

# Estresse oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente

## *Oxidative stress as an emergent cardiometabolic risk factor*

Maria Gabriela Valle Gottlieb<sup>1</sup>, Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>2</sup>,  
Carla Helena Augustin Schwanke<sup>3</sup>, Luiz Carlos Bodanese<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bióloga. Doutora em Ciência da Saúde. Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São Lucas da PUCRS.

<sup>2</sup> Bióloga. Doutora em Genética e Biologia Molecular. Departamento de Morfologia, Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Maria.

<sup>3</sup> Médica geriatra. Doutora em Gerontologia Biomédica. Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São Lucas da PUCRS.

<sup>4</sup> Médico cardiologista. Doutor em Cardiologia. Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

---

### RESUMO

**Objetivos:** o presente artigo pretende revisar os principais aspectos relacionados ao papel do estresse oxidativo associado à síndrome metabólica e fatores diagnósticos relacionados.

**Fonte de Dados:** artigos científicos originais e de revisão das bases de dados MedLine/Pubmed e LILACS.

**Síntese dos Dados:** diversas evidências sugerem associação entre estresse oxidativo e condições clínicas, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, neoplasia, doenças respiratórias e distúrbios neurológicos. Postula-se, ainda, sua influência na manifestação da síndrome metabólica, caracterizada por alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, incluindo efeitos pró-coagulantes e inflamatórios.

**Conclusões:** a associação do estresse oxidativo com adiposidade e resistência insulínica sugere sua influência na manifestação da síndrome metabólica. Sedentarismo e hábitos alimentares inadequados parecem contribuir com o aumento do estresse oxidativo e conseqüente risco para surgimento de doenças cardiovasculares.

**DESCRIPTORIOS:** ESTRESSE OXIDATIVO; RADICAIS LIVRES; FATORES DE RISCO; DOENÇAS CARDIOVASCULARES; DOENÇAS METABÓLICAS; SÍNDROME X METABÓLICA.

### ABSTRACT

**Aims:** The aim of this article is to review the main aspects of the association of oxidative stress with metabolic syndrome and related diagnostic factors.

**Source of Data:** Scientific original and review articles from the MedLine/Pubmed and LILACS databases.

**Summary of Findings:** Several lines of evidence suggest an association between oxidative stress and medical conditions such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, cancer, respiratory diseases and neurological disorders. It has also been postulated that oxidative stress influences the manifestation of metabolic syndrome, characterized by changes in the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, including pro-coagulant and inflammatory effects.

**Conclusions:** The association of oxidative stress with adiposity and insulin resistance suggests its influence on the appearance of metabolic syndrome. Sedentary lifestyle and poor dietary habits seem to contribute to the increase in oxidative stress and consequent risk of developing cardiovascular disease.

**KEY WORDS:** OXIDATIVE STRESS; FREE RADICALS; RISK FACTORS; CARDIOVASCULAR DISEASES; METABOLIC DISEASES; METABOLIC SYNDROME X.

---

#### Endereço para correspondência/Corresponding Author:

MARIA GABRIELA VALLE GOTTLIEB  
Instituto de Geriatria e Gerontologia, Hospital São Lucas da PUCRS  
Av. Ipiranga, 6690, 3º andar  
CEP 90610-000, Porto Alegre/RS  
Fone: (55-51)3336-8153/Fax: (55-51)3320-3862  
E-mail: maria.gottlieb@pucrs.br

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o papel dos Radicais Livres (RL) ou Espécies Ativas de Oxigênio (EAOs) em processos fisiopatológicos relacionados a fatores de risco cardiometabólicos têm sido intensamente investigados. Um número consistente de evidências sugere associação do estresse oxidativo a condições clínicas como doenças cardiovasculares,<sup>1,2</sup> diabetes mellitus (DM),<sup>3,4</sup> neoplasias,<sup>5</sup> doenças respiratórias e distúrbios neurológicos.<sup>6</sup>

