

JULIANA DOS SANTOS GIL

**Impacto da pressão arterial sobre os marcadores metabólicos,
inflamatórios e hemodinâmicos em pacientes com síndrome
metabólica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Ciências
Programa de Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gil, Juliana dos Santos.

Impacto da pressão arterial sobre os marcadores metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos em pacientes com síndrome metabólica / Juliana dos Santos Gil. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Pressão arterial 2.Obesidade 3.Barorreflexo 4.Resistência à insulina 5.Inflamação 6.Síndrome X metabólica

USP/FM/DBD-417/14

Dedicatória

Aos meus amados pais Sérgio e Marion, por tudo que me ensinaram e pelo apoio durante toda a minha vida.

Ao meu querido esposo Mauricio, por todo amor, companheirismo e paciência durante esses anos.

À minha irmã Giórgia (in memorian) amor da minha vida. E á minha avó Marianita (in memorian) que sempre acreditou em mim e me ajudou a vencer os obstáculos dessa trajetória com o seu amor.

Agradecimientos

Á Deus acima de tudo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager por me proporcionar a oportunidade de conviver e aprender com ele nesta pós-graduação. Sempre me fazendo acreditar que seria possível e mostrando muito conhecimento para traçar cada etapa deste projeto.

Ao Prof. Dr. Heno Ferreira Lopes, pelas lições de ciência e vida. Serei eternamente grata por todos os ensinamentos, pela perseverança, paciência e carinho durante todo este período.

Ao Prof. Dr. Luiz A. Bortolotto, diretor da Unidade de Hipertensão, que permitiu e colaborou para a realização do estudo.

À equipe da Unidade de Hipertensão do Incor: Prof. Dra. Fernanda M. C. Colombo, Prof. Dra. Maria Claudia Irigoyen, Dr. Dante Giorgi, Prof. Dr. José Jayme G. Lima; exemplos de seres humanos, pesquisadores e pelos ensinamentos que levarei sempre comigo.

À Prof. Dra. Ludhmila Hajjar e à Prof. Dra. Filomena Galas pelos ensinamentos, carinho e amizade.

Aos colegas Dra. Valéria Costa Hong, Dr. Marcio Sousa, Dr. Eduesley S. Santos, Rebeca Harmon, Enf. Sandra Teixeira, Dra. Grazia Guerra, Sr. Renato Chiavegato, Dr. Marcelo Crivilatti, Dr. Henrique C. Simbo Moela, amigos que pude contar diversas vezes durante a execução deste trabalho.

À Marcia e a Djanira, secretárias da Unidade de Hipertensão por sempre me ajudarem e me ouvirem nos momentos difíceis.

À amiga Dra. Angela Inoue pelo suporte científico e a amizade.

A comissão de Pós Graduação da Cardiologia do Instituto do Coração da Universidade de São Paulo Sra. Juliana Lattari Sobrinho, Sra. Tatiane Lago dos Santos, Sra. Eva Malheiros Guiss e Sra. Neusa Rodrigues Dini.

A todos os pacientes que participaram deste projeto, pela ajuda e confiança, sem os quais isto não seria possível.

Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com Lista of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 1.1 | Breve Histórico da Síndrome Metabólica (SM)..... | 02 |
| 1.1 | Prevalência da SM..... | 06 |
| 1.3 | Fisiopatologia da SM..... | 07 |
| 1.4 | Existe um principal componente da SM?..... | 13 |
| 2 | OBJETIVOS E HIPÓTESES..... | 15 |
| 2.1 | Objetivo primário..... | 16 |
| 2.2 | Objetivo secundário..... | 16 |
| 2.3 | Hipóteses..... | 16 |
| 3 | CASUÍSTICA E MÉTODOS..... | 17 |
| 3.1 | População do estudo..... | 18 |
| 3.2 | Desenho do estudo..... | 19 |
| 4 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 34 |
| 5 | RESULTADOS..... | 36 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 51 |
| 6.1 | Considerações iniciais e resumo dos achados..... | 52 |
| 6.2 | Disregulação metabólica na SM..... | 54 |
| 6.3 | Alterações inflamatórias e pró-trombóticas na SM..... | 57 |
| 6.4 | Alterações autonômicas e vasculares na SM..... | 60 |
| 7 | LIMITAÇÕES..... | 63 |
| 8 | CONCLUSÕES..... | 66 |
| 9 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 68 |

| | |
|----------------|--|
| AHA | <i>American Heart Association</i> |
| ASC | Área de superfície corpórea |
| ASNM | Atividade simpática nervosa muscular |
| DC | Débito cardíaco |
| DM | <i>Diabetes mellitus</i> |
| EIM | Espessura íntima média |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FC | Frequência cardíaca |
| FvW | Fator de Von Willebrand |
| HA | Hipertensão arterial |
| HDI | <i>Hypertension diagnostics Incorporation</i> |
| HDL | <i>High Density Lipoprotein</i> |
| HF | Frequências altas |
| HOMA-IR | <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i> |
| HCFMUSP | Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo |
| IDF | <i>International Diabetes federation</i> |

