaios foram expressos em mmol Trolox Equivalente/L.

#### **4.13 Determinação da capacidade oxidante total (COT)**

Esta determinação foi realizada conforme o protocolo descrito por Erel (2005) e realizado em microplacas, onde foram adicionados 35  $\mu$ L de soro cuja presença dessas moléculas oxidaram o ferro presente em 11  $\mu$ L de solução reagente de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 25mM contendo: o-dianisidina dicloridrato 10mM + sulfato ferroso 5 mM, na presença de 225  $\mu$ L solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 25mM contendo: xilenol laranja 150  $\mu$ M, NaCl 140 mM + glicerol 1,35M, pH 1,75. Neste meio ácido, os íons férricos formaram um complexo colorido com o xilenol de intensidade proporcional à concentração total de moléculas oxidantes presentes na reação. Após 4 minutos de incubação a 37°C, a leitura da absorbância foi no comprimento de onda de 560 nm em leitor de Elisa (DTX 800

Multimode Detector, Beckman Couter). A concentração foi calculada com base na curva padrão traçada com solução padrão de  $H_2O_2$  e os resultados do ensaio foram expressos em termos de  $\mu\text{mol } H_2O_2$  Equivalente/L.

#### **4.14 Determinação da atividade da enzima Glutathione Peroxidase (GPx)**

A dosagem da atividade da GPx, foi realizado em sangue total , de acordo com as orientações do fabricante do kit Ransel (RS 505) da marca Randox<sup>®</sup>, baseado na metodologia de Paglia & Valentine (1967), que consiste no seguinte princípio: a GPx catalisa a redução de GSH a GSSG pelo hidroperóxido de cumeno. A determinação da atividade da GPx foi feita de acordo com a técnica padronizada , comprimento de onda de 340 nm, entre as três leituras com intervalo de 1 minuto entre elas. O resultado foi multiplicado pelo fator de diluição e expresso em U/L.

#### **4.15 Determinação do Triptofano e quinurenina por HPLC**

O triptofano e quinurenina foram determinados simultaneamente por HPLC, segundo Yamada et al (2008) e adaptações. Foi utilizado para a fase móvel 15 mM acetato de sódio e 27 mL de acetonitrila, ajuste com ácido acético a um pH final de 4,0. Foi utilizada na separação uma coluna ODS C18 de 15 cm, 4.6  $\mu$  (SHIMADZU). A solução estoque do padrão triptofano e quinurenina foi diluída em metanol na concentração de 100 e 10  $\mu\text{M}$  respectivamente. Para a curva padrão, foi realizada uma série de padrões com concentrações diferentes: Trp/kyn ( $\mu\text{M}$ ) 50/5; 25/2,5; 12,5/1,25; 6,25/0,625; 3,125/0,325. Para detecção do triptofano foi utilizado o comprimento de onda de 278 nm e quinurenina 360nm. Na extração foi utilizado 400  $\mu\text{l}$  do soro e 25  $\mu\text{l}$  de ácido perclórico, homogeneizado em vórtex por 1 minuto e centrifugado a 12000

rpm a 4° C durante 10 minutos. Após foi injetado 20 µl do sobrenadante para análise no HPLC. O fluxo foi mantido 1,0 ml/min, tempo de corrida de 5 minutos para quinurenina e 10 minutos para triptofano. A concentração de quinurenina e triptofano foi expressa em µmol/L.

#### **4.16 Dosagem do Malondialdeído (MDA)**

O malondialdeído (MDA) presente no soro das amostras foi medido através da reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA), para estimar a intensidade da peroxidação lipídica, através da formação de um cromógeno de cor rosa. A absorção foi lida através da técnica espectrofotométrica, segundo Ohkawa et al. (1979).

Foram preparados os seguintes reagentes: Dodecil sulfato de sódio 8,1%, HCl 0,5M, Ácido tiobarbitúrico (TBA) A 20Mm, hidroxibutiltolueno (BHT) a 7,5% em etanol. Adicionou-se nos tubos de ensaio 0,25mL de soro, 0,75 mL de HCl 0,5M, 0,75 mL de hidroxibutiltolueno, 125 µl de água deionizada e 100 µl de dodecil sulfato de sódio 8,1%. Após adição dos reagentes, homogeneizaram-se as amostras utilizando o vórtex e aqueceu-se a 100 ° C no banho seco por 15 minutos. Resfriou-se os tubos em banho de gelo por 10 minutos. Depois de resfriadas, centrifugou-se as amostras a 3000 rpm por 15 minutos. Em seguida fez-se a leitura do sobrenadante em absorbância de 535 nm em espectrofotômetro T70 UV/VIS PG Instruments Ltda. Os níveis de MDA total das amostras foram calculados através da razão entre a absorbância da amostra e uma solução padrão de MDA (1,1,3,3-tetrahidroxipropano), multiplicada pela concentração da solução padrão. Os resultados foram expressos em µmol/L.

#### **4.17 Dosagem de tióis totais**

A concentração sérica de tióis totais ou grupos sulfidrilo (-SH) foi dosada pelo método descrito originalmente por Elmman (1959), modificado por Hu (1994).

Uma alíquota de soro (7,5  $\mu$ L) foi misturada a 300  $\mu$ L de tampão Tris-EDTA (0,25 mM de Tris base + 20 mM de EDTA, pH 8,2) que posteriormente reagiu com 3,8  $\mu$ L de uma solução a 10mM do ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB) em metanol, formando um ânion altamente colorido. Após incubação de 15 minutos à temperatura ambiente, a leitura da absorbância no comprimento de onda de 412 nm em leitor de Elisa (DTX 800 Multimode Detector, Beckman Couter). A concentração de tióis totais no soro foi calculada usando a GSH como padrão e expressa em mmol/L.

#### **4.18 Considerações Éticas**

Este projeto foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amazonas, sob o n° 10845812.5.0000.5020. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as legislações vigentes preservando a integridade dos participantes e de modo que nenhum dano a este possa ter sido causado.

#### **4.19 Análise estatística**

Foi elaborado um banco de dados em planilha eletrônica, onde todas as variáveis foram anotadas. Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão. As comparações entre os grupos foram feitas utilizando o teste ANOVA, teste não paramétrico, Kruskal Wallis. A normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk's, utilizando o programa estatístico Software Graph Pad InStat 6. A correlação foi avaliada pelo teste de Spearman's. Nível de significância utilizado  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

### 1. Características gerais da população estudada

Fizeram parte do estudo 499 indivíduos que procuraram o atendimento do laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas, no período de janeiro a abril de 2013, segundo os critérios de inclusão. Para o melhor desenvolvimento do trabalho, a população do estudo foi agrupada em quatro grupos: 1. Controle 2. Pré-síndrome (apresentavam pelo menos 1 critério da síndrome metabólica) 3. Síndrome Metabólica 4. Hiperuricêmicos (com pré-síndrome e síndrome metabólica). Valores de referência para os indivíduos normouricêmicos foram considerados 4,0-6,0mg/dL e hiperuricêmicos com valores de  $\geq 6,0$ mg/dL (feminino) e  $\geq 7,0$ mg/dL (masculino).

A média geral de idade dos indivíduos deste estudo foi de  $33 \pm 8,0$  anos, com predomínio de mulheres (65%), quanto ao nível de escolaridade, 209 (42%) eram de nível médio completo. Em relação à prática esportiva, 32% praticavam algum esporte, 7,4% eram fumantes e 26% consumiam bebida alcoólica. A Tabela 4 apresenta as características gerais dessa população.

Quanto ao perfil antropométrico foram observados que 226 (45%) tinham peso acima do normal e a circunferência da cintura das mulheres estavam acima do limite  $92 \pm 13,9$ . Levando, conseqüentemente, a uma faixa de sobrepeso 155 (31%) dos participantes deste estudo, destes 138 (28%) possuíam IMC superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ , que se refere a faixa da obesidade. O perfil metabólico da população geral estudada demonstrou que a maioria das dosagens bioquímicas estava normal em ambos os sexos, com exceção da dosagem de HDL que se encontrava abaixo da normalidade.



A medida da pressão sistólica e distólica foram normais no contexto geral. Entretanto, foi observado neste estudo que a pressão arterial, bem como os marcadores bioquímicos apresentou diferenças estatísticas entre os grupos, sendo maior nos indivíduos com síndrome metabólica e hiperuricêmicos associado com síndrome metabólica do que o grupo controle.

Um total de 179 (34%) indivíduos apresentaram a síndrome metabólica, definidos conforme os critérios *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP/ATP) III*, participantes com 3 ou mais critérios eram definidos como tendo síndrome metabólica. A síndrome metabólica varia de acordo com os grupos étnicos, idade e sexo e a prevalência vem aumentando devido à hipoatividade e alimentação hipercalórica nos indivíduos de países tanto em desenvolvimento como desenvolvido.

**Tabela 4.** Características gerais de indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril de 2013.

	Todos		NORMOURICEMIA		HIPERURICEMIA		Valor p
	Participantes	Controles	Pré	Síndrome	Pré	Síndrome	
	n=499	n=75	Síndrome n=226	Metabólica n=129	Síndrome n=26	Metabólica n=43	
Sexo (F) n(%)	325 (65,1%)	45(60%)	157(70%)	99(77%)	11(42%)	14(32%)	
Esc. nível médio completo n(%)	209(42%)	20(27%)	100(44%)	56(43%)	15(58%)	18(42%)	
Idade(anos) n(%)	33±8,0	27±7,4	32±14,1	33±7,4	32±7,4	36±7,3	
Fuma (sim) n(%)	37(7,4%)	1(1,3%)	14(6,2%)	14(11%)	5(19%)	3(7%)	
Ativ.Física n(%)	159(32%)	15(20%)	51(23%)	35(27%)	9(35%)	21(49%)	
Etilismo(Sim)	131(26%)	30(40%)	68(30%)	41(32%)	7(27%)	13(30%)	
Peso (kg)	74±18,5	59,2±11,6	69±15,0	80±19,0	69±10,8	92±22,7	< 0,0001
Altura (cm)	1,7±0,91	1,6±0,1	1,6±0,08	1,6±0,1	1,6±0,11	1,7±0,09	0,0012
Circ Cintura (F)	92±13,9	79±6,0	91±12,5	100±12,3	89±7,2	105±19,0	< 0,0001
Circ Cintura(M)	97±13,5	85±8,2	94±11,4	104±14	93±5,1	110±11	< 0,0001
IMC Kg/m <sup>2</sup>	28±6,4	22±2,6	27±5,1	31±7,1	26±3,0	33±7,5	< 0,0001
PA sistólica mmHg	121±16,7	113±11	115±13	128±16	125±14	135±20	< 0,0001
PA diastólica	78±12	71±7,0	74±10	83±10	81±11	88±13	< 0,0001
Glicemia mg/dL	96±40	84±7,0	88±32	111±53,0	86±8,7	119±54,1	< 0,0001
Uréia mg/dL	28 ±15	25 ±6,4	26 ±6,7	28 ±17,3	46 ±32	34 ±20,3	< 0,0001
Creatinina mg/dL	0,9 ±3,0	0,7 ±0,2	0,7±0,15	0,7±0,21	1,5±2,6	1,4±2,0	< 0,0001
Ácido úrico mg/dL	4,7 ±1,8	4,0±1,2	4,2±1,1	4,3±1,2	7,7±1,2	8,0±1,7	< 0,0001
Proteínas totais	7,4 ±3,0	7,2 ±0,57	7,3 ±0,69	7,3 ±0,63	7,1 ±1,0	7,4 ±1,1	0,7272
Albumina mg/dL	4,2 ±0,5	4,3 ±0,5	4,2 ±0,5	4,2 ±0,4	4,2 ±0,5	4,3 ±0,5	0,7913
Colesterol mg/dL	182±47	161±27,8	172±40,6	192±43,2	215±75,3	220±59,5	< 0,0001
HDL (F) mg/dL	40±11	53±7,0	40±10,0	36±9,4	45±10,4	33±10,2	< 0,0001
HDL(M) mg/dL	34±8,7	45 ±7,4	33 ±7,4	31±6,8	33 ±6,6	29 ±6,3	< 0,0001
Triglicerídeos	140 ±113	72 ±31	101 ±57,5	204 ±134	168 ±117	256 ±159,3	< 0,0001
TGO U/I	27±29,7	21±16	26±22,1	24±12,2	23±8,0	52±78,2	< 0,0001
TGP U/I	32±32,8	26±35,4	30±23,1	33±21,2	26±11,9	59±73,5	< 0,0001
Fosfatase alcalina	178±164,4	180±346,8	163 ±74,3	195 ±140,7	187 ±120	192 ±87,3	< 0,0001
Gama GT mg/dL	44±49,0	32±78,8	35±27,0	54 ±47,6	47 ±39,6	78 ±60,0	< 0,0001
α-1 glicoproteína	77±32,5	69±31,7	73±30,5	81±36	87±32,2	93,0±25,8	< 0,0001
Ferro mg/dL	93±46	91±41,5	95±48,6	89,1±37,2	100±91,0	119±77	0,4203
Ferritina mg/dL	116±160	70±53,2	97±165	128±107	137±107	245±221	< 0,0001
Proteína C reativa	0,58±0,54	0,57 ±0,65	0,53±0,53	0,66±0,51	0,48±0,49	0,66±0,44	0,012