A hipótese mais aceita atualmente postula que essas doenças estejam agrupadas em duas categorias distintas. A primeira categoria estaria associada ao estresse oxidativo mitocondrial, onde se encontram a DM e as neoplasias, que apresentam comumente mudanças pró-oxidativas no estado redox sistêmico. E a segunda categoria estaria associada com condições inflamatórias oxidativas, uma vez que apresenta frequentemente uma excessiva estimulação da atividade da enzima Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo/Nicotinamina Adenina Dinucleotídeo Fosfato oxidase (NADH/NADPH) através de citocinas ou outros agentes. Nesse caso, o aumento nas taxas de produção de EAOs ou mudanças nos níveis de glutathione está, frequentemente, associado a condições patológicas, como, por exemplo, a aterosclerose.<sup>7</sup>

Uma vez que tanto o diabetes quanto a aterosclerose são fortemente prevalentes em indivíduos também portadores de síndrome metabólica (SM), seria plausível conceber que o estresse oxidativo também atue como uma variável biológica relacionada a esse distúrbio. A SM é um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos, que consiste em alterações do metabolismo dos glicídios – hiperinsulinemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2); alterações do metabolismo dos lipídeos – aumento de triglicérides e/ou diminuição de colesterol ligado a lipoproteína de densidade alta (HDL-colesterol); obesidade abdominal; aumento da pressão arterial; distúrbios da coagulação – aumento da adesão plaquetária e do inibidor do ativador do plasminogênio-PAI-1; e que se caracteriza por um estado pró-inflamatório.<sup>8</sup> Diversos fatores independentes, tais como a idade e alterações hormonais, moléculas hepáticas, vasculares e de origem imune, que mediam componentes específicos da SM, também contribuem para o surgimento desse distúrbio.<sup>8</sup> Estudos epidemiológicos têm indicado que a SM confere um risco aumentado de desenvolvimento de DM2 e de doenças cardiovasculares: doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC).<sup>9,10</sup>

Dentre deste contexto, o presente artigo tem o objetivo de revisar as principais questões relacionadas ao papel do estresse oxidativo como potencial marcador de risco para a SM.

## RISCO CARDIOMETABÓLICO

Como as doenças cardiovasculares (DCVs) têm alta relevância epidemiológica e alto custo de tratamento, o Brasil instituiu uma política para o controle das DCVs baseada no conceito de risco cardiovascular global. O risco global de uma pessoa identifica aquela que tem potencial para desenvolver doenças cardiovasculares antes mesmo dos primeiros sintomas. Ou seja, é importante, inicialmente, ser avaliado o risco global do indivíduo desenvolver doenças cardiovasculares em 10 anos. Para avaliar tal risco, o Ministério da Saúde adotou e disponibiliza no seu site o Escore de Framingham.<sup>11</sup> A adoção desse escore baseou-se nas seguintes considerações, citadas na página da Saúde da Família do Ministério da Saúde: “Em um país com dimensões continentais, como o Brasil, a aplicação do Escore na Atenção Básica permitirá o diagnóstico precoce de pessoas em risco, identificando as medidas terapêuticas que poderão ser eficazes no tratamento e evitando a ocorrência de eventos cardiovasculares, muito deles fatais, evitando o sofrimento pessoal e familiar e reduzindo custos pra o sistema de saúde e a sociedade.”<sup>12</sup>

Atualmente são considerados como principais fatores de risco cardiovascular a história familiar de DAC prematura (familiar de primeiro grau do sexo masculino que apresentou DAC antes dos 55 anos e do sexo feminino antes dos 65 anos, ser homem >45 anos e mulher com >55 anos, o tabagismo, a hipercolesterolemia (lipoproteína rica em colesterol de baixa densidade – LDL – elevada), a hipertensão arterial sistêmica (>90 mmHg e >140 mmHg), o diabetes mellitus tipo 2, a obesidade (Índice de Massa Corporal – IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), a gordura abdominal (medida pela circunferência da cintura), o sedentarismo, a dieta pobre em frutas e vegetais e o estresse psicossocial.<sup>12</sup> Através do Escore de Framingham, é possível calcular o risco de um indivíduo apresentar algum tipo de evento cardiovascular nos próximos 10 anos, sendo que determina três categorias gerais: baixo, médio e alto risco.<sup>13</sup>