| | |
|--------------------|---|
| IL | Interleucina |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| INCOR | Instituto do Coração |
| INT-γ | Interferon gama |
| ITG | Intolerância à glicose |
| IP | Intervalo de pulso |
| LDL | <i>Low Density Lipoprotein</i> |
| LF | Frequências baixas |
| MCP-1 | <i>Monocyte chemoattractant protein1</i> |
| NCEP-ATPIII | <i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i> |
| NHLBI | <i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i> |
| PA | Pressão arterial |
| PAI-1 | <i>Plasminogen activator inhibitor 1</i> |
| PAS | Pressão arterial sistólica |
| PAD | Pressão arterial diastólica |
| PCR | Proteína C reativa |

| | |
|--------------------------------|--|
| PUFAs | Ácidos graxos poli-insaturados |
| RBP-4 | <i>Retinol binding protein 4</i> |
| RI | Resistência à insulina |
| RVS | Resistência vascular sistêmica |
| SM | Síndrome Metabólica |
| SM+PA | Síndrome metabólica com critério de pressão arterial |
| SM-PA | Síndrome metabólica sem critério de pressão arterial |
| SNS | Sistema nervoso simpático |
| TG | Triglicérides |
| TTG | Teste de tolerância a glicose |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral alfa |
| VLf | Frequências muito baixas |
| VOP | Velocidade de onda de pulso |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |

| | |
|---|---|
| α | Alfa |
| AU | Ácido úrico |
| B | Beta |
| Bpm | Batimento por minuto |
| °C | Graus Celsius |
| Cm | Centímetros |
| C1 | Índice de elasticidade das grandes artérias |
| C2 | Índice de elasticidade das pequenas artérias |
| Cr | Creatinina |
| Dp | Desvio padrão |
| Dynes-sec-m²/cm⁵ | Dinas por segundo por metro quadrado por centímetro a quinta potência |
| Γ | Gama |
| Hz | Hertz |
| H | Horas |
| K | Potássio |
| Kg | Kilograma |
| Kg/m² | Kilograma por metros quadrados |
| L | Indutância |

| | |
|----------------------------|--|
| l/min/m² | Litros por minuto por metros quadrados |
| m² | Metros quadrados |
| mg/dL | Miligrama por decilitro |
| mmHg | Milímetros de mercúrio |
| mmHg² | Milímetros de mercúrio ao quadrado |
| ml/min | Mililitros por minuto |
| mmol/L | Milimol por litro |
| Min | Minutos |
| ms² | Metros por segundos quadrados |
| > | Maior |
| < | Menor |
| ≥ | Maior ou igual |
| ≤ | Menor ou igual |
| N | Número |
| Na | Sódio |
| ng/ml | Nanograma por mililitro |
| % | Porcentagem |

| | |
|--------------|-------------------------|
| pg/ml | Picograma por mililitro |
| Prof. | Professor |
| U | Uréia |
| UI/ml | Unidade por mililitro |
| µm | Micrometro |
| µg | Micrograma |

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1 | Diferentes Definições da Síndrome metabólica (SM)..... | 05 |
| Tabela 2 | Dados demográficos, hemodinâmicos, antropométricos (clínico e bioimpedância) (média±dp) em pacientes com Síndrome metabólica (SM) sem critério de PA (SM-PA) e com PA (SM+PA)..... | 38 |
| Tabela 3 | Análise espectral na Síndrome Metabólica (SM) em pacientes sem critério de pressão arterial (SM-PA) e pacientes com critério de pressão arterial (SM+PA)..... | 40 |
| Tabela 4 | Escala Hamilton e Beck nos pacientes com Síndrome Metabólica de acordo com o critério de pressão arterial..... | 41 |
| Tabela 5 | Dados bioquímicos, inflamatórios, pró-trombóticos dos indivíduos sem critério de pressão arterial (SM-PA) e com critério de pressão arterial (SM+PA) (média±dp)..... | 42 |
| Tabela 6 | Dados hemodinâmicos fornecidos pelo <i>Hypertension diagnostics incorporation</i> (HDI) e espessura íntima média (EIM) nos indivíduos sem critério de pressão arterial (SM-PA) e com critério de pressão arterial (SM+PA)..... | 46 |
| Tabela 7 | Análise de regressão logística para as variáveis metabólicas.. | 48 |
| Tabela 8 | Análise de regressão logística para variáveis inflamatórias e pró-trombóticas..... | 48 |
| Tabela 9 | Análise de regressão logística para variáveis adipocitocinas... | 49 |
| Tabela 10 | Análise de regressão logística para variáveis hemodinâmicas e vasculares..... | 49 |
| Tabela 11 | Análise de regressão logística para variáveis da análise espectral..... | 50 |

