

Aspectos oxidativos da síndrome metabólica e aterosclerose

Oxidative aspects of metabolic syndrome and atherosclerosis

Sandra Maria Barbalho¹✉, Karina Quesada¹, Ricardo de Alvares Goulart², Marcelo Dib Bechara¹, Márcia Rocha Gabaldi¹, Gabriela Lombardi dos Santos Almeida Batista³, Rodrigo Galhardi Gasparini²

¹ Departamento de Bioquímica e Biologia Celular da Universidade de Marília. Marília, SP, Brasil.

² Associação Beneficente Hospital Universitário. Marília, SP, Brasil.

³ Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes. Mogi das Cruzes, SP, Brasil.

RESUMO

Objetivos: Realizar uma revisão da literatura sobre os aspectos que envolvem o estresse oxidativo e seu papel na síndrome metabólica e na aterosclerose.

Métodos: A pesquisa foi realizada em abril e maio de 2015, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS e compreendendo as publicações a partir de 2011. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: ((*oxidative stress*) AND (*atherosclerosis* OR *metabolic syndrome*)). Foram selecionados preferencialmente metanálises e ensaios clínicos contendo grande tamanho amostral.

Resultados: Estavam disponíveis 3934 artigos nas bases de dados ao buscar o período e os descritores informados (PubMed 3292, SciELO 588, Lilacs 54). Após eliminadas as referências duplas e aplicados os critérios de inclusão, foram selecionados 53 artigos para esta revisão.

Conclusões: As alterações bioquímicas e antropométricas características da síndrome metabólica relacionam-se a processos inflamatórios e ao estresse oxidativo, que por sua vez estão diretamente relacionados à aterosclerose. Uma melhor compreensão de como as condições que definem a síndrome metabólica favorecem o estresse oxidativo pode contribuir de forma significativa para futuras abordagens ao paciente com doença cardiovascular.

DESCRITORES: síndrome x metabólica; estresse oxidativo; aterosclerose.

ABSTRACT

Aims: To review the literature on the current aspects of oxidative stress and its role in metabolic syndrome and in atherosclerosis.

Methods: The study was performed in April and May 2015 and the following databases were used: PubMed, SciELO, and LILACS, including articles published from 2011 onwards. The following keywords were used: oxidative stress and atherosclerosis or oxidative stress and metabolic syndrome. Meta-analyses and clinical trials with a large sample size were preferred.

Results: A total of 3,934 articles were available in the databases (PubMed 3,292; SciELO 588; and LILACS 54). Fifty-three articles were included in the review after eliminating double references and using the inclusion criteria.

Conclusions: Biochemical and anthropometric findings characteristic of the metabolic syndrome are related to inflammatory processes and to oxidative stress which, in turn, are closely related to atherosclerosis. A better understanding of how the conditions that underlie metabolic syndrome predispose to oxidative stress may significantly contribute to the treatment of patients with cardiovascular disease in the future.

KEY WORDS: metabolic syndrome x; oxidative stress; atherosclerosis.

Recebido: junho, 2015

Aceito: setembro, 2015

✉ Correspondência: smbalho@gmail.com



Este artigo está licenciado sob forma de uma licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a publicação original seja corretamente citada. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt_BR

Abreviaturas: SM, Síndrome metabólica; DM2, Diabetes *mellitus* do tipo 2; DCV, doenças cardiovasculares; HDL-c, lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol; NADPH-oxidase, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase; O₂^{•-}, ânion superóxido; PAI-1, inibidor do ativador do plasminogênio-1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; GABA, ácido gama-aminobutírico.