Desta forma, os indivíduos que apresentam três ou mais fatores de risco cardiometabólicos de acordo com os critérios diagnósticos aplicados, são caracterizados e diagnosticados como portadores de SM (Quadro 1). Contudo, é importante ressaltar que os componentes individuais da síndrome metabólica são fatores de

**Quadro 1.** Diferentes critérios diagnósticos para a caracterização da Síndrome Metabólica.<sup>14,15,16</sup>

Características	OMS – 1999	NCEP- ATP III – 2001	FID – 2005
Hipertensão arterial	Uso de anti-hipertensivo ou PA $\geq$ 140/90 mmHg	Uso de anti-hipertensivo ou PA $\geq$ 130/85 mmHg	Uso de anti-hipertensivo ou PA $\geq$ 130/85 mmHg
Dislipidemia	TG $\geq$ 150 mg/dl HDL < 35 mg/dl (homens), < 40 mg/dl (mulheres)	TG $\geq$ 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (homens), < 50 mg/dl (mulheres)	TG $\geq$ 150 mg/dl HDL < 40 mg/dl (homens), < 50 mg/dl (mulheres)
Obesidade	IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> e ou C/Q > 0,90 (homens), > 0,85 (mulheres)	Cintura > 102 cm (homens), > 88 em (mulheres)	Cintura $\geq$ 94 cm (homens) e $\geq$ 80 (mulheres) (europeus)
Glicemia	DM2 ou intolerância à glicose no TOTG	Glicemia em jejum $\geq$ 110 mg/dl	Glicemia em jejum $\geq$ 100 mg/dl
Outras	Microalbuminúria (excreção de albumina em amostra noturna > 20 mcg/min)		
Condições necessárias ao diagnóstico	DM2 ou intolerância à glicose e, mais 2 alterações	Três alterações	Medida da cintura alterada e mais duas alterações

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP-ATP III: *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*; FID: Federação Internacional do Diabetes; PA: pressão arterial; TG: triglicerídeos; HDL: *high density lipoprotein*, lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; C/Q: relação entre os perímetros da cintura e do quadril; DM2: diabetes mellitus tipo 2; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

risco independentes para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. As tentativas de se estabelecer critérios diagnósticos para essa síndrome são baseadas no princípio de que estes componentes podem agir de maneira sinérgica ou aditiva, amplificando o risco.<sup>14,15,16</sup>

A SM tem um impacto muito forte sobre a mortalidade total (aumentando o risco em 1,5%) e por DCV (~2,5%).<sup>10</sup> Todavia, pouco se conhece a respeito da origem da SM. A predisposição genética, a alimentação inadequada e o sedentarismo estão entre os principais fatores que podem contribuir para o seu desencadeamento.<sup>8</sup> Adicionalmente, alguns estudos têm mostrado que a SM está associada tanto com o aumento do estresse oxidativo quanto com o processo inflamatório.<sup>17,18</sup>

## ASPECTOS GERAIS DA FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM é uma morbidade sistêmica, uma vez que afeta a homeostase de diversos sistemas corporais, principalmente o vascular. Na sua patogênese, estão incluídos, além dos fatores cardiometabólicos clássicos, a predisposição genética e os fatores de risco modificáveis, como sedentarismo (baixa atividade física) e dieta inadequada (alta ingestão de gorduras saturadas, gorduras trans, ômega-6 e cereais, bem como baixa ingestão de ômega-3, carboidratos complexos, fibras, frutas e verduras).<sup>8,10,15</sup>