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1 | Resumo dos potenciais mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos no maior risco cardiovascular da Síndrome metabólica (SM)..... | 13 |
| Figura 2 | Ilustração da técnica da velocidade de onda de pulso (VOP)... | 24 |
| Figura 3 | Captação de imagem da artéria carótida ultrassom modo M..... | 25 |
| Figura 4 | Ilustração do aparelho <i>Hypertension diagnostics Incorporation</i> (HDI) para avaliação hemodinâmica não invasiva..... | 26 |
| Figura 5 | Ilustração das ondas da artéria radial para a obtenção do Índice de reflexão sistólica, C1 , C2 e Formula de Windkessel.. | 27 |
| Figura 6 | Fluxograma do Estudo..... | 33 |
| Figura 7 | Diagrama de fluxo para triagem dos pacientes..... | 37 |
| Figura 8 | Distribuição de componentes da Síndrome metabólica (SM) de acordo com o critério de pressão arterial (PA)..... | 39 |
| Figura 9 | Relação entre os níveis séricos de RBP-4 nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 43 |
| Figura 10 | Relação entre os níveis séricos de IL-6 nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 43 |
| Figura 11 | Relação entre os níveis séricos de PAi-1 nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 44 |
| Figura 12 | Relação entre os níveis séricos de MCP-1 nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 44 |
| Figura 13 | Relação entre os níveis séricos de adiponectina nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 45 |
| Figura 14 | Relação entre os valores de velocidade de onda de pulso (VOP) nos grupos SM-PA e SM+PA..... | 47 |

Resumo

Gil, JS. Impacto da pressão arterial sobre os marcadores metabólicos, inflamatórios e hemodinâmicos em pacientes com síndrome metabólica. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição clínica caracterizada pela agregação de fatores de risco cardiovascular em um mesmo indivíduo. No entanto, a definição da SM é heterogênea e baseada em opiniões de especialistas de diferentes Organizações Médicas. Além disto, não está claro o papel relativo de cada componente da SM ou se existe um componente de maior importância. A maior parte da literatura tem focado no papel da gordura abdominal como eixo principal da SM. No entanto, o potencial papel de um outro componente da SM – o aumento da pressão arterial (PA) – ainda é pouco estudado. O aumento da PA está frequentemente associado com um aumento da atividade simpática que por sua vez pode contribuir para as alterações cardiovasculares na SM. Avaliamos essa hipótese estudando indivíduos com SM de acordo com a presença (MS+PA) ou ausência (MS-PA) do critério de aumento da PA.

Métodos: Estudamos 75 pacientes consecutivos com diagnóstico recente de SM (critérios da ATPIII). Foram excluídos pacientes com obesidade mórbida, hipertensão arterial grave, formas secundárias de hipertensão arterial, diabetes em tratamento, fumantes, doença crônica e uso regular de medicamentos (inclusive para hipertensão arterial e diabetes). Dividimos em 2 grupos de acordo com critério do aumento da PA. Exames de sangue em jejum foram colhidos para testes bioquímicos e para níveis de citocinas. Parâmetros antropométricos, avaliação hemodinâmica não invasiva (volume sistólico, débito cardíaco, resistência vascular sistêmica e distensibilidade das artérias) pelo *Hypertension Diagnostics Incorporation* (HDI), análise espectral derivada da medida da PA batimento-batimento (Finometer) e sensibilidade barorreflexa (BRS) foram medidas em todos os indivíduos.

Resultados: Pacientes com SM+PA (N=30) tenderam a ser mais velhos (38 ± 11 vs 45 ± 9 anos; $p=0.061$) do que os com SM-PA (N=45). Não houve diferenças em relação ao sexo, raça e dados antropométricos inclusive índice de massa corpórea, medida da cintura e relação cintura quadril. Em relação aos pacientes com SM-PA, os pacientes com SM+PA tiveram níveis mais elevados de glicose (97 ± 8 vs. 102 ± 7 mg/dL, $p=0,013$), insulina (10 ± 4 vs. 21 ± 20.0 U/mL, $p=0.007$), índice de HOMA-IR ($2,5\pm 1.0$ vs. $5,4\pm 5,2$, $p=0.006$), colesterol total (194 ± 33 vs. 221 ± 43 mg/dL, $p=0.001$), LDL-c (119 ± 27 vs. 145 ± 39 mg/dL, $p=0.002$), triglicérides (130 ± 51 vs. 176 ± 65 mg/dL, $p=0.005$), ácido úrico ($4,6\pm 1,2$ vs. $5,6\pm 1,3$ mg/dL, $p=0.001$), HDL-c nas mulheres ($51\pm 10,6$ vs. $43\pm 7,6$ mg/dL, $p=0,002$). Os indivíduos com SM+PA também tiveram os níveis mais elevados de RBP 4, PAI-1, interleucina 6, MCP-1 e os níveis de adiponectina foram mais baixos do que pacientes com SM-PA. Além disto, pacientes com SM+PA apresentaram maior resistência vascular, aumento da rigidez de grandes e pequenas artérias, aumento da atividade simpática e diminuição da sensibilidade barorreflexa do que aqueles com SM-PA. Vários destes parâmetros permaneceram independentemente associados com a presença de SM+PA na análise de regressão logística.

Conclusões: Pacientes com SM+PA tiveram piores alterações metabólicas, pró-inflamatórias, pró-trombóticas, vasculares, hemodinâmicas e o controle autonômico quando comparados aos pacientes com SM-PA. Estes achados não foram influenciados por diferenças na composição corporal e reforçam não só a heterogeneidade da SM mas a importância relativa do aumento da PA neste contexto.