INTRODUÇÃO

A revolução industrial trouxe para o mundo inúmeras perspectivas de avanço nas diversas sociedades. Foi também um marco na modificação do estilo de vida, que tem repercussões importantes para o ser humano. Nossos antepassados buscavam ativamente o alimento que consumiam, gastando quantidades enormes de energia para se locomover na atividade de caça ou no plantio de vegetais. Com a mudança neste padrão, não houve apenas uma redução no gasto energético para a obtenção do alimento, mas também uma troca no tipo de alimento. Atualmente as pessoas consomem em geral muitos alimentos industrializados, com altos teores de gordura, açúcares, conservantes, corantes e outros componentes nocivos à saúde. Entretanto, o organismo humano não está programado geneticamente e metabolicamente para tais mudanças, o que pode explicar o aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, que são as maiores causas de morbimortalidade atualmente. Essas doenças, que incluem a obesidade, o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), as doenças cardiovasculares (DCV) e o câncer, têm relação direta com o estilo de vida caracterizado pelo sedentarismo e pelo alto consumo energético [1-4].

A síndrome metabólica (SM) caracteriza-se pela presença de um conjunto de fatores de risco cardiovascular, que incluem obesidade abdominal, hipertensão arterial e aumento da glicemia por resistência à insulina, além de alterações nos níveis normais de lipídeos. Essas alterações têm relação direta com o estresse oxidativo, portanto, estes aspectos precisam ser avaliados para que o médico possa abordar de forma mais ampla o paciente com SM. Para isso, é importante conhecer os mecanismos pelos quais os processos oxidativos relacionam-se à SM e às DCV [3].

Este artigo tem o objetivo de revisar os aspectos principais dos processos oxidativos envolvidos na obesidade, na SM e nas DCV, de uma forma que possibilite a compreensão dessas relações.

MÉTODOS

Este levantamento da literatura baseou-se em artigos científicos indexados, que envolveram seres humanos e animais, publicados a partir de 2011. A pesquisa foi feita no período de abril e maio de 2015 e foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Para a busca dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: ((*oxidative stress*) and (*atherosclerosis OR metabolic syndrome*)). Foram selecionados a princípio artigos publicados entre 2011 e 2015, mas foram acrescentadas algumas publicações anteriores, citadas nas referências, consideradas importantes para a compreensão do assunto. Foram selecionados preferencialmente metanálises e ensaios clínicos contendo grande tamanho amostral.

RESULTADOS DA SELEÇÃO

Estavam disponíveis 3934 artigos nas bases de dados ao buscar o período e os descritores informados (PubMed 3292, Scielo 588, Lilacs 54). Após eliminadas as referências duplas e aplicados os critérios de inclusão, foram selecionados 53 artigos para esta revisão.

CONTEÚDO DA REVISÃO

Síndrome Metabólica

A SM (antigamente conhecida como síndrome X metabólica) possui posição de destaque como sendo um problema de saúde pública mundial, alcançando índices de 30% em algumas populações. Caracteriza-se pela presença de um conjunto de fatores que elevam o risco de desenvolver DM2 e DCV, como obesidade, dislipidemia, pressão arterial elevada, resistência à insulina e estado pró-inflamatório e pró-trombótico [5-8]. Com objetivo de adotar uma definição unificada para a SM, foi delineada e organizada pela *International Diabetes Federation* uma definição de consenso. Nesse consenso atribuiu-se papel importante à obesidade, aferida pela circunferência abdominal e pelo índice de massa corpórea; à elevação nos valores sanguíneos de glicose (resistência à insulina ou intolerância à glicose) e de triacilglicerídeos; à diminuição nos valores da lipoproteína de alta densidade ligada ao colesterol (HDL-c); e à presença de hipertensão arterial [3,8,9].

No Brasil, a I Diretriz Brasileira de SM [10] considera como portador da SM o indivíduo que possuir pelo menos três das seguintes alterações metabólicas: glicemia de jejum alterada, triglicerídeos ≥ 150 mg dL, HDL-c < 50 mg dL para mulheres e

<40 mg dL para homens, circunferência abdominal >102 cm no sexo masculino ou >88 cm no sexo feminino e pressão arterial \geq 130/85 mm Hg [8,10-12].