Com relação à predisposição genética, existe um número crescente de estudos indicando influência de variações genéticas em receptores e moléculas associadas ao metabolismo energético, controle do

apetite e saciedade e SM.<sup>19</sup> Este é o caso da investigação conduzida pelo nosso grupo de pesquisa, que verificou a associação entre o polimorfismo do gene do receptor da Leptina e SM em idosos (100 idosos com SM, sem DCV e 368 idosos saudáveis).<sup>20</sup> Os resultados apontaram uma redução do genótipo *Gln/Gln* e um aumento do genótipo *Arg/Arg* em indivíduos com SM ou obesos. Os resultados desse estudo sugeriram que o polimorfismo do gene do receptor da Leptina, principalmente a variante *Arg*, pode aumentar a predisposição para o desencadeamento de obesidade e SM.

Outra investigação também observou associação entre o polimorfismo *894G>T* do gene da enzima óxido nítrico endotelial (eNOS) e SM.<sup>21</sup> Observou-se maior frequência do genótipo TT em homens com SM do que nos controles independentemente de outros fatores ( $p=0,02$ ). Também se observou associação entre hipertensão e o genótipo TT nas mulheres. Os dados do estudo sugerem que o polimorfismo *894G>T* pode ter papel significativo na interação entre riscos metabólicos, tais como a hipertensão e a SM, ainda que existam diferenças relacionadas ao sexo. Contudo, diversos estudos enfatizam a importância da gordura visceral associada com resistência à insulina como componentes básicos na fisiopatogênese da SM.<sup>22,23</sup>

## ESTRESSE OXIDATIVO E SÍNDROME METABÓLICA

O termo RL refere-se a um átomo ou molécula que contem número ímpar de elétrons em sua última camada eletrônica. Entretanto, nem todos os agentes reativos patogênicos são designados de RL, pois alguns

deles não apresentam elétrons desemparelhados em sua última camada, por isso o termo mais correto nesse caso é EAO. As EAOs são encontradas em todos os sistemas biológicos. Em condições fisiológicas do metabolismo celular aeróbio, o oxigênio ( $O_2$ ) sofre redução tetravalente, com aceitação de quatro elétrons, resultando na formação de água ( $H_2O$ ). Durante esse processo são formados intermediários reativos, como os radicais superóxido ( $O_2^-$ ), hidroperoxila ( $HO_2$ ), hidroxila (OH) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Geralmente, a redução completa do  $O_2$  ocorre na mitocôndria, e a reatividade das EAOs é neutralizada com a entrada dos quatro elétrons. Portanto, quando no metabolismo normal ocorrer uma redução do oxigênio molecular ( $O_2$ ), este ganhará um elétron, formando o radical superóxido ( $O_2^-$ ), considerado instável por possuir número ímpar (13) de elétrons na última camada L.<sup>24</sup>

Em organismos aeróbios, cerca de 5% do oxigênio inspirado é transformado em RL. O fenômeno ocorre porque os ciclos metabólicos não possuem 100% de eficiência. Em termos gerais, a formação de RL na mitocôndria dá-se através do seguinte processo: a glicose oriunda da nutrição e o oxigênio servem como base para a produção de energia corporal. Na célula, a oxidação da glicose intracelular começa com a glicólise no citoplasma, ocorrendo geração de NADH e piruvato. O NADH pode doar equivalentes redutores para a cadeia de transporte de elétrons ou pode reduzir o piruvato a lactato, o qual será substrato para gliconeogênese hepática. O piruvato pode ser também transportado dentro da mitocôndria, onde será oxidado pelo ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) para produzir  $CO_2$ ,  $H_2O$ , moléculas de NADH e de Flavina-adenina-dinucleotídeo ( $FADH_2$ ). Tanto o NADH quanto o  $FADH_2$  geram energia para a produção de ATP através da fosforilação oxidativa na cadeia de transporte de elétrons.<sup>24</sup> Nesse processo, também são formados os radicais livres derivados do gás oxigênio que é consumido na respiração. A hexocinase, primeira enzima implicada no metabolismo da glicose (fosforilação), parece regular também a produção das espécies reativas. Essa molécula, por sua vez, estimula a produção de ATP e a respiração celular que consome glicose. Essas reações, reguladas pela hexocinase, formam um ciclo que alterna as produções de ATP e ADP. No entanto, a formação excessiva de glicose 6P acaba por inibir a respiração. Isso significa que, se há muita glicose no organismo, as células vão consumindo e produzindo a glicose 6P até certo limite.<sup>25,26,27</sup> Depois, a atividade se estagna, a respiração fica lenta e a glicose não é mais consumida, cenário que reproduz os sintomas do diabetes. Estudos realizados por Silva