IMC=Índice de massa corporal PA=Pressão arterial HDL= High density Lipoprotein

A Tabela 5 apresenta as características hematológicas dos grupos estudados.

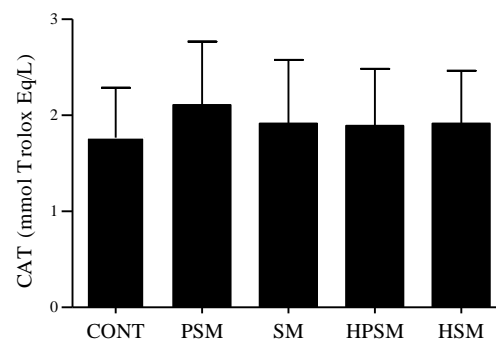
**Tabela 5.** Parametros hematologicos de indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril de 2013.

	Controles n=75	Pré-Síndrome Metabólica n=226	Síndrome Metabólica n=129	Hiperuricemia n=68	Valor p
Hemácias					
Feminino	4,5±0,3	4,6±0,4	5,3±0,3	4,7±0,5	<b>&lt; 0,0001</b>
Masculino	5,2±0,4	5,2±0,7	5,3±0,3	5,2±0,4	0,697
Hematócrito					
Feminino	38,7 ±2,3	38,5 ±3,1	39,1 ±3,3	39,8 ±3,7	<b>0,0442</b>
Masculino	44 ±3,0	43 ±5,8	44 ±2,9	43 ±3,3	0,2922
Hemoglobina					
Feminino	13,7±4,7	12,8±1,2	15,3±1,12	13,4±1,4	<b>&lt; 0,0001</b>
Masculino	15±1,1	15±1,4	15±1,1	15±1,3	0,2101
VCM	85,2 ±4,8	84,1 ±4,8	83,4 ±5,5	83,9 ±4,6	<b>0,017</b>
HCM	28,23±3,4	28,3±1,9	28±2,4	28,5±1,8	0,2992
CHCM	33,7 ±0,8	33,5 ±1,2	33,7 ±1,4	34 ±1,0	0,0977
Leucócitos	6,9 ±2,0	7,2 ±2,3	7,2 ±1,9	7,7 ±2,7	0,1311
Neutrófilos	57 ±8,2	56 ±10,7	56 ±8,7	57±9,8	0,6939
Linfócitos	30 ±6,8	31 ±8,7	32 ±7,8	29 ±9,1	0,1127
Monócitos	9,4 ±2,4	8,7±2,5	8,2±2,3	8,7±2,1	<b>0,0116</b>
Eosinófilos	4,0 ±3,9	4,6±4,2	4,0±3,5	4,7±5,3	<b>0,0454</b>
Plaquetas	302±98,2	315±86,1	324±79,1	297±86	<b>0,0288</b>

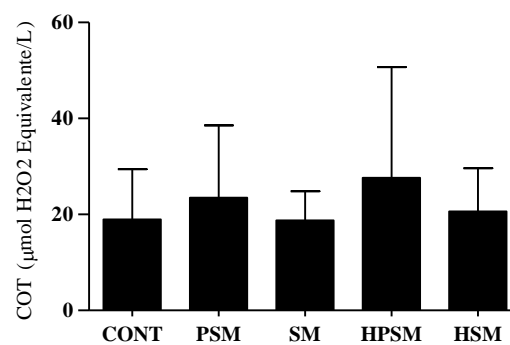
VCM= Volume Corpuscular Médio HCM= Hemoglobina Corpuscular Médio HCM=  
Concentração de Hemoglobina Corpuscular Médio .

## **2. Antioxidantes e biomarcadores de dano oxidativo**

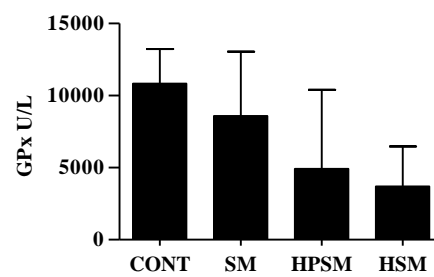
A análise dos marcadores de estresse oxidativo MDA e COT, bem como o antioxidante tióis totais não apresentou diferença estatística entre os grupos. Entretanto, a glutathiona e CAT apresentaram diferença entre grupos, evidenciando uma diminuição de nível da glutathiona peroxidase nos grupos hiperuricemia com síndrome metabólica e nível da Capacidade Antioxidante Total (CAT) aumentado no grupo de Pré- Síndrome com relação ao controle.



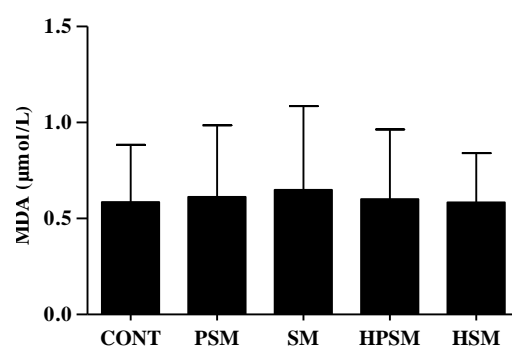
**Figura .2** Capacidade antioxidante Total no plasma de indivíduos com ou sem Síndrome Metabólica e Hiperuricemia. Controle (n=75), Pré-síndrome Metabólica (n= 226), Síndrome Metabólica (n=129), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística \* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).



**Figura 3.** Capacidade Oxidante total no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. . Controle (n=75), Pré-síndrome Metabólica (n= 226), Síndrome Metabólica (n=129), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística \* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).

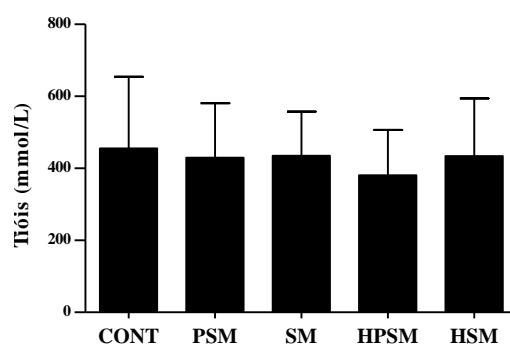


**Figura 4.** Glutathione Peroxidase no plasma de indivíduos com ou sem Síndrome Metabólica e Hiperuricemia. Controle (n=6), Síndrome Metabólica (n=2), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=23) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=34) \* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).



**Figura 5.** Dosagem de MDA no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. Controle (n=75), Pré-síndrome Metabólica (n= 226), Síndrome Metabólica (n=129), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística \* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).



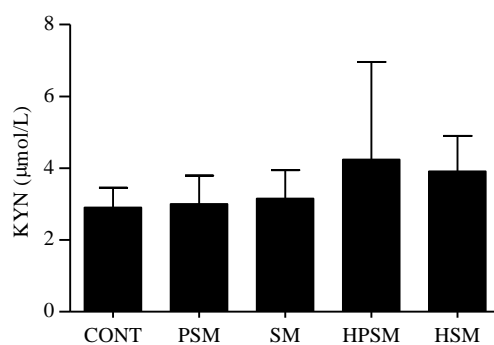


**Figura 6.** Dosagem de tióis no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. Controle (n=75), Pré-síndrome Metabólica (n= 226), Síndrome Metabólica (n=129), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística \* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).

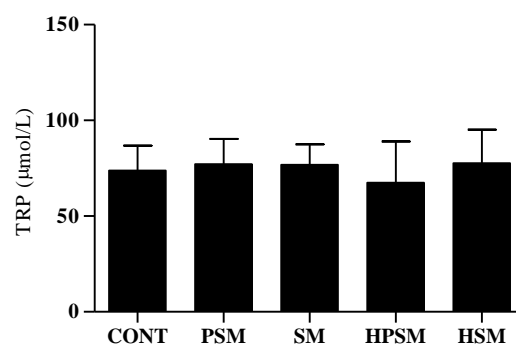
### **3. Marcadores inflamatórios**

A análise da quinurenina apresentou diferença estatística entre o grupo hiperuricêmico com pré-síndrome metabólica e síndrome metabólica em relação ao grupo controle.

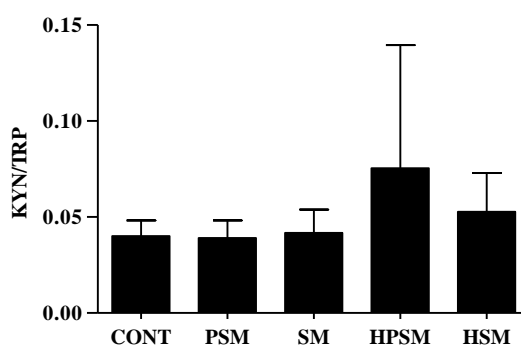
Com relação a KYN/TRP houve diferença entre controle e hiperuricêmico com síndrome metabólica ; Hiperuricêmico com síndrome metabólica e hiperuricêmico com pré-síndrome e pré-síndrome metabólica. Não foi observada diferença estatística do triptofano entre os grupos.