Apesar do papel importante da obesidade, há pacientes com peso normal e que apresentam hiperglicemia de jejum e/ou outros fatores que definem a presença da SM. Porém é possível afirmar que a maioria dos indivíduos com SM possuem, além da resistência à insulina, um índice de massa corporal elevado (em geral devido à alta ingestão calórica), são idosos e tem estilo de vida sedentário [3].

Além de aumentar a chance de desenvolver DM2 e relacionar-se às complicações cardiovasculares, a SM pode-se associar a outras morbidades, como depressão, doenças respiratórias, esteatose hepática, doença reumática e câncer [13,14].

Estresse oxidativo, síndrome metabólica e alterações vasculares

Não é possível abordar o aumento dos distúrbios metabólicos e da prevalência de doenças relacionadas aos hábitos de vida e aos processos inflamatórios, sem fazer menção ao estresse oxidativo. Essa condição metabólica ocorre normalmente nos organismos vivos que se utilizam de oxigênio, proveniente dos processos respiratórios. São inúmeros os tipos de espécies reativas (radicais livres) formadas em reações metabólicas e fisiológicas, como, por exemplo, na ação das enzimas xantina oxidase, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH-oxidase), cicloxigenase, lipoxigenase e óxido nítrico sintase. Entretanto, os mais comumente abordados são os radicais livres de oxigênio formados na transferência de elétrons, que ocorre na cadeia de transporte de elétrons (cadeia respiratória) durante a fosforilação oxidativa. Uma pequena parte do oxigênio utilizado na respiração sofre oxidação e perde o balanço usual de elétrons, sendo então convertido em espécie reativa de oxigênio denominada ânion superóxido (O_2^{\bullet}). Juntamente com o peróxido de hidrogênio e o óxido nítrico, o O_2^{\bullet} é considerado um dos principais radicais livres. A formação desses radicais pode levar à formação de grandes e variadas quantidades de outros radicais em reações posteriores. A característica dos radicais livres é a alta reatividade e instabilidade química, levando à desestabilização de quaisquer moléculas que estejam na sua proximidade. Isto resulta em inúmeras consequências para diferentes moléculas, como por exemplo, a peroxidação lipídica, o que pode resultar em destruição das membranas celulares. Os alvos podem ser moléculas de ácidos nucleicos, resultando

em processos de mutação relacionados ao surgimento de neoplasias. São amplas as possibilidades de ação dessas moléculas reativas. Vale lembrar que a origem das espécies reativas não é apenas endógena, mas pode ser proveniente também de condições externas, como alimentação rica em açúcares e gorduras, contato com xenobióticos, poluição e estresse físico e emocional. Para minimizar os danos que causam no organismo, existem antioxidantes endógenos e exógenos. No entanto, quando há uma quantidade maior de oxidantes em relação aos antioxidantes, o organismo fica vulnerável aos efeitos deletérios das espécies reativas e a inúmeros distúrbios metabólicos e fisiológicos. A essa condição dá-se o nome de estresse oxidativo [15-20].

As evidências de que os radicais livres desempenham papel importante em processos patológicos é crescente na literatura, estando bem estabelecida sua relação direta com os componentes da SM. Há ligação estreita entre estresse oxidativo e hiperglicemia (ou resistência à insulina), obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e processos inflamatórios. A inflamação pode ser resultante da ação das espécies reativas e pode favorecer a formação das mesmas, levando o organismo a um círculo vicioso. Estas condições levam à patogênese das alterações vasculares ou intensificam os processos metabólicos que acompanham as DCV. Além disso, na presença de SM o impacto da predisposição genética, da regulação gênica e do estilo de vida pode ser desastroso para o organismo, visto que o quadro de estresse oxidativo e SM pode aumentar as deficiências antioxidantes, facilitando a propagação dos efeitos dos radicais livres, tanto no meio intra quanto no extracelular [3,21-23].

Com o exposto, pode-se dizer que o estresse oxidativo tem papel fundamental nos processos metabólicos que envolvem as alterações que caracterizam a SM e suas consequências cardiovasculares.