et al.<sup>28</sup> demonstram que a mitocôndria produz mais radical livre quando o organismo está em repouso, respirando em ritmo lento e consumindo pouco oxigênio. Quando a mitocôndria está trabalhando ativamente, mais oxigênio é consumido e menos radicais livres são gerados. Logo, se a hexocinase regula o ritmo da respiração a partir da ciclagem de ATP e ADP, ela também poderia regular a produção de radicais livres.<sup>26,27,28</sup>

Quando a geração de RL excede a capacidade antioxidante, ocorre um desbalanço no Status Redox celular, alterando o balanço oxidante-antioxidante e promovendo o estresse oxidativo.<sup>24</sup> Todavia, é importante salientar também que as EAOs não possuem somente efeitos deletérios aos organismos. As EAOs desempenham um papel muito importante em processos celulares. Por exemplo, sob condições fisiológicas, o  $H_2O_2$  é uma molécula-chave em rotas específicas de sinais de transdução (capazes de modular a expressão gênica) e na ativação de fator de transcrição nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), enquanto em condições patológicas o  $H_2O_2$  pode levar à apoptose ou à necrose. Além disso, as EAOs, principalmente o ânion  $O_2^-$ , também funcionam como “antibióticos celulares”, uma vez que combatem micróbios invasores. Evidencia-se, dessa forma, o papel pleiotrópico que as EAOs desempenham.<sup>24</sup>

A atividade de moléculas antioxidantes é capaz de amenizar o impacto das EAOs em sistemas vivos. Os antioxidantes impedem que o oxigênio se combine com moléculas suscetíveis, ou neutralizam a formação de RLs e EAOs, formando compostos menos reativos. Os antioxidantes podem ser compostos moleculares de origem exógena como as vitaminas, obtidos através da alimentação, ou enzimas endógenas do sistema de defesa antioxidante.<sup>24</sup>

Os antioxidantes exógenos têm um papel crucial na prevenção de processos deletérios das EAOs no organismo, minimizando seus efeitos.<sup>29</sup> As principais moléculas antioxidantes exógenas são a vitamina E (alfa tocoferol), a vitamina C (ácido ascórbico), os bioflavonóides, o betacaroteno e o selênio, que são oferecidos ao organismo através da dieta.<sup>24</sup> Dessa forma, alguns estudos demonstram que uma dieta rica em frutas e vegetais pode minimizar o estresse oxidativo e regular a produção das EAOs pela alteração do balanço entre atividades celulares pró-oxidantes e defesas antioxidantes.<sup>29</sup> De acordo com Steffen et al.,<sup>29</sup> a ingestão de grãos, frutas e verduras está inversamente associada com a mortalidade total e incidência de DAC. Ford et al.,<sup>30</sup> usando o *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, compararam concentrações circulantes de vitamina A, C, e E,

além de ésteres de retinol, carotenóides e selênio, em 8.808 adultos americanos com idade superior a 20 anos, com ou sem SM, em um período de seis anos. Os participantes com SM tiveram concentrações significativamente baixas de retinol, vitamina C e carotenóides, exceto de licopeno. As concentrações de vitamina E foram significativamente mais baixas em participantes com SM. A ingestão de vitaminas C, E e A não foi significativa entre os grupos com SM e sem SM. Os resultados mostraram que baixas concentrações de vários antioxidantes podem aumentar o risco cardiovascular e para o diabetes.