Descritores: 1. Pressão arterial, 2. Obesidade, 3. Barorreflexo, 4. Resistência a insulina, 5. Inflamação, 6. Síndrome X metabólica

Abstract

Gil, JS. Impact of blood pressure on the metabolic, hemodynamic and inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. (Thesis). São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo;2014.

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is a clinical condition characterized by the aggregation of cardiovascular risk factors in the same individual. However, the definition of MS is heterogeneous and based on expert opinions from different Medical Organizations. Furthermore, it is unclear the relative role of each component of the SM or if there is a component of most importance. Most of the literature has focused on the role of abdominal fat as the main component of the MS. However, the potential role of another component of MS - increased blood pressure (BP) - is still poorly studied. The increase in BP is often associated with increased sympathetic activity which in turn may contribute to cardiovascular changes in MS. Evaluate this hypothesis by studying subjects with MS in according with the presence (MS+ BP) or absence (MS-BP) of increased blood pressure criteria.

Methods: We studied 75 consecutive patients with newly diagnosed MS (ATPIII criteria). Patients with morbid obesity, severe hypertension, secondary forms of hypertension, under diabetes treatment, smoking, chronic disease, regular use of medications (including hypertension and diabetes) were excluded. We divided into 2 groups according to criteria of increased BP. Fasting blood examinations were collected for biochemical tests and cytokine levels. Anthropometric, hemodynamic variables (stroke volume, cardiac output, systemic vascular resistance and elasticity of the arteries) by Hypertension Diagnostics Incorporation (HDI), analysis of BP (Finometer) and baroreflex sensitivity (BRS) were measured in all subjects.

Results: Patients with MS - BP (N = 30) tended to be older (38 ± 11 vs 45 ± 9 years; $p = 0.061$) than those with MS-BP (N = 45). There were no differences with regard to sex, race, and anthropometric data including body mass index, waist circumference and waist-hip ratio. Compared to patients with SM-PA, patients with MS + BP had higher glucose levels (97 ± 8 vs. 102 ± 7 mg / dL, $p = 0.013$), insulin (10 ± 4 vs. 21 ± 20.0 U / ml, $p = 0.007$), homair index (2.5 ± 1.0 vs. 5.4 ± 5.2 , $p = 0.006$), total cholesterol (194 ± 33 vs. 221 ± 43 mg / dl, $p = 0.001$), LDL-c (119 ± 27 vs. 145 ± 39 mg / dl, $p = 0.002$), triglycerides (130 ± 51 vs. 176 ± 65 mg / dl, $p = 0.005$), urc acid (4.6 ± 1.2 vs. 5.6 ± 1.3 mg / dL, $p = 0.001$) and HDL-c in females (51 ± 43 vs. 10.6 ± 7.6 mg / dl, $p = 0.002$). Individuals with MS + BP also had the highest levels of RBP 4, PAI-1, interleukin-6, MCP-1 and adiponectin levels were lower than patients with MS-BP. Furthermore, patients with MS + BP had higher vascular resistance, increased stiffness of large and small asrteries, increased sympathetic activity and decreased baroreflex sensitivity than those with MS-BP. Several of these parameters remained independently associated with the presence of MS + BP in logistic regression analysis.

Conclusions: Patients with MS + BP had worse metabolic, inflammatory pro, pro-thrombotic, vascular, hemodynamic and autonomic control compared with patients with MS-BP. These findings were not influenced by differences in body

composition and reinforce not only the heterogeneity of MS but the relative importance of increased BP in this context.

Descriptors: 1. Arterial pressure, 2. Obesity, 3. Baroreflex, 4. Insulin resistance, 5. Inflammation, 6. Metabolic syndrome X.

1. Introdução

1.1. Breve Histórico da Síndrome Metabólica (SM)

As doenças cardiovasculares frequentemente são causadas por um ou mais fatores de risco que se associam para o aumento do risco em um determinado indivíduo ou população. Vários candidatos que conferem risco cardiovascular têm sido propostos ao longo das últimas décadas. De forma destacada, a desregulação metabólica e hemodinâmica associada frequentemente ao excesso de peso ganharam a atenção de diversos pesquisadores.

Em 1956, Vague sugeriu que a obesidade abdominal chamada inicialmente por ele de obesidade andróide poderia predispor ao diabetes e às doenças cardiovasculares⁽¹⁾. Na década de 1980, vários grupos desenvolveram e elucidaram ainda mais a relação entre obesidade abdominal e as típicas alterações metabólicas da SM. Em 1981, Rowe *et al.*⁽²⁾ analisaram as potenciais contribuições da hiperglicemia e hiperinsulinemia na ativação do sistema nervoso simpático (SNS) após a administração de hidratos de carbono. Em 1982, Kissebah *et al.* relatou a importância da distribuição da gordura corporal como preditor de alterações metabólicas⁽³⁾. Cinco anos depois, Fujioka *et al.* utilizando a tomografia para examinar a distribuição de gordura corporal propôs classificar a distribuição em obesidade visceral e obesidade subcutânea⁽⁴⁾. Mostrando que a obesidade visceral tem uma maior correlação com as alterações metabólicas como à intolerância a glicose (ITG) e a hiperlipidemia do que a obesidade com acúmulo predominantemente subcutâneo⁽⁴⁾. Mas foi em 1988, que a SM teve um grande impulso pela figura do Prof. Gerard Reaven⁽⁵⁾. Ele propôs que a resistência à insulina (RI) e a