**Figura 7.** Dosagem da Quinurenina no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. Controle (n=56), Pré-síndrome Metabólica (n=37), Síndrome Metabólica (n=18), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística ( $p < 0,05$ , ANOVA).



**Figura 8.** Dosagem do Triptofano no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. Controle (n=56), Pré-síndrome Metabólica (n=37), Síndrome Metabólica (n=18), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26) Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).



**Figura 9.** Relação Quinurenina e Triptofano no plasma de indivíduos com ou sem síndrome metabólica e hiperuricemia. . Controle (n=56), Pré-síndrome Metabólica (n= 37), Síndrome Metabólica (n=18), Hiperuricêmicos Pré-Síndrome Metabólica (n=26), Hiperuricêmicos Síndrome Metabólica (n=42)\* significa diferença estatística (  $p < 0,05$ , ANOVA).

#### 4. Correlação entre Proteína C Reativa e parâmetros investigados entre os grupos estudados

No grupo Controle houve uma correlação positiva entre PCR e malondialdeído e Ferritina. A circunferência da cintura se correlacionou nos grupos Pré-síndrome, Síndrome metabólica e Hiperuricemia. Na Pré-Síndrome houve correlação positiva na glicemia e COT.

**Tabela 6.** Correlação entre Proteína C Reativa e parâmetros investigados entre indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril 2013.

	Proteína C Reativa							
	Controles		Pré-Síndrome		Síndrome Metabólica		Hiperuricemia	
	r	valor p	r	valor p	r	valor p	r	valor p
Cintura	-0,03561	0,7616	0,3823	< <b>0,0001</b>	0,3844	< <b>0,0001</b>	0,3157	<b>0,0082</b>
PA Sistólica	0,05478	0,6407	0,05733	0,5187	-0,06562	0,46	0,1815	0,1355
PA diastólica	0,1102	0,3464	0,08381	0,345	-0,00562	0,9496	0,08831	0,4706
Glicemia	0,03543	0,7629	0,1799	<b>0,0413</b>	0,1522	0,085	0,2321	0,055
Ácido úrico	0,1101	0,3469	0,1078	0,2238	0,1207	0,1731	-0,103	0,3995
MDA	0,295	<b>0,0102</b>	0,04328	0,6262	0,1152	0,1937	0,07073	0,5636
Tíóis	-0,04	0,7333	-0,09201	0,2997	-0,02784	0,7541	0,1374	0,2604
CAT	-0,01606	0,8912	0,03155	0,7227	0,093	0,9648	-0,07836	0,5222
Ferritina	0,2794	<b>0,0152</b>	0,03645	0,6817	-0,02383	0,7887	0,2368	0,0501
COT	-0,135	0,248	-0,1845	<b>0,0363</b>	-0,2017	<b>0,0219</b>	0,02801	0,8193
GPx	-0,2275	0,566	-0,1594	0,502	0,01055	0,9648	0,07452	0,5817

PA= Pressão arterial MDA= Malondialdeído CAT= Capacidade Antioxidante Total  
 COT= Capacidade Oxidante Total GPx= Glutathiona Peroxidase .Correlação de spearman

## 5. Correlação entre Glutationa Peroxidase e parâmetros investigados na Hiperuricemia Controle

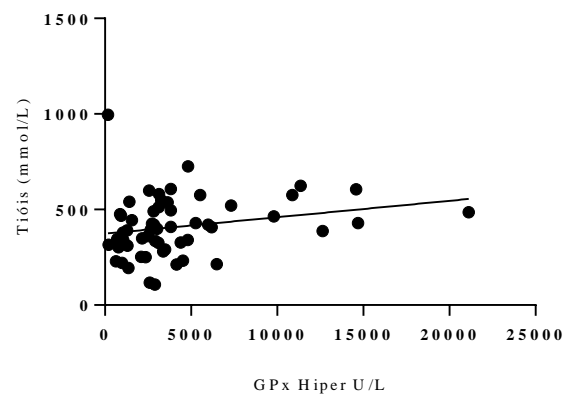
No grupo controle houve correlação entre glutathione peroxidase e cintura, uréia e triglicerídeos, com relação ao grupo hiperuricêmico houve uma correlação positiva entre a GPx e os tióis (grupos sulfidril), os demais não apresentaram correlação significativa.

**Tabela 7.** Correlação entre Glutationa Peroxidase e parâmetros investigados na síndrome metabólica e Hiperuricemia em indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril de 2013.

	Glutationa Peroxidase			
	Controles		Hiperuricemia	
	r	valor p	r	valor p
Cintura	-0,8332	<b>0,0333</b>	0,1206	0,56
PA sistólica	-0,2571	0,6583	-0,18	0,19
PA diastólica	-0,3143	0,5639	-0,139	0,3
Glicose	-0,2571	0,6583	-0,062	0,65
Uréia	0,9276	<b>0,0167</b>	0,096	0,48
Creatinina	-0,3479	0,4722	0,103	0,44
Ácido úrico	-0,6571	0,175	0,062	0,7
Triglicerídeos	-0,9429	<b>0,0167</b>	0,007	0,96
Gama gt	-0,6	0,2417	-0,208	0,12
HDL	0,1449	0,7778	-0,083	0,54
MDA	0,02857	> 0,9999	-0,165	0,22
Tióis Totais	0,4857	0,3556	0,351	<b>0,007</b>
Ferritina	0,3714	0,4972	-0,121	0,37

PA= Pressão arterial    MDA= Malondialdeído    HDL= High Density

Lipoprotein. Correlação de spearman



**Figura 10.** Correlação da glutathiona peroxidase e tióis no grupo Hiperuricêmicos



## 6. Correlação entre Quinurenina e parâmetros investigados na Síndrome Metabólica e Hiperuricemia

Na tabela 8, os testes de correlação de Spearman revelaram uma correlação negativa da KYN Controle e CAT. No grupo Síndrome Metabólica houve uma correlação positiva significativa da KYN SM com a circunferência da cintura, Glicemia e ferritina. Quando correlacionado a KYN com os parâmetros do grupo hiperuricêmico, houve uma correlação positiva entre KYN e CAT e GPx, os demais não apresentaram correlação significativa.

**Tabela 8.** Correlação entre Quinurenina e parâmetros investigados na síndrome metabólica e Hiperuricemia em indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril de 2013.

### Quinurenina

	Controles		Pré-Síndrome		Síndrome Metabólica		Hiperuricemia	
	r	valor p	r	valor p	r	valor p	r	valor p
Cintura	0,1835	0,1885	0,509	<b>0,0011</b>	0,503	<b>0,033</b>	0,1915	0,1177
PA Sistólica	0,1205	0,39	0,3217	<b>0,0489</b>	-0,108	0,671	-0,05026	0,684
PA diastólica	-0,0756	0,5906	0,1387	0,4063	-0,105	0,68	-0,07397	0,5489
Glicemia	-0,04628	0,7421	-0,2282	0,1683	0,67	<b>0,0024</b>	0,1141	0,3543
Ácido úrico	0,1665	0,2333	0,4214	<b>0,0084</b>	0,18	0,483	0,1305	0,2889
MDA	-0,02332	0,8684	-0,1836	0,2698	0,016	0,951	-0,1618	0,1874
Tíóis	0,1121	0,4243	-0,244	0,1398	0,343	0,163	0,01525	0,9018
CAT	-0,2651	<b>0,0551</b>	0,1295	0,4385	0,001	0,997	-0,2528	<b>0,0376</b>
Ferritina	0,2266	0,1028	0,258	0,1178	0,608	<b>0,0075</b>	0,1555	0,2055
COT	0,003024	0,9829	-0,2149	0,195	0,14	0,582	0,01258	0,9189
GPx	-0,02857	> 0,999					0,2871	<b>0,0319</b>

MDA= Malondialdeído    CAT= Capacidade Antioxidante Total    COT= Capacidade Oxidante Total    GPx= Glutationa Peroxidase .Correlação de spearman

## 7. Correlação entre relação KYN/TRP e parâmetros investigados na síndrome metabólica e hiperuricemia

A razão entre KYN/TRP é um bom estimador da atividade de IDO, que está relacionado com o processo inflamatório. Neste estudo, o nível de glutathiona peroxidase na síndrome metabólica está diretamente proporcional a cintura e glicemia. Na hiperuricemia está correlacionada proporcionalmente a razão KYN/TRP.

**Tabela 9.** Correlação entre relação KYN/TRP e parâmetros investigados na síndrome metabólica e hiperuricemia em indivíduos atendidos no Hospital Universitário Getúlio Vargas, Manaus-AM, com requisição para dosagem de ácido úrico no período de janeiro a abril de 2013.

### KYN/TRP

	Controles		Pré-Síndrome		Síndrome Metabólica		Hiperuricemia	
	r	valor p	r	valor p	R	valor p	r	valor p
Cintura	-0,04903	0,7274	0,309	0,0591	0,5471	<b>0,0188</b>	-0,1149	0,3509
PA Sistólica	-0,1193	0,395	0,1231	0,4614	-0,1449	0,5663	-0,03271	0,7912
PA diastólica	-0,1089	0,4376	-0,09626	0,5654	-0,2434	0,3304	0,09814	0,4259
Glicemia	0,01567	0,9113	-0,2345	0,1564	0,4935	<b>0,0374</b>	-0,164	0,1815
Ácido úrico	0,01815	0,8974	0,3129	0,0558	0,04339	0,8643	0,1453	0,2371
MDA	-0,03824	0,7857	-0,2481	0,1331	-0,08884	0,7259	-0,1454	0,2369
Tíois	0,03854	0,7841	-0,1377	0,4098	0,2198	0,3808	-0,07415	0,5479
CAT	-0,2073	0,1364	-0,02769	0,8689	-0,08359	0,7416	-0,149	0,2251
Ferritina	0,09861	0,4824	0,0406	0,8088	0,2859	0,2859	-0,09864	0,4236
COT	-0,02754	0,8448	-0,0604	0,7187	0,3354	0,1736	-0,05195	0,6739
GPx	0,8286	0,0583					0,3457	<b>0,0091</b>

PA= Pressão Arterial MDA= Malondialdeído CAT=Capacidade Antioxidante total

COT= Capacidade Oxidante Total GPx= Glutathiona Peroxidase Correlação de spearman

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo avaliou a relação entre marcadores bioquímicos, antioxidantes e inflamatórios em indivíduos com síndrome metabólica e hiperuricemia, baseado na informação que a Síndrome Metabólica associada com a hiperuricemia é um conjunto de fatores de riscos cardiovasculares e com uma alta prevalência de morbimortalidade e altos custos à saúde pública no Brasil. Baseando-se nessas observações, e considerando a importância do controle dos fatores de risco, torna-se necessário identificar e delinear novos prognósticos como uma ferramenta prática na prevenção e progressão dessas doenças.