Os antioxidantes de origem endógena em células eucarióticas são enzimas eficientes de defesa, tais como a superóxido dismutase (SOD1 ou citosólica dependente de cobre e zinco, SOD2 ou mitocondrial dependente de manganês e a SOD3 ou extracelular dependente de cobre e zinco), a catalase, a glutathione peroxidase, bem como a glutathione reductase (GR), a glutathione (GSH), a coenzima Q (Q10) e a melatonina.<sup>31</sup>

As enzimas SOD, catalase e glutathione peroxidase possuem sua atividade dependente da pressão parcial de oxigênio. Em estados de hipóxia, suas atividades se reduzem e aumenta a quantidade de RL formados durante a reperfusão, quando se restabelecem os níveis elevados de oxigênio.<sup>24</sup>

Nesse sentido, o estresse oxidativo também estaria associado à SM, uma vez que é um elemento considerado na etiopatogenia de morbidades relacionadas, como a aterosclerose, a hipertensão e a DM2.<sup>32,17</sup> Reaven<sup>33</sup> e Kaplan<sup>34</sup> propuseram, pela primeira vez, que essa síndrome agregava um conjunto de fatores de risco para a DAC, incluindo a resistência à insulina (hiperinsulinemia), hipertensão, hipertrigliceridemia e obesidade visceral. DeFronzo e Ferrannini,<sup>35</sup> posteriormente, sugeriram que a resistência à insulina fosse o fator envolvido nos sintomas da SM e, uma vez adquirida, os indivíduos com predisposição genética desenvolveriam todos os outros aspectos desse distúrbio. Ford et al.<sup>36</sup> mostraram que 43% dos indivíduos idosos (>60 anos de idade) e 80% dos idosos com DM2 apresentam SM.<sup>37</sup> Existe um volume consistente de estudos sugerido que a hiperglicemia aumenta o estresse oxidativo.<sup>38,39,40</sup>

Estudos em modelos experimentais já demonstraram que o estresse oxidativo aumenta a resistência à insulina e a adiposidade.<sup>41,42,43</sup> Corroborando esses achados, pacientes com SM têm elevados níveis de dano oxidativo (peroxidação lipídica, níveis aumentados de malondialdeído (MDA), carbonilação de proteínas e aumento da atividade da xantina oxidase), evidenciado pela diminuição da proteção antioxidante (diminuição da concentração de vitamina

C,  $\alpha$ -tocoferol, da atividade da enzima superóxido dismutase).<sup>44</sup> Além disso, a disfunção endotelial é uma característica chave da SM e está intimamente relacionada com a resistência a insulina; essa relação funcional parece ser resultado, em parte, da indução do estresse oxidativo pela hiperinsulinemia.<sup>45</sup> Portanto, níveis elevados de oxidação lipídica e baixos níveis de atividade antioxidante são encontrados em indivíduos com SM.<sup>46</sup>

Um estudo recente conduzido por nosso grupo de pesquisa suporta a hipótese da associação entre SM e estresse oxidativo, uma vez que foram observados níveis elevados de moléculas geradas e associadas com o estresse oxidativo, tais como a lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL) e o autoanticorpo anti lipoproteína de baixa densidade oxidada (anti-OxLDL), bem como moléculas envolvidas na resposta inflamatória, como a proteína C reativa-ultra sensível (PCR-us) e a interleucina-6 (IL-6).<sup>47</sup> Além disso, também foram verificadas significativas e positivas correlações entre essas moléculas e níveis de albumina modificada pela isquemia (IMA), uma molécula gerada a partir de processos isquêmicos, hipóxia e isquemia.<sup>48</sup> Além disso, os estudos têm mostrado que o estresse oxidativo pode ser um determinante dos níveis de PCR-us e promove processos inflamatórios pró-aterogênicos em estágios iniciais do desenvolvimento da doença coronariana, e tem sido previamente associado com SM e DM2.<sup>49,50</sup>

Alguns autores têm sugerido que o estresse oxidativo pode ser, acima de tudo, um evento prematuro ou desencadeador da etiopatogênese da SM, e não uma mera consequência.<sup>43</sup> Dessa forma, o estresse oxidativo tem emergido como um marcador cardiometabólico, podendo ser um importante fator de risco em indivíduos com maior suscetibilidade ao desenvolvimento da SM.