Estresse oxidativo e resistência à insulina

O estresse oxidativo foi relacionado ao desenvolvimento do DM2 e posteriormente às complicações desta doença. É importante lembrar o efeito dos produtos avançados de glicação no aumento da formação de espécies reativas e nos processos inflamatórios relacionados ao DM2 e suas complicações. Após a instalação do DM2, o estresse oxidativo é responsável, pelo menos em parte, pela superprodução de espécies reativas de oxigênio, possivelmente em virtude da ação dos produtos avançados de glicação [20,23].

A hiperglicemia relaciona-se à inflamação e ao estresse oxidativo devido à formação dos produtos avançados de glicação, que por sua vez relacionam-se à síntese de interleucina-6 (IL-6) e à ativação de macrófagos. Esses produtos formam-se quando há glicação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, que pode colaborar com a instalação do estresse oxidativo e subsequente desenvolvimento de processos inflamatórios e trombóticos. Isto pode auxiliar na explicação da estreita relação do DM2 com as DCV. Os produtos avançados de glicação também promovem o aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio prejudicando a função dos sistemas antioxidantes. A atividade destes produtos começa pela sua ligação ao receptor de produtos avançados de glicação e consequente ativação de janus kinase (JAK), ρ -GTPase e outras cinases reguladas por sinalização extracelular. Também há ativação de NADPH-oxidases, culminando na produção de espécies reativas de oxigênio, que por sua vez, aumentam a formação de produtos avançados de glicação. Neste contexto haverá ativação de fator nuclear- κ B que ativa a transcrição de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o peptídeo-1 quimiotático de monócitos, intensificando a resposta inflamatória [20,24-25].

A formação de peróxido de hidrogênio interfere em processos bioquímicos, como a cascata de sinalização da insulina, estimulando a captação de glicose pelo tecido muscular e adiposo e aumentando a síntese de gordura nos adipócitos. O estresse oxidativo também interfere na cascata de sinalização do substrato receptor de insulina, que está ligado a um resíduo de tirosina cinase e culmina com a ativação das proteínas cinases ativadas por mitógenos. Essa sinalização inapropriada pode levar ao aumento de degradação proteica e outras respostas metabólicas também inapropriadas. Alguns estudos em modelos animais mostram que a formação de peróxido de hidrogênio no tecido adiposo precede o DM2, modifica a expressão de genes da adiponectina e do transportador de glicose tipo 4 e também diminui a expressão de enzimas antioxidantes endógenas. Também se observa aumento nos níveis de peroxidação lipídica, alterações em diversas outras proteínas e no DNA, indicando um efeito sistêmico dos radicais livres [26-28].

Estresse oxidativo e dislipidemia

Uma das circunstâncias que caracterizam a SM é a alteração dos lipídeos circulantes, principalmente os níveis diminuídos de HDL-c e aumentados de triacilglicerídeos. Apesar disso, sabe-se que existe

uma correlação forte entre o metabolismo de todas as lipoproteínas, começando pelos quilomícrons, que transferem os lipídeos alimentares do intestino para o fígado e os tecidos periféricos. Durante essa transferência sofrem ação da lipase lipoproteica, resultando em quilomícrons remanescentes. Os níveis de triacilglicerídeos (que podem ser medidos indiretamente nos quilomícrons remanescentes), em situação pós-prandial, têm significativa relação com a ação insulínica, assim como com a atividade da lipase lipoproteica. Esta é uma das razões pelas quais há níveis anormais de lipídeos na resistência à insulina. Elevados níveis de lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol (LDL-c) e baixos níveis de HDL-c, além de aumentos nos níveis de proteína C reativa, também se relacionam com os radicais livres em diferentes estudos [29-33].