O estudo revelou uma frequência da síndrome metabólica de 34%, constituída de adultos jovens na faixa etária de 33 anos, onde as mulheres apresentaram um maior predomínio. A frequência do presente estudo foi superior ao encontrado nos estudos populacionais entre 18% e 30% em regiões do Brasil (SOUZA *et al.*, 2003; OLIVEIRA *et al.*, 2006; SALAROLI *et al.*, 2007), entre 20,5% e 26,7% nos Estados Unidos (TULL *et al.*, 2005; FORD *et al.*, 2004) e 19,8% , 24% na Europa (MOEBUS *et al.*, 2006; SANTOS, *et al.*, 2004) e hispano-americanos 31,9% (ABATE;CHANDALII, 2011) mas concordante com uma prevalência de 34% encontrada por Fujita *et al.*, que pesquisou entre os japoneses e na Coreia 33,9% (CHUNG *et al.*, 2013). Deve-se levar em consideração um possível viés de seleção dos indivíduos, uma vez que estes estavam sendo atendidos numa unidade de saúde com solicitação de exames para dosagem de ácido úrico, o que pode explicar o aumento da estimativa da síndrome metabólica e esta não pode ser extrapolada para a população em geral.

A frequência de hiperuricêmicos no estudo revelou 69 (13,8%) indivíduos com níveis elevados de ácido úrico com predomínio do sexo masculino (44/63,8%). Quando a síndrome metabólica foi associada à hiperuricemia elevou-se para 62,3%, concordando com os achados de Bopp e cols. (61,5%), Pimenta e Cols. (69,2%), Leão e cols. (55,6%), que investigaram em pacientes portadores de doenças cardiovasculares e submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio, mostrando que a associação com outras patologias tem um maior risco de vir a desenvolver o quadro da síndrome metabólica. Choi verificou que a prevalência da síndrome metabólica aumenta à medida que os níveis de ácido úrico também aumentam.

Em relação aos componentes isolados da SM, estratificado por sexo, foi mais expressivo nas mulheres a obesidade abdominal (62%) e HDL baixo (53%), enquanto que nos homens foi HDL baixo (77%) e pressão arterial (36%), corroborando com os estudos de Haab et al (2012) e Salaroli et al (2007). O parâmetro HDL baixo descrito no estudo, pode ser o reflexo do sedentarismo, predominante na população de estudo verificado na tabela 4.

No presente estudo, 138 (28%) dos indivíduos apresentaram obesidade, bem mais marcante nas mulheres com uma taxa de 18%. Esse dado é semelhante ao apresentado pela *Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD, 2013)* que relataram uma taxa de 28,9% na Espanha, com a taxa da Inglaterra 24,8% (2011), Nova Zelândia 27,8% (2009), Hungria 28,5% (2009), Escócia 27,7% (2011).

Os Estados Unidos apresentaram maior taxa, 35,7% do índice de obesidade com relação aos outros países (OGDEN *et al.*, 2012). Atualmente, Manaus é a 6ª capital do país com um índice de 20% de obesos, com predomínio das mulheres, índice inferior

ao encontrado no presente trabalho. Mas segundo o artigo, a taxa de sobrepeso (53,7%) pode aumentar ainda mais a estatística nos próximos anos, caso não adotem novos hábitos alimentares (CIÊNCIA EM PAUTA, 2013). No artigo, alimentos típicos e calóricos do cardápio manauara podem contribuir para o aumento desta taxa, alimentos do cardápio amazônico como: a farinha, o tucumã, a tapioca, o buriti e açaí devem ser consumidos com cautela e em pequenas porções, para não representar uma ameaça à saúde (CIÊNCIA EM PAUTA, 2013).

A obesidade representa um maior fator de risco para o desenvolvimento da resistência à insulina (KONNER; BRUNING, 2012), é uma inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo caracterizado pela elevação de mediadores inflamatórios e é envolvido em doenças cardiovasculares. (WATTS *et al.*, 2011; SCARPELLINI (2012). As doenças cardiovasculares são geralmente causadas pela aterosclerose que é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos. Os ateromas são placas, compostas especialmente por lipídeos e tecido fibroso, que se formam na parede dos vasos, mais observados em indivíduos com sobrepeso e obeso geralmente sofrendo de síndrome metabólica (WHAYNE, 2011).

Corroborando com a literatura, os pacientes do estudo com síndrome metabólica apresentaram valores médios de HDL decrescente, enquanto a pressão arterial sistólica e diastólica, circunferência da cintura, triglicérides, glicemia e ácido úrico estavam elevadas principalmente nos pacientes com hiperuricemia, concordando com os resultados de Leão *et al* (2010) e Salaroli *et al.* (2007). Quanto a dislipidemia, na pesquisa em estudo não foi observado correlação relevante com os marcadores inflamatórios analisadas.

Com relação às alterações hematológicas dos indivíduos desse estudo, observou-se que os parâmetros encontrados estavam dentro da faixa de normalidade. No entanto, no grupo Síndrome Metabólica observou-se o aumento do número de hemácias, hematócrito e hemoglobina com relação ao grupo Controle, nos indivíduos do sexo feminino. A diferença nos grupos foi entre Síndrome Metabólica e Controle, Pré-síndrome e Hiperuricemia nos parâmetros hemácias e hemoglobina.

A Síndrome metabólica e hiperuricemia não interferiram nos parâmetros do hemograma no presente estudo. O trabalho de AUSK e IOANNOU (2008) verificou que os valores de referência da Ferritina estavam em níveis elevados e que indivíduos com sobrepeso ou obesos estão associados com mudanças nos marcadores de ferro sérico característico da inflamação crônica, mas não estão associados com a “anemia carencial do ferro”.

Embora a avaliação dos níveis de estresse oxidativo não tenha sido significativa neste estudo, autores como LAIGHT e cols. (2000), REDON e cols (2003), OBERLEY e cols. (1988) afirmaram que critérios da síndrome metabólica (obesidade, hiperglicemia, hipertensão e hipertrigliceridemia) são características de altos níveis de estresse oxidativo em conjunto com a inflamação (FESTA *et al.*, 2000).

O aumento do estresse oxidativo e marcadores inflamatórios desempenham um importante papel na iniciação de doenças cardiovasculares causa de mortalidade e morbidade no mundo (TOSHIMA *et al.*, 2000). A presença desses fatores de riscos identifica uma condição patofisiológica à síndrome metabólica.

Componentes da Síndrome metabólica como a hiperglicemia e inflamação, aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (DERMICAN *et al.*, 2008),

resultando no aumento do estresse oxidativo e ativação do NADPH oxidase, reduzindo a biodisponibilidade do óxido nítrico (BARBATO *et al.*, 2005). O superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) é produzido pelo NADPH oxidase que reage com o  $NO^{\cdot}$  formando peroxinitrito ( $ONOO^{\cdot}$ ) que ocorre com uma constante de velocidade de  $6,7 \times 10^9$  de  $mol\ L^{-1}\ s^{-1}$  e a reação de dismutação de  $O_2^{\cdot-}$  por SOD ocorre com velocidade 3 vezes mais lenta. Em condições fisiológicas a concentração de SOD é alta e de  $O_2^{\cdot-}$  é baixa (GRIENGLING *et al.*, 2003). Estes aspectos poderiam explicar em parte a diminuição dos sistemas antioxidantes e o favorecimento do estresse oxidativo nestes indivíduos. Neste sentido, é possível prever níveis altos de dano oxidativo e níveis baixos de antioxidantes em indivíduos com síndrome metabólica. No entanto, no presente estudo os marcadores de dano oxidativo não apresentaram níveis diferentes entre os grupos. Provavelmente tenha ocorrido devido ao fato de que o ácido úrico pode agir como um antioxidante potente e reduzir os radicais peróxila ( $ROO^{\cdot}$ ), hidroperóxido ( $ROOH$ ) e bloquear a degradação de aldeído de baixo peso molecular como o malondialdeído. Este mecanismo fisiológico pode ter ajudado na diminuição do estresse oxidativo presente (MAXWELL *et al.*, 1997).

Os níveis de tióis totais e glutatona peroxidase são importantes marcadores de ataque por espécies reativas de oxigênio e desempenham um papel chave na resistência celular contra danos oxidativos (PASTORE *et al.*, 2003). Encontrou-se uma correlação positiva entre glutatona peroxidase e tióis totais e segundo FAURE e LAFOND (1995) os grupamentos sulfidrilas (tióis), doam ligações (-SH) a glutatona (GSH), atenuando dessa maneira a resposta ao estresse oxidativo (FAURE; LAFOND, 1995).

Em relação aos níveis de antioxidantes, em especial a glutatona peroxidase, apresentou níveis diminuídos no grupo hiperuricêmico em comparação com o grupo controle. De fato, no que concernem as enzimas antioxidantes os estudos de Chen et al

(2012), Serrano et al (2013) e Ahmadpoor et al. (2009), corroboraram com o presente trabalho. Cujo objetivo foi investigar relação entre os níveis da inflamação e estresse oxidativo em indivíduos com síndrome metabólica e conforme número de critérios. Provavelmente, esta diminuição pode refletir uma situação de estresse oxidativo, pois as enzimas antioxidantes são a 1ª linha de defesa ou a produção reduzida, desta maneira facilitando aos indivíduos danos susceptíveis.

No presente estudo, houve uma correlação da glutathione peroxidase com a uréia no grupo controle e segundo Mohamed et al. (2008) verificaram que a atividade da glutathione peroxidase é um importante teste para avaliar danos oxidativos em pacientes com doenças renais, a atividade está diminuída nestes casos. Os túbulos proximais dos rins é a principal fonte de origem da glutathione peroxidase (AVISSAR *et al.*, 1994) e baseado neste fato, então à medida que há uma progressão na insuficiência renal há uma diminuição na síntese da glutathione peroxidase.

No presente estudo a capacidade antioxidante total foi significativamente mais alta no grupo de pré-síndrome metabólica normouricêmico quando comparado com o controle. A CAT é uma ação acumulativa de todos os antioxidantes de baixo peso molecular presentes, incluindo ácido úrico, ácido ascórbico, entre outros. É útil registrar que o decréscimo dos antioxidantes não significa necessariamente que houve um dano oxidativo, mas que o mecanismo de defesa cumpriu sua função habitual, tentando manter o equilíbrio no sistema redox para tentar melhorar as condições de saúde dos indivíduos. Neste caso o aumento da CAT pode ser devido ao aumento de antioxidantes solúveis no plasma e a diminuição pode ser ocasionado por um consumo destes ou deficiência nutricional. (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2002).



Como esperado, os indivíduos com síndrome metabólica apresentaram obesidade abdominal. O excessivo acúmulo de gordura aumenta a produção do estresse oxidativo nos adipócitos, liberando citocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos (ONAT *et al.*, 2011). O estresse oxidativo exacerba fatores da SM tais como resistência à insulina, hipertrigliceridemia, hipertensão e diminuição da concentração de HDL (VICENT *et al.*, 2006).

A Proteína C reativa foi significativamente correlacionada com o aumento do estresse oxidativo no grupo controle, então indivíduos com processo inflamatório aumentado tinha um maior nível de MDA. Os participantes do presente estudo tinham obesidade abdominal, observados nos valores aumentados da circunferência da cintura e IMC nos grupos hiperuricêmicos com síndrome metabólica. No presente estudo, a circunferência da cintura foi positivamente correlacionada com a PCR, esses resultados foram semelhantes ao estudo de Junqueira *et al* (2009), Kahn *et al* (2006) e Chen *et al* (2012) que investigaram a associação entre PCR e fatores de risco na determinação da inflamação arterial.