captação de glicose são fenômenos comuns na patogênese e no curso clínico de várias doenças humanas importantes como *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial (HA) e doença coronariana⁽⁵⁾. O conceito de RI e a associação de anormalidades metabólicas que levam ao aumento do risco de doenças cardiovasculares tornaram-se conhecidos pelo nome de síndrome X⁽⁵⁾. Em 1999, a *World Health Organization* (WHO) definiu o critério de RI e introduziu o nome de SM⁽⁶⁾. Na ocasião, foi proposto que a SM poderia ser definida pela presença de RI e seus substitutos como ITG ou DM tipo II como componentes essenciais da síndrome, juntamente com pelo menos dois dos seguintes parâmetros: hipertrigliceridemia, *High Density Lipoprotein* (HDL) baixo, obesidade [medido pela relação cintura/quadril ou Índice de massa corporal (IMC)], elevação da pressão arterial (PA) e microalbuminúria⁽⁶⁾. Desde então, o termo SM passou a substituir a Síndrome X. Muitas organizações internacionais, tais como *WHO*, *the European Group for the study of Insulin Resistance*, *the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP – ATP III)*, *the American Association of Clinical Endocrinology*, *the International Diabetes Federation (IDF)*, e *the American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, tentaram incorporar todos os diferentes parâmetros utilizados para definir a SM (tabela 1).

Em 2009, foi emitido um consenso mundial nomeado como *Harmonizing the Metabolic Syndrome* para os critérios da SM⁽⁷⁾. Reunindo várias entidades internacionais como o *IDF Task Force on Epidemiology and Prevention*, *AHA/NHLBI*, *World Heart Federation*, *International Atherosclerosis Society* e *International Association for the Study of Diabetes*. Nesta declaração,

os critérios do NCEP foram revistos (critérios da AHA/ NHLBI) definiram que a obesidade abdominal não é um componente necessário para a definição mundial de SM. No entanto, os pontos de corte de circunferência abdominal não foram determinados particularmente para qualquer grupo étnico⁽⁷⁾.

Atualmente, as duas definições mais utilizados são os do NCEP: ATP III e IDF. Estas definições concentram-se na circunferência abdominal considerada uma medida substituta da obesidade central. Em contraste, a *American Association of Clinical Endocrinologists*, a WHO e *European Group for the study of Insulin Resistance* estão largamente centradas na RI. O IDF reconheceu as dificuldades na identificação de critérios unificados para SM que eram aplicáveis em todas as etnias e propôs um novo conjunto de critérios étnicos raciais específicos⁽⁷⁾.

Tabela 1 - Diferentes Definições da Síndrome metabólica (SM)

| | Obesidade | TG | HDL colesterol | Pressão Arterial | Glicemia |
|--|--|---|---|--|---|
| IDF (2005) Obesidade central+ 2 critérios | Circunferência da cintura ≥90cm homem ≥80cm mulher | >150mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante | <40mg/dl homem <50mg/dl mulher | >130mmhg Sistólica >85mmhg Diastólica ou uso de anti- hipertensivos | Glicemia Jejum ≥100mg/dl |
| AHA/ NHLNI (2004) 3 ou + critérios | Circunferência da cintura ≥90 cm homem ≥80 cm mulher | >150mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante | <40mg/dl homem <50mg/dl mulher | >130mmhg Sistólica >85mmhg Diastólica ou uso de anti- hipertensivos | Glicemia Jejum ≥100mg/dl |
| NCEP- ATPIII (2004) 3 ou + critérios | Circunferência da cintura ≥90 cm homem ≥80 cm mulher | >150mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante | <40mg/dl homem <50mg/dl mulher | >130mmhg Sistólica >85mmhg Diastólica ou uso de anti- hipertensivos | Glicemia Jejum ≥100mg/dl |
| WHO (1998) RI, ITG ou DM tipo II + 2 critérios | Relação Cintura/quadril ≥0,9cm homem ≥0,85cm mulher e/ou IMC >27Kg/m ² | >150mg/dl ou uso de medicação hipolipemiante Microalbumi- nuria ≥30mg/dl | <40mg/dl homem <50mg/dl mulher | >140mmhg Sistólica >90mmhg Diastólica ou uso de anti- hipertensivos | Glicemia Jejum ≥100mg/dl e/ou TTG 120min ≥140mg/dl |

***IDF**: International Diabetes Federation; **AHA**: American Heart Association; **NHLBI**: National Heart, Lung and Blood Institute; **NCEP-ATPIII**: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; **WHO**: World Health Organization; **TG**: triglicérides; **HDL**: high-density lipoprotein; **RI**: resistência à insulina; **ITG**: intolerância a glucose; **DM**: diabetes mellitus; **TTG**: teste de tolerância a glicose de 120 minutos.