Quando há um estado de resistência à insulina, há aumento dos ácidos graxos livres em decorrência da lipólise e menor atividade da lipase lipoproteica, o que afeta o metabolismo das lipoproteínas, como a troca de lipídeos que ocorre entre a HDL-c e lipoproteínas ricas em triacilglicerídeos, afetando a estrutura da molécula de HDL-c, que se torna pequena, mais densa e com menores propriedades anti-aterogênicas. Neste estado também se observa elevados níveis de LDL-c, que quando oxidada, relaciona-se à lesão endotelial e à resposta de macrófagos (via receptores *scavenger*). A LDL-oxidada pode ser um marcador de lipoperoxidação lipídica e, portanto de estresse oxidativo [34].

Observa-se elevação de marcadores de estresse oxidativo em modelos animais quando há níveis elevados de LDL-c e baixos níveis de HDL-c e, em seres humanos, observa-se elevação destes marcadores quando há hipertrigliceridemia e baixos níveis de HDL-c. Medicamentos hipocolesterolemiantes, como algumas estatinas, podem reduzir o estresse oxidativo porque aumentam a síntese de enzimas antioxidantes, como glutatona peroxidase, catalase e superóxido dismutase [3,29,31,35].

Estresse oxidativo e obesidade

O tecido adiposo, que pode ser dividido em visceral, subcutâneo e abdominal, não é mais considerado simplesmente como um local de armazenamento de gorduras, sendo tido como um importante órgão endócrino. O tecido adiposo visceral está fortemente relacionado a risco de DM2 e DCV, e libera substâncias denominadas de adipocinas. Algumas destas são conhecidas como anti-hiperglicêmicas, como é o caso da adiponectina, da leptina, da visfatina e da omentina,

enquanto outras são tidas como pró-hiperglicêmicas como a resistina, a IL-6, o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Ao desequilíbrio na liberação destas substâncias estão associados fatores relacionados às DCV, como o aumento do índice de massa corporal, a resistência à insulina, o aumento na pressão arterial e a dislipidemia, o que favorece a instalação de um processo inflamatório de baixa intensidade. À instalação do processo inflamatório seguem-se alterações na resposta imune e na produção de espécies reativas, culminando com o estresse oxidativo [36-38].

A obesidade exerce papel importante para a alta morbidade e mortalidade no DM2 e nas complicações cardiovasculares, sendo que o depósito de gordura nos adipócitos tem ligação direta com o desenvolvimento de resistência à insulina. Esta resistência e o aumento da circunferência abdominal são acompanhadas por aumento na liberação de mediadores pró-inflamatórios, principalmente no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético, contribuindo para o estresse oxidativo. Além disso, o aumento do tecido adiposo, principalmente o visceral, está significativamente ligado ao aumento de marcadores de estresse oxidativo. Estudos mostram que o ganho de peso aumenta a formação de substâncias pró-oxidantes e também mostram que indivíduos obesos tem perfil oxidativo acentuado quando comparados a indivíduos normais. A obesidade tem relação com outros estados mórbidos (hipertensão arterial, resistência à insulina, DM2, dislipidemia e complicações vasculares) que possuem relação com o desencadeamento do desbalanço oxidativo [39-41].

O estresse oxidativo causado pelo aumento do tecido adiposo está relacionado a alterações metabólicas porque interfere na liberação e na ação de hormônios, como adiponectina e leptina, além de aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , a IL-6 e o PAI-1. Também se observa aumento da expressão de NADPH-oxidase, que está diretamente associada ao estresse oxidativo [3,34,41,42].

Estresse oxidativo e hipertensão arterial

Muitos estudos têm demonstrado que o estresse oxidativo contribui com o desenvolvimento da hipertensão arterial. A produção do ânion superóxido é estimulada pela ação da angiotensina II/receptor da angiotensina II e de NADPH-oxidase pela angiotensina II. Indivíduos hipertensos não apresentam eficiência nos sistemas antioxidantes, o que resulta em acúmulo

de radicais livres, sendo que esse desequilíbrio leva ao estresse oxidativo. Esses pacientes também têm redução nos níveis plasmáticos de ácido ascórbico e na capacidade de redução férrica do plasma que estão relacionados com a pressão sistólica e diastólica. Os radicais livres danificam diretamente o endotélio vascular e degradam o óxido nítrico [3,43-47].