Estudos como os de Saijo *et al*, investigaram a associação entre PCR, parâmetros da obesidade visceral, síndrome de resistência insulínica e aterosclerose carotídea em japoneses saudáveis com IMC baixo em relação aos ocidentais. Verificaram que os níveis de PCR estavam associados com tecido adiposo visceral e os componentes da síndrome da resistência insulínica. Estes dados sugerem um possível papel do tecido adiposo visceral no componente inflamatório da aterosclerose.

Semelhantes aos resultados deste trabalho, Sun *et al* (2008) investigaram na população chinesa, em indivíduos de meia idade e idosos se a concentração de ferritina

estava associada com um maior risco de SM e diabetes tipo 2. De fato o aumento da ferritina reflete o envolvimento da inflamação e afeta a síntese e secreção da insulina no pâncreas (WILSON *et al.*, 2003), levando a hiperinsulinemia. O excesso de ferro nos músculos, reduz a captação de glicose devido à lesão muscular (MERKEL *et al.*, 1988). Então os dados sugerem que elevada concentração da ferritina deve aumentar o risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2. Outra possível explicação é que o ferro converte o  $H_2O_2$  em espécies altamente reativas, como radical hidroxila (OH) favorecendo o ataque oxidativo nas membranas celulares (OBERLEY, 1988; WOLFF, 1993; BEARD, 2001).

A análise de dados apresentados nesta pesquisa corrobora com a literatura (LAAKSONEN *et al.*, 2004) e mostra correlação positiva entre PCR e disglícemia. Os níveis glicêmicos alterados, geralmente estão presentes em distúrbios metabólicos, lesões vasculares e renais.

A quinurenina é um marcador inflamatório e no presente estudo foi encontrado estar mais elevada em indivíduos hiperuricêmicos com pré-síndrome metabólica. Pelo nosso conhecimento é a primeira evidencia do aumento da quinurenina em indivíduos com síndrome metabólica e hiperuricêmicos, o que torna este achado ainda mais interessante. A análise de correlação mostrou que níveis elevados de quinurenina foi positivamente relacionada com a cintura, glicemia e ferritina na SM e que não foram encontrados no grupo controle.

Os níveis de triptofano não foi significativamente diferente entre os grupos no presente trabalho, corroborando com o de Mangge *et al* (2014), que encontrou diferença somente no sexo feminino.

De acordo com as observações, deste trabalho, houve um aumento dos níveis de quinurenina e da relação KYN/TRP, resultados semelhantes aos de Mangge et al.(2014) que compararam níveis de concentração da KYN e relação KYN/TRP em adultos e jovens menores de 18 anos, do sexo masculino, com sobrepeso e obeso. Estes níveis elevados da relação KYN/TRP indicam aumento na atividade IDO, que é geralmente estimulado por mediadores pro-inflamatórios, IFN- $\gamma$  a partir da interação Th1 e monócitos (OXENKRUG *et al.*, 2007) e pode refletir uma resposta defensiva a inflamação vascular. O aumento da atividade do IDO, causado pela inflamação mediada-imune crônica, pode ser o início e propagação da obesidade e a síndrome metabólica associada (BRANDACHER, *et al.*, 2007).

No presente estudo, a circunferência da cintura se correlacionou com a KYN/TRP dados semelhantes aos de Mangge et al (2014), uma ampla circunferência indica um elevado acúmulo de gordura intra-abdominal e Th1 identificado pelo aumento dos níveis de quinurenina. Além disso, os grupos SM e hiperuricêmico apresentaram um significativo aumento mais forte dos níveis de quinurenina e a relação KYN/TRP quando comparados com o controle.

Modificações no estilo de vida devem ser adotadas, como hábitos alimentares saudáveis e exercícios físicos para aumentar a probabilidade da redução da síndrome metabólica, diminuindo desta maneira o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e melhorando a qualidade de vida do indivíduo. As limitações desse estudo ocorreram pelo fato de que não se ter realizado análises de Th1, mas a relação KYN/TRP proporcionou evidências indiretas confiáveis de aumento da atividade IDO.

## 7. CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou uma elevada frequência da síndrome metabólica na população estudada (34%), com elevada taxa de obesidade (28%) e sobrepeso (31%), sendo que 51% tiveram a circunferência abdominal aumentada.

A dosagem da atividade da glutathione peroxidase mostrou-se como um parâmetro sugestivo de marcador na síndrome metabólica principalmente associada com a hiperuricemia.

Marcadores bioquímicos do risco cardiovascular como LDL-c, HDL-c, Triglicerídeos e glicemia apresentaram-se mais alterados nos pacientes com hiperuricemia. A quinurenina apresentou-se mais elevada nos pacientes com hiperuricemia embora aumentado também nos indivíduos com síndrome metabólica.

As dosagens da quinurenina e da atividade da glutathione peroxidase correlacionaram-se com diversos outros marcadores da síndrome metabólica o que sugere que estes parâmetros são importantes como sinalizadores do processo de alteração metabólica nesta patologia, principalmente quando associada com a hiperuricemia.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABATE,N; CHANDALIA,M. Ethnic differences in the metabolic syndrome. In. Grundy SM (ed.) Atlas of atherosclerosis and Metabolic Syndrome, 5 ed. **New York; Springer**, p.195-206, 2011.

ABDELLAOUI, A; AL-KHAFFAF, H. C-reactive protein (CPR) as a marker in peripheral vascular disease. **European Journal Vascular Endovascular Surgery**. v. 20, p.1-5, 2007.

AHMADPOOR,P; EFTEKHAR, E; NOUROOZ-ZADEH,E; NOUROOZ-ZADEH, J; SERVAT,H; MAKHOOMI, K;; GHAFARI,A. Glutathione, Glutathione-Related Enzymes, and Total Antioxidant Capacity in Patients on Maintenance Dialysis. **Iranian Journal of Kidney Diseases**. v. 3, n. 1 , p.22-7, 2009.

ALBERTI, KG; ZIMMET, PZ; SHAW, JE. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. **Lancet**, v.366 (9491): 1069-6, 2005.

ALBERTI, KG; ZIMMET, PZ. for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of aWHO consultation. **Diabet Medical**. v.15, p.539 –553, 1998.

ALBERTI, KG; ECKEL, RH; GRUNDY, SM; ZIMMET , PZ; CLEEMAN, JI; DONATO, KA. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation;International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**,v.120, p.1640-5, 2009.

ANKER, SD; DOEHNER, W; RAUCHHAUS, M; SHARMA, R; FRANCIS, D; KNOSALLA, C. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. **Circulation**, v.107, p.1991–1997, 2003.

ANDREWS, NC. Disorders of iron metabolism. **New England Journal Medicine**, v.341, p.1986–1995, 1999.

ARAUJO, JA; ROMANO, EL; BRITO, BE; PARTHE, V; ROMANO, M; BRACHO, M. Iron overload augments the development of atherosclerotic lesions in rabbits. **Arterioscler Thrombosis Vascular Biology**, v. 15, p.1172–1180, 1995.

ARNER P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Annals Medicine**, v.27, p.435-8, 1996.

- AUSK, K. J.; IOANNOU, G. N. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. **Obesity**, v. 16, p. 2356 - 2361, 2008.
- AVISSAR, N; ORNT, D; YAGIL, Y. Human kidney proximal tubules are the main source of plasma glutathione peroxidase. **American Journal of Physiology** . v.266,p.C367-75,1994.
- BAHIA, L; AGUIAR, LG; VILLELA, N; BOTTINO, D; GODOY-MATOS, AF; GELONEZE, B; TAMBASCIA, M; BOUSKELA, E. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. **Clinics**, v. 61, p. 433–440, 2006.
- BALKAU, B; CHARLES, MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Medical**, v.16, p.442-3, 1999.
- BALKAU, B; VERNAY, M; MHAMDI, L; NOVAK, M; ARONDEL, D; VOL, S. D.E.S.I.R. Study Group. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. **Diabetes Metabolism**, v. 29, p. 526-32, 2003.
- BARBATO, JE; ZUCKERBRAUN, BS; OVERHAUS, M; RAMAN, KG; TZENG, E. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and the metabolic syndrome. **American Journal Physiology Heart Circulatory Physiology** . v.289, p.228e36, 2005.
- BEARD, JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. **Journal Nutrition**, v.131, p.568S–580S, 2001.
- BERRY, CE; HARE, JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. **Journal Physiology**, v. 555, p.589–606,2004.
- BRANDACHER, G; HOELLER, E; FUCHS, D; WEISS, HG. Chronic immune activation underlies morbid obesity: isIDO a key player? **Current Drug Metabolism**. v.8, p.289-295, 2007.
- BRANDACHER, G; WINKLER ,C; AIGNER, F; Bariatric surgery cannot prevent tryptophan depletion due to chronic immune activation in morbidly obese patients. **Obesity Surgery**. v.16, p.541-548, 2006.
- BOPP MARCIA; BARBIERO, SANDRA. Prevalência de Síndrome Metabólica em Pacientes de um Ambulatório do Instituto de Cardiologia do Rio grande do Sul (RS). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 93(5) : P.473-477, 2009.
- CHANG, YH; HUANG, CN; WU, CY; SHIAU, MY. Association of interleukin-10 A-592C and T-819C polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. **Human Immunology**, v.66, p. 1258–1263, 2005.

CHEN, SJYC; HUANG, YC; LEE, BJ; HSIA, S; LIN, PT. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. **Plos One**. V.7, p.e45693, 2012.

CHOI, HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. **The American Journal of Medicine**. v.120, p.442-447, 2007

CHOI, KM; RYU, OH; LEE, KW; KIM, HY; SEO, JA; KIM, SG. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. **Diabetes Research Clinical Practice**, v.75, p.235-40, 2007.

Estudo coloca Manaus como a 6ª capital brasileira no ranking da obesidade. Ciência em pauta. Postado em 28.02.2013. <http://www.cienciaempauta.am.gov.br/2013/08/estudo-coloca-manaus-como-a-6a-capital-brasileira-no-ranking-da-obesidade/> Fonte:D24am

CHUNG, SW; KANG, SG;RHO,JS;KIM,HN;SONG,IS; LEE, YA;HEO,SJ; SONG,SW. The Association between Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Adults. Korean **Journal of Family Medicine**.v. 34, No. 6 ,Nov 2013.

CINTI,S ; MITCHELL, G; BARBATELLI. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **Journal of Lipid Research**. v. 46, n. 11, p. 2347–2355, 2005.

DANDONA, P; CHAUDHURI, A; GHANIM, H; MOHANTY, P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. **American Journal Cardiology**.v. 99, p.15B-26, 2007.

DANDONA, P; ALJADA, A; CHAUDHURI, A; MOHANTY, P. Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes. **Reviews in Endocrine Metabolic Disorders**. v. 5, p.189-97, 2004

DARVALL, KAL; SAM, RC; SILVERMAN, SH; BRADBURY, AW; ADAM, DJ. Obesity and thrombosis. **European Journal Vascular Endovascular Surgery**. v. 33, p. 223-33, 2007.

DEEPA, R; VELMURUGAN, K; ARVIND, K; SIVARAM, P; SIENTAY, C; UDAY, S; MOHAN, V. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemoattractant protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance—the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). **Metabolism** , v. 55, p.1232-1238, 2006.