Do exposto anteriormente, fica evidente que a definição de SM é heterogênea e baseada em opiniões de especialistas de diferentes Entidades e Organizações Médicas. Como discutiremos adiante, não está claro o papel relativo de cada componente da SM ou se existe um componente de maior importância em termos de risco cardiovascular.

1.2. Prevalência da SM

A prevalência da SM varia e depende dos critérios utilizados em diferentes definições, assim como a composição (sexo, idade, raça e etnia) da população estudada^(8, 9).

Em linhas gerais, a prevalência da SM é elevada e crescente em toda a sociedade ocidental, sendo explicada muitas vezes pela epidemia de sobrepeso e obesidade associada à vida sedentária e facilidade de acesso à alimentos com alta taxa de calorias⁽¹⁰⁻¹²⁾.

O aumento da SM está ocorrendo também nos países em desenvolvimento. Este aumento é observado, independentemente dos critérios utilizados e reflete a transição de um estilo de vida tradicional para um estilo de vida ocidental.

Até o momento, não existem estudos sobre a prevalência da SM com dados representativos de toda a população Brasileira. No entanto, em uma recente revisão sistemática, Vidigal e colaboradores relataram a prevalência da SM em 10 áreas ou cidades Brasileiras. A frequência média da SM foi de 29,6% (variação: 14,9%-65,3%). A grande variação encontrada em diferentes regiões Brasileiras pode ser parcialmente explicada pela utilização de

diferentes critérios da SM⁽¹³⁾. Do observado, nota-se que a prevalência de SM no Brasil não está muito diferente da observada nos EUA (22,9%)⁽¹⁴⁾. O mesmo pode ser dito em relação aos países europeus: Portugal (27,56%)⁽¹⁵⁾, Espanha (26,6%)⁽¹⁶⁾, França 25% homens e 15,3% mulheres⁽¹⁷⁾, Itália 28% homens e 26% em mulheres⁽¹³⁾. Maiores prevalências foram encontradas na Ásia tais como a China (33,9%) e Turquia 36,6%⁽¹⁸⁾ e em alguns países latino-americanos como Colômbia (34,8%)⁽¹⁹⁾ e Venezuela (35,3%)⁽²⁰⁾. Desta forma, fica evidente que a SM é uma condição clínica muito comum em todo o Mundo, sendo este um dos motivos pelos quais devemos explorar o real impacto da SM no contexto de suas consequências cardiovasculares.

1.3. Fisiopatologia da SM

Os mecanismos pelos quais a SM predis põem ao surgimento das doenças cardiovasculares são múltiplos e resultantes da complexa interação entre fatores ambientais e genéticos. Dentre estes mecanismos podemos citar a RI, dislipidemia, disfunção endotelial, inflamação, estresse oxidativo, hiperatividade simpática, elevação da PA, estado de hipercoagulabilidade, entre outros⁽⁵⁾. Muitos destes fatores podem contribuir de forma sinérgica para a progressão da lesão vascular, DM e aterosclerose que, em última análise, aumentaria os riscos de desenvolvimento de doenças como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral^(21, 22).

É importante destacar que a gordura visceral vem sendo considerada por muitos autores a principal fonte de ativação dos diversos mecanismos descritos acima. A gordura visceral pode responder rapidamente e de forma

dinâmica às alterações tanto em privação de nutriente como o excesso por meio de hipertrofia e hiperplasia⁽²³⁾. O remodelamento do tecido adiposo é patologicamente acelerado na obesidade e essa expansão pode levar a uma variedade de efeitos incluindo a hipóxia, morte celular dos adipócitos, secreção de quimiocinas e desregulação dos ácidos graxos⁽²⁴⁾. Muitos autores sugerem que a hipóxia induz a fibrose no tecido adiposo e que este estímulo pode ser o principal fator estimulante do processo inflamatório^(23, 25). Na obesidade, as células do sistema imunológico (destacadamente linfócitos T, B e macrófagos) infiltram os tecidos sensíveis à insulina tais como tecido adiposo visceral e ocasionam uma resposta inflamatória⁽²⁶⁻²⁸⁾. Essa inflamação leva a um aumento local e sistêmico de moléculas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina (IL)- 1 β , IL-6, interferon- γ (INF- γ) e ácidos graxos livres⁽²⁹⁾. Os macrófagos M1 formados pelas células T CD8⁺ e células T CD4⁺ produzem grande quantidade de TNF- α , IL-1 β e IL-6 as quais contribuem não só para a RI local, mas também contribuem para a RI sistêmica por meio da redução da sensibilidade à insulina em órgãos distantes como os músculos e o fígado por mecanismos de *cross talk* entre os tecidos citados⁽³⁰⁾. No músculo esquelético, outros mecanismos estão envolvidos na modificação na oferta de glicose e insulina tais como o aumento das espécies reativas de oxigênio, diminuição na produção de óxido nítrico, hipertrofia vascular, rarefação vascular e aumento da vasoconstrição⁽³⁰⁾. No fígado, a obesidade pode contribuir para a RI por promover um substancial acúmulo de lípidos dentro dos hepatócitos (esteatose hepática), ativação de células de Kupfer (um potente estímulo para desencadear processos inflamatórios nos hepatócitos) e indução de estresse no retículo endoplasmático⁽³⁰⁾.