## CONCLUSÕES

As evidências científicas sugerem que o estresse oxidativo desempenha um papel chave no aparecimento de doenças crônicas, tais como as DCVs, a obesidade, mas principalmente o DM2. No caso, o papel do estresse oxidativo na SM ainda não está totalmente esclarecido, mas a sua importância nesse processo reside principalmente nas manifestações associadas à SM, tais como aterosclerose, hipertensão, obesidade e resistência à insulina. Por esse motivo, tem sido sugerido que o estresse oxidativo pode ser um evento primário e desencadeador da SM, e não um evento subsequente.<sup>43</sup> Adicionalmente, investigações epidemiológicas, como o estudo de Framingham,<sup>50</sup> também têm reportado que

o IMC e o DM2 estão intimamente associados com o estresse oxidativo sistêmico, e que as EAOs podem ser o mecanismo de ligação entre SM e dieta associados com a hipertensão (alta ingestão de sal) e obesidade (alta ingestão de gorduras).<sup>50</sup> Dentro deste contexto é fundamental considerar o impacto do estilo de vida sobre a homeostase orgânica, onde o desbalanço energético, promovido pela dieta inadequada associada ao sedentarismo, pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, aumentar o risco para o surgimento de distúrbios metabólicos. Portanto, uma vez que os estudos indicam que o estresse oxidativo está associado com muitos componentes da SM, como resistência à insulina, hipertensão, aumento dos lipídeos e de marcadores inflamatórios e disfunção endotelial, é fundamental aprofundar as investigações sobre variações genéticas e padrão dietético, associadas ao metabolismo oxidativo, para auxiliar na elucidação dessas interações que envolvem a etiopatogenia da SM, com vistas à prevenção da morbi-mortalidade por DCV.