De LUIS, DA; LOPEZ MONGIL, R; GONZALEZ SAGRADA, M; LOPEZ TRIGO, JÁ; MORA, PF; CASTRODEZA SANZ, J. Group Novomet. Prevalence of metabolic syndrome with International Diabetes Federation Criteria and ATP III Program in patients 65 years of age or older. **Journal Nutrition Health Aging**, v.14, p.400-4, 2010.

DEMIRBAG, R; YILMAZ, R; GUR, M; CELIK, H; GUZEL, S; SELEK, S. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. **International Journal Clinical Practice**. v.60, p.1187-93, 2006.

DERMICAN, N; GUREL, A; ARMUCTU, F; UNALACAK, M; AKTUNC, A; ATMACA, H. The evaluation of serum cystatin C, malonildialdehyde and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. **Medical Science Monitor** . v.14, p.97-101, 2008

DROGE, W . Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**. v.82, p. 47-95, 2002.

DUNCAN, BB; SCHMIDT, MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. **Revista Paulista de Medicina**, v.119, p.122-7, 2001.

ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archive Biochemistry Biophysics**, v. 82, p. 70-7, 1959.

ECKEL, R.H; GRUNDY, S.M; ZIMMET, P.Z; “The metabolic syndrome”. **The Lancet**. vol. 365, no. 9468, p. 1415–1428, 2005.

EREL, OZCAN. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. **Clinical Biochemistry**. v.37, p.277-285, 2004.

EREL, OZCAN. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. **Clinical Biochemistry**. v.38. p.1103-11, 2005.

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( American Medical Association)**, v. 285, p.2486 –2497, 2001.

FANG, J; ALDERMAN, MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of the American Medical Association**, v. 283, n°18, p.2404–2410, 2000.

FAURE, P.; LAFOND, J. L. Measurement of plasma sulphhydryl and carbonyl groups as a possible indicator of protein oxidation. In: FAVIER, A. E. et al. (Eds.). Analysis of free radicals in biological systems. **Basel: Birkhäuser Verlag**, p. 237-248, 1995.

FERNANDEZ-REAL, J; RICART-ENGELI, W; ARROYO, E; RAFAEL, B; CASAMITIANA-ABELLA, R; CABRERO, D. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v.21, p. 62–68, 1998.

FESTA, A; D’AGOSTINO, R; HOWARD, G; MYKKKANEN, L; TRACY, RP; HAFFNER, SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistanc



syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). **Circulation**, v.102, p.42-7, 2000.

FILIPPATOS, GS; AHMED, MI; GLADDEN, JD; MUJIB, M; ABAN, IB; LOVE, TE. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. **European Heart Journal**, v.32, p.712–720, 2011.

FILHO, SQF; MUERZA, ACQ; ALMEIDA, MF; PASSOS, LFS; NUNES, DS. Prevalência de Síndrome Metabólica em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico na Amazônia ocidental. **Revista hugv - Revista do Hospital Universitário Getúlio Vargas** v.9. n. 1-2 jan./dez. – 2010

FORD, ES; GILES, WH; DIETZ, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA (American Medical Association)**, v.287, p.356-9, 2002.

FORD, ES; MOKDAD, AH; GILES, WH; BROWN, DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. **Diabetes**. v.52, p. 2346-52, 2003.

FORD, ES; GILES, WH; MOKDAD, AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S.adults. **Diabetes Care**, v.27, p.2444-449, 2004.

FRANCISCO, G; HERNANDEZ, C; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clinica Chimica Acta**, v.369, p.1-16, 2006.

GALBUSERA, C; ORTH, P; FEDIDA, D; SPECTOR, T. Superoxide radical production by allopurinol and xanthine oxidase. **Biochemical Pharmacology**, v.71, p.1747-52, 2006.

GALIC, S; OAKHILL, JS; STEINBERG, GR. Adipose tissue as a endocrine organ. **Molecular and cellular Endocrinology**. V.316, p.129-39, 2010.

GASSEN M; LAMENSDORF, I; ARMONY, T; FINBERG, J; YODIM, M . Attenuation of methamphetamine induced dopaminergic neurotoxicity by flupirtine: microdialysis study on dopamine release and free radical generation. **Journal Neural Transmission**.v.110, p. 171-182, 2003.

GIRMAN, CJ; RHODES, T; MERCURI, M; PYORALA, K; KJEKSHUS, J; PEDERSEN, TR. For the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Teas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **American Journal Cardiology**, v.93, p.136-141,2004.

GOLDFARB, A. Nutritional antioxidants as therapeutic and preventive modalities in exercise-induced muscle damage. **Canadian Journal Applied Physiology**. v.24,n. 3, p. 249-266, 1999.

GONZALEZ, AS; GUERRERO, DB; SOTO, MB; DIAZ, SP; MARTINEZ-OLMOS, M; VIDAL, O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. **European Journal Clinical Nutrition**, v.60, p.802–809, 2006.

GRIENGLING, KK; FITZGERALD, GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. **Circulation**. v.108, p.2034-40, 2003.

GRUNDY, SM; CLEEMAN, JI; DANIELS, SR; DONATO, KA; ECKEL, RH; FRANKLIN, BA. National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v.112, p.2735-52, 2005.

GULDIKEN, S; DEMIR, M; ARIKAN, E; TURGUT, B; AZCAN, S; GERENLI, M; TUGRUL, A. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. **Thrombosis Research**, v.119, p.79–84, 2007.

HALBERG, N; WERNSTEDT-ASTERHOLM, I; SCHERERE, P.E. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. v. 37, no. 3, p. 753–768, 2008.

HAAB, RS; BENVEGNI, LA; FISCHER, EV. Prevalência de Síndrome Metabólica em uma área rural de Santa Rosa. **Revista brasileira medicina familia comunidade**. V.7, p.90-9, 2012.

HALLIWEL, B; GUTTERIDGE, JM. *Free Radical in Biology and Medicine*, 3<sup>a</sup> ed., **Oxford University Press: Oxford**, 2002, 4 ed.

HAMAGUCHI, S; FURUMOTO, T; TSUCHIHASHI-MAKAYA, M; GOTO, K; GOTO, D; YOKOTA, T. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. **International Journal Cardiology**, v.151, p.143-147, 2011.

HANSSON, G.K; PAULSSON BERNE, G. Atherosclerosis and immune system. **Acta Paediatrics Supplement** .v. 446, p.63–9, 2004.

HEINIG, M; JOHNSON, RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. **Cleveland Clinic Journal Medicine**, v.73, p. 1059-63, 2006.

HSUEH, WA; LAW, R; The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated and cardiovascular disease. **American Journal Cardiology**, v.92, p.3-9, 2003.

HU, M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. **Methods Enzymology**, v. 233, p. 380-5, 1994.

HUTTENEN, R; SYRJANEN, J; AITTONIEMI, J. High activity of indoleamine 2,3 dioxygenase enzyme predicts disease severity and case fatality in bacteremic patients. **Shock**. v.33,p.149-154, 2010.

ILIESIU, A; CAMPEANU, A; DUSCEAC, D. Serum uric acid and cardiovascular disease. **Medica: a journal of clinical medicine**, v. 5, n. 3, 2010.

JANKOWSKA, EA; PONIKOWSKA, B; MAJDA, J; ZYMLINSKI, R; TRZASKA, M; RECZUCH, K. Hyperuricaemia predicts poor outcome in patients with mild to moderate chronic heart failure. **International Journal Cardiology** , v.115, p.151–155, 2007.

JEHN, M; CLARK, JM; GUALLAR, E. Serum ferritin and risk of the metabolic syndrome in U.S. adults. **Diabetes Care**, v. 27, p. 2422–2428, 2004.

JIANG, R; MANSON, JE; MEIGS, JB; MA, J; RIFAI, N; HU, FB. Body iron stores in relation to risk of Type 2 diabetes in apparently healthy women. **JAMA (American Medical Association)**. V. 11, p. 711–717, 2004.

JOHNSON, LW; WEINSTOCK, RS. The metabolic syndrome: concepts and controversy. **Mayo Clinic Proceeding**, v. 81, p. 1615-20, 2006

JUNQUEIRA, ASM; JUNQUEIRA, CLC; FILHO, LJMR. Avaliação do grau de inflamação Vascular em Pacientes com Síndrome metabólica. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**. v.93(3) ,p. 360-366), 2009.

JUNQUEIRA, CLC; COSTA, GM; MAGALHAES, MEC. Síndrome metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? **Arquivo Brasileiro cardiologia**, v.24, p.308-315, 2011.

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

KAHN, SE; ZINMAN, B; HAFFNER, SM; O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Lachin JM, Viberti GC; ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of c-reactiv protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. **Diabetes**. v.55(8), p.2357-64, 2006

KAND'AR, R; ZAKOVA, P; MUZAKOVA, V. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. **Clinica Chimica Acta**, v.365, p.249-56, 2006.

KAPLAN, NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertruglyceridemia e hypertension. **Archive Internal Medicine**, v.149, p.1514-20, 1989.

KARADENIZ, M; ERDOGAN, M; ZENGI, A ;TAMSEL, S; BERDELI, A; SAYGILI, F; YILMAZ, C. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome. **International Journal Immunogenetics** , v.35, p.119–123, 2008.

KENNEDY A; MARTINEZ K; CHUANG CC, LA POINT K, McINTOSH M. Saturated fatty acid-mediated inflammation and insulin resistance in adipose tissue: mechanisms of action and implications. **Journal of Nutrition**. v.139 (1),1p.-4, 2009.

KING, NJC THOMAS, SR.Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. **International Journal Biochemistry & Cell Biology**. v.39, p.2167-2172, 2007.

KLEIN, J; PERWITZ; KRAUS, D; FASSHAUER, M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. **Trends Endocrinol Metabolismo**, v.17, p.1-7, 2006.

KOUTSOVASILIS, A; PROTOPSALTIS, J; TRIPOSKIADIS, F; KOKKORIS, S; MILIONIS, HJ; ZAIRIS, MN; Comparative performance of three metabolic syndrome definitions in the prediction of acute coronary syndrome. **Internal Medicine**,v.48, p.179-8, 2009.

KRISHNAN, E; KWOH, CK; SCHUMACHER, HR; KULLER, L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. **Hypertension**, v.49, p. 298-303, 2007.

KONNER, AC; BRUNING,JC. Selective insulin and leptin resistance in metabolic disorders of red Cell **Metabolism**. v.16, p.144-152, 2012.

KUZKAYA, N; WEISSMANN, N; HARRISON, DG; DIKALOV, S. Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. **Biochemical Pharmacology** , v.70, p.343-54, 2005.

LAIGHT, DW; CARRIER MJ; ANGGARD, EE. Antioxidants, diabetes and endothelial dysfunction. **Cardiovascular Research** . v.47, p.457–464, 2000

LAAKSONEN, DE; NISKANEN, L; NYYSOENEN, K; PUNNONEN, K; TUOMAINEN, TP; VALDONEN, VP. C Reative protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. **Diabetologia**. v..47, p.1403-10,2004

LEÃO, LSCS; BARROS, EG; KOIFMAN, RJ. Prevalência de Síndrome Metabólica em adultos referenciados para ambulatório de nutrição no Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira Cardiologia**, v.23, p.93-100, 2010.