A SM também está associada com alterações importantes de proteínas e hormônios produzidos pelo adipócitos que podem ter implicância para a SM. Dentre elas podemos destacar:

Leptina: A leptina é um hormônio regulador do balanço energético de acordo com a reserva de gordura corporal. Seus níveis circulantes sobem em proporção à adiposidade corporal⁽³¹⁾. Uma das principais ações da leptina é a ação primária nos neurônios do núcleo hipotalâmico arqueado onde estimula a expressão de neurotransmissores e hormônios ligados aos mecanismos de ingestão alimentar e aumento do gasto energético total, via ativação do SNS⁽³²⁾. Indivíduos obesos e com SM tem resistência seletiva a leptina no hipotálamo⁽³³⁾. Portanto, as vias catabólicas para reduzir o apetite e aumentar o gasto de energia não são ativadas, o que pode contribuir para a manutenção do excesso de peso corporal.

Adiponectina: A adiponectina é uma proteína multifuncional secretada pelos adipócitos. Ela é específica do tecido adiposo e apresenta propriedades de aumento da sensibilidade à insulina, anti-aterogênica e anti-inflamatória⁽³⁴⁻³⁶⁾. Particularmente, a adiponectina regula o consumo de alimentos e inibe a gliconeogênese hepática e a produção de glicose no fígado⁽³⁷⁾. A adiponectina é inversamente correlacionada com a obesidade visceral⁽³⁸⁾ e a hipoadiponectinemia tem sido associada com a RI, risco aumentado de DM tipo 2 e dislipidemia⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Existem relatos de que a hipoadiponectinemia é um preditor de hipertensão⁽⁴²⁾ e isto pode estar relacionada à relação entre a hipoadiponectinemia e a disfunção endotelial⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ e à hiperatividade do sistema

renina angiotensina aldosterona⁽⁴⁶⁾. Pelo exposto, não é surpresa de que níveis baixos de adiponectina têm sido descritos na SM e muitos autores acreditam que esta adipocitocina está diretamente envolvida na gênese da SM⁽⁴⁷⁾.

Resistina: Outra proteína associada à SM é a resistina, pertencente a uma família rica em cisteína é secretada por monócitos e adipócitos. É expressa, especificamente no tecido adiposo branco e sua secreção esta fortemente relacionada com a RI por meio do aumento da glicogênese hepática⁽⁴⁸⁾. Exerce um importante papel inflamatório devido a sua expressão elevada nos macrófagos e monócitos⁽⁴⁹⁾.

Inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1): O PAI-1 é um inibidor de protease da serina é secretado intra-abdominal pelos adipócitos, plaquetas e pelo endotélio vascular⁽⁵⁰⁾. O PAI-1 promove formação de trombos e ruptura de placas aterogênicas instáveis, além de alterar o balanço fibrinolítico por meio da inibição da produção de plasmina, contribuindo na remodelação da arquitetura vascular e no processo aterosclerótico⁽⁵⁰⁾. De forma interessante, o PAI-1 também tem sido implicado no desenvolvimento do tecido adiposo e no controle da sinalização da insulina nos adipócitos⁽⁵¹⁾. Níveis elevados de PAI-1 têm sido observados em pacientes com SM, e que aumentam com o número de critérios da SM⁽⁵¹⁾.

Proteína de ligação ao retinol 4 (RBP-4): Ela é uma proteína de transporte de retinol (vitamina A) que é secretada na circulação ligada ao retinol e a transtiretina⁽⁵²⁾. Recentemente, ela foi descrita também como uma adipocitocina

associada com a obesidade, RI e ao diabetes⁽⁵³⁾. De fato, níveis elevados de RBP-4 induzem a expressão hepática de enzimas que induzem a gliconeogênese e contribuem para a RI no músculo esquelético⁽⁵³⁾. Por outro lado, camundongos RBP4 *knockout* apresentam aumento da sensibilidade à insulina⁽⁵³⁾. Vários estudos mostram que níveis de RBP-4 são maiores em pacientes com SM do que nos indivíduos sem SM^(54, 55). Além disso, tem sido observado um aumento proporcional ao número de critérios da SM⁽⁵⁴⁾.

Outros marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo merecem também destaque na SM:

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): A MCP-1 é produzida por uma variedade de células, que incluem células endoteliais e adipócitos⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. Particularmente, adipócitos hipertróficos e células endoteliais promovem um aumento do MCP-1 que por sua vez recrutam macrófagos e induzem inflamação e RI⁽⁵⁸⁾.

F2-isoprostano: é um biomarcador de estresse oxidativo *in vivo*, resultante principalmente da alteração não enzimática do ácido aracdônico pelas espécies reativas de oxigênio^(59, 60). O estresse oxidativo tem sido associado a HA, RI, a remodelação vascular, aterosclerose e ruptura de placa⁽⁶¹⁻⁶³⁾. Níveis de F2-isoprostano estão aumentados na SM em relação ao grupo controle (sem SM) e parecem reduzir com a perda de peso⁽⁶⁴⁾.