Polimorfismos em genes que codificam as enzimas antioxidantes NADPH-oxidase, xantina-oxidase, catalase e glutatona peroxidase estão relacionados ao desenvolvimento de hipertensão arterial. A própria ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona produz radicais livres e contribui com o estresse oxidativo, com os processos inflamatórios e com a disfunção vascular em indivíduos sem as defesas antioxidantes ideais. Nessa situação, pode-se observar também alterações na resposta GABAérgica (resposta provocada pelo neurotransmissor inibitório ácido gama aminobutírico – GABA), que contribui com a atividade do sistema nervoso simpático (há alteração da pressão sanguínea e da frequência cardíaca) [48-51].

Os vasos sanguíneos têm capacidade de produzir grandes quantidades de NADPH-oxidase, que desempenha papel importante nos danos vasculares. A literatura tem apontado que o estresse oxidativo é um importante mediador da disfunção e injúria vascular e colabora com o desenvolvimento de hipertensão arterial associada ao aumento de substâncias pró-oxidantes, como peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido e, de outro lado, diminui a síntese de óxido nítrico e a biodisponibilidade de antioxidantes. Em suma, pode-se dizer que o estresse oxidativo relaciona-se com disfunção endotelial, hipertrofia, inflamação, apoptose, migração celular, fibrose e angiogênese, na remodelação vascular da hipertensão [52-53].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As alterações bioquímicas e antropométricas características da SM relacionam-se a processos inflamatórios e ao estresse oxidativo, os quais elevam o risco de complicações cardiovasculares. Embora o organismo tenha defesas antioxidantes endógenas, o excesso da produção das espécies reativas provoca alterações metabólicas, lesões celulares e danos extracelulares, iniciando um processo degenerativo. Uma melhor compreensão de como as condições que definem a SM favorecem a formação de radicais livres contribuirá de forma significativa para futuras abordagens ao paciente com DVC.