LEKAKIS, J; PAPAMICHEAL, C; STAMATELOPOULOS, K; CIMPONERIU, A; VOUSAS, A; VEMMOS, K. Stamatelopoulos hemochromatosis associated with endothelial dysfunction: evidence for the role of iron stores in early atherogenesis. **Vascular Medicine**, v.4, p.147–148, 1999.

LOPEZ SA;ELVIRA GJ; BASCUNANA, QA. Concentraciones séricas de uratos y excreción urinaria de ácido úrico en individuos con síndrome metabólico. **Medicina Clínica (Barcelona)**. V.126, P.321-4, 2006.

LUEPKER, RV. Cardiovascular disease: rise, fall, and future prospects. **Annual Review Public Health**, v.32, p.1-3, 2011.

LUKENS, J.R.; DIXIT, V.D; KANNEGANTI, T.D. Immunological complications of obesity. **Discovery Medicine** v.12, p. 65–74, 2011.

MACINTYRE, K; CAPEWELL, S; STEWART, S; CHALMERS, J; BOYD, J; FINLAYSON, J; PELL, J; .MCMURRAY, MD. Evidencede of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66.547 pacientes hospitalized between 1986 and 1995. **Circulation** , v.102, p.1126-31, 2000.

MALTA, DC; CEZÁRIO, AC; MOURA, L; ,MORAIS NETO, OL; SILVA JÚNIOR, JB. Construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do sistema único de saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 15, p.47-65, 2006.

MANGGE, H; SCHAUENSTEIN,K;; STROEDTER,L; GRIESL, A; MAERZ,W, BORKENSTEIN,M. Low grade inflammation in juvenile obesity an type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. **Experimental Clinical Endocrinology Diabetes**. v.112, p.378-382, 2004.

MANGGE, H; SUMMERS, L; MEINITZER,A; ZELZER, S; ALMER,G;; PRASSL, R; SCHNEDL,WJJ; REININGHAUS,E; PAULMICHL, K; WEGHUBER, D; FUCHS,D. Obesity-Related Dysregulation of the Tryptophan-Kynurenine Metabolism: Role of age and Parameters of the Metabolic Syndrome. **Obesity**. v.22, 2014.

MARTINEZ, MA; PUIG, JG; MORA, M; ARAGÓN, R; O'DOHERTY, P; ANTÓN, JL. MAPA (Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial) Working Group. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein: the MAD-RIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. **Metabolism**, v. 57, p.1232-40, 2008.

MARTINEZ-HERVASS; REAL JT; IVORRA C, PRIEGO A; CHAVES FJ; PALLARDO FV. Increased plasma xanthine oxidase activity is related to nuclear factor kappa beta activation and inflammatory markers in familial combined hyperlipidemia. **Nutritional Metabolic Cardiovascular Disease**. XX. p.1–6, 2009.

MATSUZAWA, Y; FUNAHASHI, T; NAKAMURA, . The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**. V.18(8), P.629–39, 2011.

MAXWELL, SR; THOMASON, H; SANDLER, D; LeGUEN, C; BAXTER, MA; THORPE, GH. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **European Journal Clinical Investigation** . p.27, v.484–90, 1997.

- MEANEY, E; VELA, A; SAMANIEGO, V; MEANEY, A; ASBUN, J; ZEMPOALTECA, JCI. Metformin, arterial function, intima-media thickness and nitroxidation in metabolic syndrome: the Mefisto Study. **Clinical Experimental Pharmacology Physiology**. v.35, p.895-903, 2008.
- MELLOR, A.L; MUNN, D.H. Tryptophan catabolism and regulation of adaptive immunity. **Journal of Immunology** . v.170, p.5809-13, 2003.
- MELLOR, A.L; MUNN D.H.IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. **Nature Reviews Immunology**. v.4, p.762-74, 2004.
- MENESHIAN, A; BUKLEY, GB. The physiology of endothelial xanthine oxidase: from urate catabolism to reperfusion injury to inflammatory signal transduction. **Microcirculation** , v.9, p.161-175, 2002.
- MERKEL, PA; SIMONSON, DC; AMIEL, SA; PLEWE, G; SHERWIN, RS; PEARSON, HA. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with thalassemia major treated by hypertransfusion. **New England Journal Medicine** , v.318, p. 809-814, 1988.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Datasus [internet]. Informações de Saúde. Estatísticas vitais – mortalidade e nascidos vivos. [2007]. [acesso em 2013 fev 14]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>>
- MINISTÉRIO DA SAÚDE**. DATASUS. Informações de saúde. Morbidade informações epidemiológicas. [Acesso em 2013 set 10] Disponível em: [www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203](http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203).
- MIRANDA, PJ; De FRONZO, RA; CALIFF, RM; Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. **American Heart Journal**. v.149, p.33-45, 2005.
- MYINT, A.M; KIM, Y.K; VERKERK, J. Tryptophan- metabolizing enzyme connects pain and depression. **Affective Disorders**. v.98, p.143, 2007
- MOEBUS, S; HANISCH, JU; NEUHAUSER, M; AIDELSBURGER, P; WSEM, J; JOCKEL, K. Assessing the prevalence of the metabolic syndrome according to NCEP ATP III in Germany: feasibility and quality aspects of a two step approach in 1550 randomly selected primary health care practices. **GMS German Medical Science**. v.4:Doc 07, 2006.
- MOHAMED, F. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879; 1: 399-401. apud: Heinig M, Johnson RJ. Role of uric acid in hypertension, renal disease and metabolic syndrome. **Cleveland Clinic Journal Medicine**, v.73, p.1059-63, 2006.
- MONTAGUE, CT; PRINS, JB; SANDERS, L; ZHANG, J; SEWTER, CP; DIGBY, J. Depot -related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes**, v.47, p.1384-90, 1998.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v.106, p.3143-421, 2002.

NEMETH, E; VALORE, E.V; TERRITO, M; SCHILLER, G;; LICHTENSTEIN, A; GANZ, T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. **Blood** .v.101, p.2461–2463, 2003.

NICOLAS, G; CHAUVET, C; VIATTE, L; DANAN, J.L; BIGAR, X; DEVAUX, I; BEAUMONT, C; KAHN, A ; VAULONT, S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. **Journal Clinical Investigation**. v.110, p.1037–1044, 2002.

NIETO, FJ; IRIBARREN, C; GROSS, MD; COMSTOCK, GW; CUTLER, RG. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? **Atherosclerosis**, v.148, p.131–139, 2000.

NEELAND, IJ; AYERS, CR; ROHATGI, AK. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. **Obesity. Silver Spring**. V.21, p.E439–47, 2012.

NISHIDA, M; MORIYAMA, T; SUGITA, Y; YAMAUCHI-TAKIHARA, K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. **Circulation Journal**, v. 71, p.1234–1238, 2007.

NORATA, GD; ONGARI, M; GARLASCHELLI K; RASELLI, S; GRIGORE, L; CATAPANO, AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. **European Journal Endocrinology**, v.156, p.279 – 284, 2007.

OBERLEY, LW. Free radicals and diabetes. **Free Radical Biology Medicine**, v.5,p. 113–124, 1988.

OECD Organisation for Economic Cooperation and Development. [www.oecd.org](http://www.oecd.org). 2013

OGDEN, CL; CARROL, MD; KIT, BK, FLEGAL, KM. Prevalence of Obesity in the United States, 2009–2010. **National Center for Health Statistics**.n82,2012.

OH, JY; HONG, YS; SUNG, YA; BARRETT-CONNOR, E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. **Diabetes Care**, v.27, p.2027-32, 2004.

OHKAWA, H.; OHISHI, H.; YAGI, K. Assay for lipid peroxyde in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Analytical Biochemistry**, Japão, v. 95, p. 351358, 1979.

OLIVEIRA, EP; SOUZA, MLA; LIMA, MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia metabologia**, p.50, v. 456-65, 2006.

ONAT, A. Metabolic syndrome: nature, therapeutic solutions and options. **Expert Opinion Pharmacotherapy**. v.12, p.1887-1900,2011,

OSBORN, O; OLEFSKY, J.M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. **Nature Medicine**. v.18, p.363–374, 2012.

OXENKRUG, GF; Genetic and hormonal regulation of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism: new target for clinical intervention in vascular dementia, depression and aging. **Annals of the New York Academy Science**. v.1122, p.35-49, 2007.

OXENKRUG, G. Insulin Resistance and Dysregulation of Tryptophan-Kynurenine and Kynurenine-Nicotinamide Adenine Dinucleotide Metabolic Pathways.**Molecular Neurobiology**. v.48,p.294-301, 2013.

OXENKRUG, GF. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism. **Annals New York Academic Science**. v.1199, p.1-14,2010.

PAGLIA, D. E.; VALENTINE, W. N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. **Journal Laboratory Clinical Medicine**. v.70, p.158–169, 1967

PARK, C.H VALORE, E.V WARING, A.J; GANZ, T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. **Journal of Biological Chemistry** . v.276, p.7806–7810, 2001.

PASCUAL-FIGAL, DA; HURTADO-MARTINEZ, JÁ; REDONDO, B; ANTOLINOS, MJ; RUIPEREZ, JÁ; VALDES, M. Hyperuricaemia and longterm outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. **European Journal Heart Failure**, v. 9, p.518–524, 2007.

PASTORE, A; FEDERICI, G; BERTINI, E; PIEMONTE, F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. **Clinica Chimica Acta**. v.333,p.19-39,2003.

PEIXOTO, MR; MONEGO, ET; JARDIM, PC. Diet and medication in the tratment of hyperuricemia in hypertensive patients. **Arquivo Brasileiro Cardiologia** , v.76, p.463-472, 2001.



- PERTOVAARA, M; RAITALA, A; UUSITALO, H. Mechanisms dependent on tryptophan catabolism regulate immune responses in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Immunology**. v.142, p.155, 2005.
- PIMENTA, E; PASSARELI, Jr O; BORELLI, F. SOUSA, MG; GUN, C; AMATO, V. Síndrome metabólica em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica: prevalência e marcador de morbi-mortalidade no período intrahospitalar e após 30 dias. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**. v.88, p. 413-7, 2007.
- REAVEN, GM. Bating lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p.1595-1607, 1988.
- REDON J; OLIVA MR; TORMOS C; GINER V; CHAVES, J; IRADI A; SAEZ, GT. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. **Hypertension**. v.41, p.1096-1101, 2003.
- ROBINSON KM; MORRE JT; BECKMAN JS. Triuret: a novel product of peroxynitrite-mediated oxidation of urate. **Archives Biochemistry Biophysics**. v.423, p.213-7, 2004.
- ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. **New England Journal Medicine**, v.340, p.115-26, 1999.
- SAITO, I; YONEMASU, K; INAMI, F. Association of body mass index, body fat, and weight gain with inflammation markers among rural residents in Japan. **Circulation Journal**, v.67, p.323-329, 2003.
- SAIJO, Y; KIYOTA, N; KAWASAKI, Y; MIYAZAKI, Y; KASHIMURA, J; FUKUDA, M; KISHI, R. Relationship between C-reactive protein and visceral adipose tissue in healthy Japanese subjects. **Diabetes Obesity Metabolism** v.6, p. 249-258, 2004.
- SALAROLI, LB; GEOVANE, GC; MILL, JG; MOLINA, MCB. Prevalência de Síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória/ES-Brasil. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia**, v.51, p.1143-1152, 2007.
- SAUTIN, UU; NAKAGAWA, T; ZHARIKOV, S. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. **American Journal Physiology Cell Physiology**. v.293, p.C584-C596, 2007.
- SANTOS, AC; LOPES, C; BARROS, H. Prevalência de síndrome metabólica na cidade do Porto. **Revista Portuguesa Cardiologia**, v.23, p.45-52, 2004.
- SCARPELLINI, E; TACK, JJ. Obesity and metabolic syndrome: an inflammatory condition. **Digestive Disease**. v.30, p.148-153, 2012.