## REFERÊNCIAS

- Maack C, Kartes T, Kilter H, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation*. 2003;108:1567-74.
- Orem C, Orem A, Uydu HA, et al. The effects of lipid-lowering therapy on low-density lipoproteins auto-antibodies: relationship with low-density lipoprotein oxidation and plasma total antioxidant status. *Coron Artery Dis*. 2002;13:65-71.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813-20.
- Sakai K, Matsumoto K, Nishikawa T, et al. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic  $\beta$ -cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;300:216-22.
- Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *J Biochem*. 2007; 401:1-11.
- Praticó D, Lee VMY, Trojanowski JQ, et al. Increased F2-isoprostanes in Alzheimer's disease: evidence for enhanced lipid peroxidation in vivo. *FASEB J*. 1998;12:1777-83.
- Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002; 82:47-95.
- Grundy SM, Brewer B, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome. *Circulation*. 2004;109:433-8.
- The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology, and Metabolism Diabetes Trials Unit. UKPDS Risk Engine. [acesso em 2003 dez 12]. Disponível em: <http://www.dtu.ox.ac.uk/riskengine>.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.[acesso em 2009 abr 27] Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/IV\\_diretriz\\_DA.asp](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/IV_diretriz_DA.asp).
- Ministério da Saúde. Prevenção clínica da doença cardiovascular, cerebrovascular e renal crônica. *Cad Atenção Básica*. 2006(14):1-56. [acesso 2009 abr 24]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abca14.pdf>
- Escores de risco global: cálculo do escore de Framingham. *Cad Atenção Básica*. 2006(14):20-2. [acesso 2009 abr 24]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abca14.pdf>
- Saad MJA, Zanella MT, Ferreira SRG. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:208-15.
- 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 (ATPIII). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- Marchesini G, Forlani F, Cerrelli R. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:383-7.
- Ando K, Fujita T. Metabolic syndrome and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2009;47:213-8.
- Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, et al. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:2127-31.
- Prado-Lima P, Cruz IBM, Schwanke CHA, et al. Human food preferences are associated with a 5-HT(2A) serotonergic receptor polymorphism. *Mol Psychiatry*. 2006;11:889-91.
- Gottlieb MG V, Bodanese LC, Leite LEA, et al. Association between the Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor and metabolic syndrome in free-living community elderly. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009;7:1-8.
- Piccoli JCE, Gottlieb MG V, Castro L, et al. Association between 894G>T endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:1367-73.
- Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understand the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8 (20 suppl):s635-57.
- Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Metabolic syndrome: identifying the risk factors. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83 (5 Suppl):s204-8.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Clarendon; 1989.
- Santiago A, Chaves E, Oliveira M, et al. Reactive oxygen species generation is modulated by mitochondrial kinases: correlation with mitochondrial antioxidant peroxidases in rat tissues. *Biochimie*. 2008;90:1566-77.
- De Meis L, Oliveira MF, Silva WS, et al. Antioxidant role of mitochondrial bound hexokinase. In: Puntarolo S, Boveris A. (org.). XII Biennal Meeting of the Society for Free Radical Research International. Buenos Aires: SFRR; 2004.
- Meyer LE, Machado LB, Santiago APSA, et al. Mitochondrial creatine kinase activity prevents reactive oxygen species generation: antioxidant role of mitochondrial kinase-dependent ADP re-cycling activity. *J Biol Chem*. 2006; 281:37361-71.
- Silva WS, Gómez-Puyou A, de Gómes-Poyou MT, et al. Mitochondrial bound hexokinase activity as a preventive antioxidant defense: steady-state ADP formation as a regulatory mechanism of membrane potential and reactive

- oxygen species generation in mitochondria. *J Biol Chem.* 2004;279:39846-55.
29. Steffen LM, Jacobs Jr DR, Stevens J, et al. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:383-90.
  30. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. *Diabetes.* 2003;52:2346-52.
  31. Zelko NI, Mariani JT, Folz JR. Superoxide Dismutase Multigene Family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution and expression. *Free Radic Biol Med.* 2002;33:337-49.
  32. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* 2009;84:705-12.
  33. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-607.
  34. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med.* 1989;149:1514-20.
  35. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 1991;4:173-94.
  36. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA.* 2002;287:356-9.
  37. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001;24:683-9.
  38. Negre-Salvayre A, Salvayre R, Audebert N, et al. Hyperglycemia and glycation in diabetic complications. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:3071-109.
  39. Dey A, Chandrasekaran K. Hyperglycemia induced changes in liver: in vivo and in vitro studies. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5:67-78.
  40. Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1043:440-51.
  41. Ogihara T, Asano T, Ando K, et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with increased oxidative stress and enhanced insulin signaling. *Hypertension.* 2002;40:872-9.
  42. Ndisang JF, Lane N, Jadhav A. The heme oxygenase system abates hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats by potentiating insulin-sensitizing pathways. *Endocrinology.* 2009;150:2098-108.
  43. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4673-6.
  44. Armutcu F, Ataymen M, Atmaca H, et al. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:785-90.
  45. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation.* 2002;105:576-82.
  46. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes.* 2003;52:2346-52.
  47. Gottlieb MGV, da Cruz IBM, Duarte MF, et al. Association among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:586-91.
  48. Chawla R, Navendu G, Rajneesh C, et al. Ischemia modified albumin: a novel marker for acute coronary syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21:77-82.
  49. Kasap S, Gönenç A, Şener DE, et al. Serum cardiac markers in patients with acute myocardial infarction: oxidative stress, C-reactive protein and N-terminal probrain natriuretic peptide. *J Clin Biochem Nutr.* 2007;41:50-7.
  50. Keany F Jr, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:434-9.