REFERÊNCIAS

1. Jew S, AbuMweis SS, Jones PJ. Evolution of the human diet: linking our ancestral diet to modern functional foods as a means of chronic disease prevention. *J Med Food*. 2009 Oct;12(5):925-34. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2008.0268>
2. Rigby N. Eating and obesity--the new world disorder. *Nutrients*. 2013 Oct 21;5(10):4206-10. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5104206>
3. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis*. 2015 Mar 10;6(2):109-20. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0305>
4. McGill AT. Causes of metabolic syndrome and obesity-related co-morbidities Part 1: A composite unifying theory review of human-specific co-adaptations to brain energy consumption. *Arch Public Health*. 2014 Sept 1;72(1):30. <http://dx.doi.org/10.1186/2049-3258-72-30>
5. Kawada T, Otsuka T, Inagaki H, Wakayama Y, Katsumata M. Biological markers, lifestyles and metabolic syndrome in workers. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Apr-June;9(2):71-3 <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2015.02.009>
6. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome Affecting Erectile Dysfunction. *J Sex Med*. 2015 Apr;12(4):856-75. <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12828>
7. Won KB, Chang HJ, Niinuma H, Niwa K, Jeon K, Cho IJ, Shim CY, Hong GR, Chung N. Inverse association between central obesity and arterial stiffness in Korean subjects with metabolic syndrome: a cross-sectional cohort study. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Jan 27;7:3. <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-7-3>
8. Bhatt H, Safford M, Glasser S. Coronary Heart Disease Risk Factors and Outcomes in the Twenty-First Century: Findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Apr;17(4):541. <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-015-0541-5>
9. Coffman E, Richmond-Bryant J. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Popul Health Metr*. 2015 Mar 14;13:7. <http://dx.doi.org/10.1186/s12963-015-0041-5>
10. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(Supl 1):1-28.
11. Johnson KM, Dowe DA. Accuracy of statin assignment using the 2013 AHA/ACC Cholesterol Guideline versus the 2001NCEP ATP III guideline: correlation with atherosclerotic plaque imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Sept 2;64(9):910-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.056>
12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; 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*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404>
13. Martocchia A, Stefanelli M, Falaschi GM, Toussan L, Ferri C, Falaschi P. Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases. *Aging Clin Exp Res*. 2015 Mar 27. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-015-0353-0>
14. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/343746>
15. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*. 1998 Apr;78(2):547-81.
16. Jung T, Catalgol B, Grune T. The proteasomal system. *Mol Aspects Med*. 2009 Aug;30(4):191-296. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2009.04.001>
17. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev*. 2004 Oct;84(4):1381-478. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00047.2003>
18. Paradies G, Petrosillo G, Paradies V, Ruggiero FM. Oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, and cardiolipin in aging. *Free Radic Biol Med*. 2010 May 15;48(10):1286-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.02.020>
19. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine *Redox Biol*. 2015;4:180-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
20. Nowotny K, Jung T, Höhn A, Weber D, Grune T. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2015 Mar 16;5(1):194-222. <http://dx.doi.org/10.3390/biom5010194>
21. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Dec;114(12):1752-61. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI21625>
22. Vella RK, Pullen C, Coulson FR, Fenning AS. Resveratrol Prevents Cardiovascular Complications in the SHR/STZ Rat by Reductions in Oxidative Stress and Inflammation. *Biomed Res Int*. 2015;2015:918123. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/918123>
23. Henriksen EJ, Diamond-Stanic MK, Marchionne EM. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011 Sept 1;51(5):993-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
24. Libermann TA; Baltimore D. Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-B transcription factor. *Mol Cell Biol*. 1990 May;10(5):2327-34. <http://dx.doi.org/10.1128/MCB.10.5.2327>
25. Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr*. 2015 Apr;145(4):742-8. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.114.205674>
26. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. 2009 May 22;84(21-22):705-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2009.02.026>
27. Schaffer SW, Jong CJ, Mozaffari M. Role of oxidative stress in diabetes-mediated vascular dysfunction: Unifying hypothesis of diabetes revisited. *Vascul Pharmacol*. 2012 Nov-Dec;57(5-6):139-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2012.03.005>