SCHAFER,FQ; BUETTNER, GR. **Free Radical Biology & Medicine**. v.30, p.1191, 2001.

SCHMIDT, MI; DUNCAN, BB; AZEVEDO e SILVA, G. MENEZES, AM; MONTEIRO, CA BARRETO, SM. Chronic non communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, p.1949-1961, 2011.

SCHROECKSNADEL, K;; WINDLER, C; DUFTNER C. Tryptophan degradation increases with stae in patients with rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**. v.25, p.334-337, 2006.

SCHROECKSNADEL, K; FIEGL, M;; PRASSL, K. Diminished quality of life in patients with cancer correlates with tryptophan degradation. **Journal Cancer Research Clinical Oncology**. V.133,p.149-154,2007.

SERRANO, EMY; LISTA,JD ORIHUELA, PP; MARTINEZ,PP; FUENTES,F; MARIN,C; TUNEZ,I; TINAHONES, FJ; JIMENEZ, FP; ROCHE,HM; MIRANDA,JL. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. **Experimental & Molecular Medicine**. V.45, p.e28, 2013.

SHAH A; MEHTA N; REILLY MP. Adipose inflammation insulin resistance and cardiovascular disease. **Journal Parenter Enteral Nutrition**. v.32(6), p.638-44, 2008.

SHEU, WHH; CHEN, YT; LEE, WJ; WANG, CW; LIN, LY. A relationship between serum ferritin and insulin resistance syndrome is present in non-diabetic women but non-diabetic men.**Clinical Endocrinology** , v.58, p.380–385, 2003.

SILVA-JUNIOR, JB. As doenças transmissíveis no Brasil: tendências e novos desafios para o Sistema Único de Saúde. In: Ministério da Saúde, ed. Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v.88(supl I), 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDOS DA OBESIDADE. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v. 84, supl I, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**, v.95, p.1-51, 2010.

SOUZA, LJ; GICOVATE NETO, C; CHALITA, FEB; REIS, AFF; BASTOS, DA; SOUTO FILHO, JTD. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em

Campos, Rio de Janeiro. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabologia**, v.47, p. 669-76, 2003.

SUN, ; FRANCO, OH; HU,FB CAI,L; YU,Z;; LI,H; YE,X; QI, Q; WANG, J; LU, Y; LIN,X. Ferritin Concentration, Metabolic Syndrome, and Type 2 diabetes in Middle-Aged and Elderly chinese. **Endocrinology & Metabolism**. V.93, p.4690-4696, 2008.

SUTHERLAND JP, MCKINLEY B, ECKEL RH. The metabolic syndrome and inflammation. **Metabolic Syndrome Related Disorders** , v.2. p.82–104, 2004.

SUZUKI, GS; MONTES, PH; SANTOMAURO, AT; SOUTO, RP; FOLHO, FF. Adiponectina é um promissor marcador precoce da síndrome metabólica. **Diabetes Clínica**. V.6, p.419-27, 2005.

SZABÓ C, ISCHIROPOULOS H, RADI R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery**. v.6, p.662-80, 2007.

TAMARIZ, L; HARZAND, A; PALACIO, A; VERMA, S; JONES, J; HARE, J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. **Congestive Heart Failure**, v.17, p.25–30, 2011.

TOSHIMA, SI; HASEGAWA, A; KURABAYASHI, M. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. Arteriosclerosis, **Thrombosis, and Vascular Biology**. v. 20, no. 10, p. 2243–2247, 2000

TRAYHURN, P ; WOOD,S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**. v. 92, n. 3,p. 347–355, 2004.

TULL, ES; THURLAND, A; LA PORTE, RE. Metabolic syndrome among Caribbean-born persons living in the U.S. Virgin Islands. **Revista Panamericana Salud Publica**, p.18, v.418-26, 2005.

VASCONCELOS, SML; GOULART, MOF; MOURA, JBF; BENFATO, MS; MANFREDINI, V. Espécies reativas de Oxigênio e de Nitrogênio, Antioxidantes e Marcadores de Dano Oxidativo em sangue humano: Principais métodos analíticos para sua determinação. **Química Nova**. v.30, n.5, p.1323-1338, 2007.

VANHALA, PT; VANHALA, MJ; KUMPUSALO, EA; TAKALA, JK. Predictive value of different types of obesity on onset of metabolic syndrome; 5-years follow-up study. XIV International Symposium on Atherosclerosis. **Rome, Italy**, p. 453, June 2006.

VERGES, B. Insulin sensitivity and lipids. **Diabetes Metab**. V.27, p.223-27, 2001

VICENT, HK ; TAYLOR, AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. **International Journal Obesity** (Lond).v.30, p.400-18, 2006.

WATTS,SW; SHAE,D; BURNETT,R; DORRANCE,AM. Indoleamina 2,3-dioxygenase in periaortic fat: mechanisms of inhibition of contraction. **American Journal Physiology Heart Circulatory Phisiology**. v.301,p.H1236-H1247,2011.

WEISS, G; SCHROECKSNADEL, K; MATTLE, V; WINKLER, C; KONWALINKA, G; FUCHS, D. Possible role of cytokine-induced tryptophan degradation in anaemia of inflammation. **European Journal Hematology** . v.72, p.130-4, 2004.

WHAYNE, TF. Atherosclerosis: current status of prevention and treatment. **International Journal angiology**, v.20,p.-213-222, 2011.

WILSON, JG; LINDQUIST, JH; GRAMBOW, SC; CROOK, ED; MAHER, JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. **American Journal Medical Science** . v.325, p. 332-339, 2003.

WILLERSON, JT; RIDKER, PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation**, v.109, p.2-10, 2004.

WINKLER, G; KISS, S; KTSZTHELYI, L; SAPI, Z; ORY, I; SALAMON, F. Expression of tumor necrosis factor (TNF-alfa) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alfa, soluble serum TNFreceptor-2 concentrations and C-peptide level. **European Journal Endocrinology**, v.149, p.129-35, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Prevenção de doenças crônicas: um investimento vital. **Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde**, 2005.

WOLFF, SP. Diabetes mellitus and free radicals: free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. **British Medical Bulletin** , v.49,p. 642-652, 1993.

XYDAKIS, AM; CASE, CC; JONES, PH; HOOGEVEEN, RC; LIU, MY; SMITH, EO; NELSON, KW; BALLANTYNE, CM. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals:the impact of rapid weight loss through caloric restriction. **Journal Clinical Endocrinology Metabolism** , v.89, p.2697-2703, 2004.

YAMADA,K; MIYAZAKIB,T; SHIBATAC T. **Journal Chromatography**. v.B867, p. 57, 2008.

YE, JH; LI, ZZ; LI, Y; LI, F; YAN, L; CHENG, H; FU, ZZ. Relationship between serum interleukin-10 and insulin resistance in metabolic syndrome. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao**, v. 26, p.428-430, 2006.

## 9. ANEXOS

### ANEXO A - TCLE

UFAM

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETULIO VARGAS  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr (a) para participar da pesquisa “Marcadores Bioquímicos da Síndrome Metabólica em Indivíduos Hiperuricêmicos”, sob a responsabilidade da pesquisadora Neila Hiraishi Mallmann, a qual pretende verificar o perfil inflamatório de indivíduos com hiperuricemia e relacionar com marcadores da síndrome metabólica, da livre demanda do laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Getúlio Vargas (LAC/HUGV).

Sua participação é voluntária e se dará por meio de coleta de sangue, para serem realizados exames bioquímicos, hematológicos, imunológicos e moleculares para verificar as alterações laboratoriais, assim como será aplicado um questionário para levantamento de dados pessoais. Também será realizada a coleta de medidas antropométricas de cada participante.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são mínimos e há desconforto ao se submeter à coleta de sangue, que é a penetração da agulha na veia do braço durante o procedimento de coleta, que será realizado por um profissional habilitado, utilizando agulhas e seringas descartáveis, sendo que se justifica pelo benefício que esse estudo trará para a comunidade médica.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador na av. Apuriná n°94, Praça 14, pelo telefone (92) 3305-4750, ou poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/UFAM, na rua Teresina, 495, Adrianópolis, Manaus-AM, telefone (92)3305-4750.

#### Consentimento Pós-informação

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

Impressão do dedo polegar  
Caso não saiba assinar

**ANEXO B - Questionário**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GETULIO VARGAS

Nº \_\_\_\_\_

**“Marcadores Bioquímicos da Síndrome Metabólica em indivíduos  
Hiperuricêmicos”**

**1.DADOS PESSOAIS**

Nome: \_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo ( )M ( )F  
 Peso: \_\_\_\_\_ kg Altura \_\_\_\_\_ cm Circ.Cintura \_\_\_\_\_  
 IMC \_\_\_\_\_(peso/alt<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_ kg Altura \_\_\_\_\_ cm  
 Circ.Cintura \_\_\_\_\_  
 Pressão arterial \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_  
 Escolaridade  
 ( ) analfabeto ( ) nível fundamental incompleto ( ) nível fundamental completo  
 ( ) nível médio incompleto ( ) nível médio completo ( ) nível superior completo  
 ( ) nível sup. Incompleto

**2.ESTILO DE VIDA**

É fumante? ( ) Sim ( ) Não Se sim, quantas vezes ao dia? \_\_\_\_\_  
 Toma bebida alcoólica? ( ) Sim ( ) Não Se sim, quantas vezes na semana? \_\_\_\_\_  
 Pratica atividade física? ( ) Sim ( ) Não Se sim, quantas vezes na semana? \_\_\_\_\_  
 Toma algum remédio? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_  
 Tem alguma comida que não pode comer? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_  
 Toma suplemento alimentar? \_\_\_\_\_ Qual? \_\_\_\_\_

**3.DOENÇAS PRÉ-EXISTENTES**

Tem alguma doença no momento? ( ) Sim ( ) Não  
 Qual? ( ) Diabetes ( ) Pressão alta ( ) Coração ( ) rins ( ) Circulação  
 ( ) tireoide ( ) outros  
 Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
 Tem história familiar de diabete? ( ) Sim ( ) Não  
 Quais parentes (pai, mãe, avós, tios, irmão etc)? \_\_\_\_\_  
 Pressão alta? ( ) Sim ( ) Não  
 Quais parentes (pai, mãe, avós, tios, irmão etc)? \_\_\_\_\_  
 Teve malária? ( ) Sim ( ) Não Qual? \_\_\_\_\_ Quantas  
 vezes? \_\_\_\_\_