28. Gelaleti RB, Damasceno DC, Lima PH, Salvadori DM, Calderon Ide M, Peraçoli JC, Rudge MV. Oxidative DNA damage in diabetic and mild gestational hyperglycemic pregnant women. *Diabetol Metab Syndr*. 2015 Jan 15;7:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-7-1>
29. Oliveira J, Hort MA, Moreira EL, Glaser V, Ribeiro-do-Valle RM, Prediger RD, Farina M, Latini A, de Bem AF. Positive correlation between elevated plasma cholesterol level and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Neuroscience*. 2011;197:99-106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.09.009>
30. Zelzer S, Fuchs N, Almer G, Raggam RB, Prüller F, Truschnig-Wilders M, Schnedl W, Horejsi R, Möller R, Weghuber D, Ille R, Mangge H. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2011 July 15;412(15-16):1345-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.03.031>
31. Marques de Mattos A, Marino LV, Ovidio PP, Jordão AA, Almeida CC, Chiarello PG. Protein, oxidative stress and dyslipidemia in dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2012 Feb;16(1):68-74. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01009.x>
32. Li D, Zhang Y, Liu Y, Sun R, Xia M. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. *J Nutr*. 2015 Apr;145(4):742-8. <http://dx.doi.org/10.3945/jn.114.205674>
33. Zhang J, Zhang Y, Liu H, Bai H, Wang Y, Jiang C, Fan P. Antioxidant properties of high-density lipoproteins are impaired in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2015 May;103(5):1346-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.024>
34. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):456-80. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.456>
35. Hutcheson R, Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:271028. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/271028>
36. Schmidt FM, Weschenfelder J, Sander C, Minkwitz J, Thormann J, Chittka T, Mergl R, Kirkby KC, Faßhauer M, Stumvoll M, Holdt LM, Teupser D, Hegerl U, Himmerich H. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0121971. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121971>
37. Habich C, Sell H. Heat shock proteins in obesity: links to cardiovascular disease. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Feb;21(2):117-24. <http://dx.doi.org/10.1515/hmbci-2014-0040>
38. Ringseis R, Eder K, Mooren FC, Krüger K. Metabolic signals and innate immune activation in obesity and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2015;21:58-68.
39. Wu B, Fukuo K, Suzuki K, Yoshino G, Kazumi T. Relationships of systemic oxidative stress to body fat distribution, adipokines and inflammatory markers in healthy middle-aged women *Endocr J*. 2009;56(6):773-82. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.K08E-332>
40. Vincent HK, Bourguignon CM, Taylor AG. Relationship of the dietary phytochemical index to weight gain, oxidative stress and inflammation in overweight young adults. *J Hum Nutr Diet*. 2010 Feb;23(1):20-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-277X.2009.00987.x>
41. Karaman S, Hollmén M, Robciuc MR, Alitalo A, Nurmi H, Morf B, Buschle D, Alkan HF, Ochsenein AM, Alitalo K, Wolfrum C, Detmar M. Blockade of VEGF-C and VEGF-D modulates adipose tissue inflammation and improves metabolic parameters under high-fat diet. *Mol Metab*. 2014 Dec 4;4(2):93-105. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2014.11.006>
42. Guimarães Filho GC, Sousa AL, Jardim TS, Souza WS, Jardim PC. Progression of Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Hypertensive Patients in a Reference Center. *Arq Bras Cardiol*. 2015 Apr;104(4):292-8. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20150001>
43. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension*. 2004 Sep;44(3):248-52. <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d>
44. Kizhakekuttu TJ, Widlansky ME. Natural antioxidants and hypertension: promise and challenges. *Cardiovasc Ther*. 2010 Aug;28(4):e20-32. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00137.x>
45. Li Y, Anand-Srivastava MB. Regulation of Giα protein expression by vasoactive peptides in hypertension: molecular mechanisms. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Dec;51(6):467-75.
46. Mozafari M, Nekooeian AA, Panjeshahin MR, Zare HR. The effects of resveratrol in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms. *Iran J Med Sci*. 2015 Mar;40(2):152-60.
47. Testai L, D'Antongiovanni V, Piano I, Martelli A, Citi V, Duranti E, Viridis A, Blandizzi C, Gargini C, Breschi MC, Calderone V. Different patterns of H2S/NO activity and cross-talk in the control of the coronary vascular bed under normotensive or hypertensive conditions. *Nitric Oxide*. 2015 May 1;47:25-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2015.03.003>
48. Mansgo ML1, Solar Gde M, Alonso MP, Martínez F, Sáez GT, Escudero JC, Redón J, Chaves FJ. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *J Hypertens*. 2011 Mar;29(3):492-500. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328341f1b2>
49. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla modulates excitatory and inhibitory inputs in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2012 Jan;30(1):97-106. <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e1df4>
50. Cloonan L, Fitzpatrick KM, Kanakis AS, Furie KL, Rosand J, Rost NS. Metabolic determinants of white matter hyperintensity burden in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2015 May;240(1):149-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.052>
51. Gargiulo S, Gamba P, Testa G, Rossini D, Biasi F, Poli G, Leonarduzzi G. Relation between TLR4/NF-κB signaling pathway activation by 27-hydroxycholesterol and 4-hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability. *Aging Cell*. 2015 Aug;14(4):569-81. <http://dx.doi.org/10.1111/acer.12322>
52. Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension—a current review. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):132-42. <http://dx.doi.org/10.2174/1573402111666150529130922>
53. Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, Ishimaru S, Ohtsuka Y, Nishimura M. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan 13;339(2):624-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.059> 