Além de marcadores inflamatórios e hormonais, não se pode deixar de descrever o importante papel da hiperatividade simpática na SM. Sabe-se que

o SNS é um importante componente de regulação das funções metabólicas e hemodinâmicas, e desempenha um papel na etiologia e nas complicações da obesidade ⁽⁶⁵⁾. A simpatoexcitação em indivíduos com obesidade é similar a observada em indivíduos hipertensos que não são obesos⁽⁶⁶⁾. Os mediadores da ativação simpática na obesidade são vários e incluem: hiperinsulinemia, aumento das citocinas (principalmente a leptina), angiotensina II e ácidos graxos não esterificados causam o *down regulation* dos receptores β -adrenérgicos e alteração do barorreflexo⁽⁶⁷⁾. Além disso a distribuição da gordura é um dos princípios determinantes da ativação simpática. De fato, a gordura abdominal visceral foi associada com o maior grau de ASNM (atividade simpática nervosa muscular) enquanto que a gordura abdominal subcutânea não parece estar relacionada com a ASNM⁽⁶⁸⁾.

Do exposto acima, fica claro que múltiplos fatores podem contribuir para explicar a maior morbimortalidade da SM.

A figura 1 resume os potenciais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na SM.

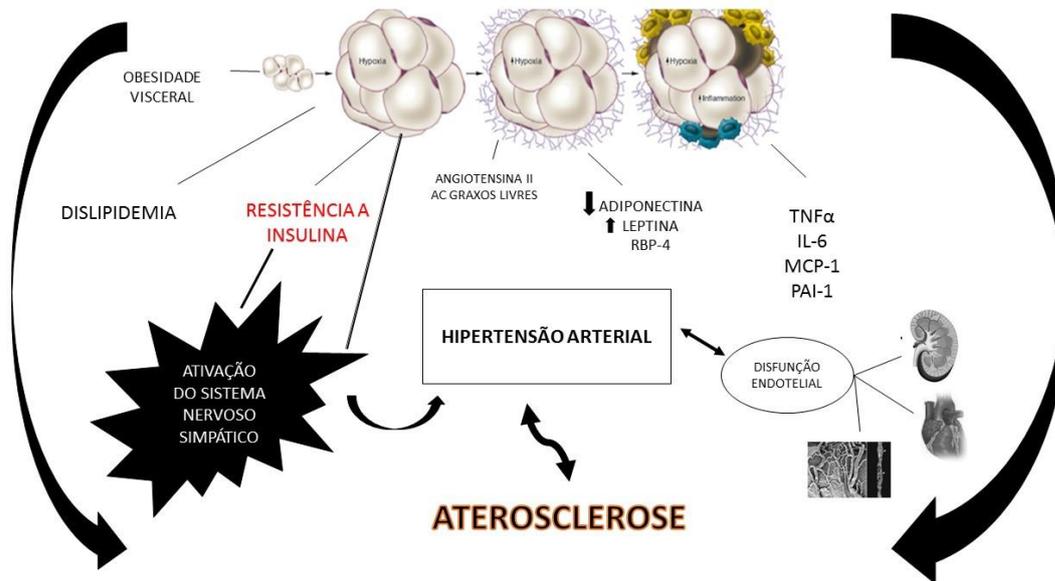


Figura 1- Resumo dos potenciais mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos no maior risco cardiovascular da Síndrome metabólica (SM)

1.4. Existe um principal componente na SM?

A grande discussão na literatura é entender se a SM como um todo confere um maior risco do que o explicado por cada um dos seus componentes. Enquanto alguns estudos sugerem que o risco da SM é maior do que o conferido pelos seus componentes^(69, 70), outros suportam a posição oposta, ou seja, de que alguns componentes podem explicar o risco que é atribuído à SM⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. Em uma recente revisão um estudo empregando ultrassom intravascular coronário, notou-se que o diagnóstico de SM na

ausência de obesidade ou triglicérides(TG) elevado não foi um preditor significativo de progressão de placa de ateroma⁽⁷⁴⁾. Portanto, um diagnóstico de SM não prevê a progressão de placa além da contribuição de risco independente dos seus componentes individuais. Em relação aos resultados clínicos o estudo INTERHEART relatou que o risco de infarto associado a SM não foi maior do que o risco conferido pelas suas variáveis⁽⁷⁵⁾.

A independência dos componentes da SM têm sido difícil de avaliar, em parte devido as inter-relações metabólicas entre as variáveis como obesidade abdominal, elevação PA, HDL reduzido, elevação dos TG e diabetes . Outro fator que adiciona complexidade à SM é o fato de que as populações dos estudos nem sempre são diretamente comparáveis. Dado que a definição da SM requer a presença de pelo menos 3 das 5 variáveis, fica evidente que podemos definir diversos subtipos da SM que provavelmente terão diferentes evoluções e prognósticos.

Outro ponto importante nesta área de pesquisa é saber se existe um componente central na SM. O conceito arbitrário da SM adotado por diferentes entidades sugere claramente que exista uma heterogeneidade no impacto cardiovascular da SM de acordo com a presença de determinados componentes. Enquanto a maioria dos estudos focou em avaliar o impacto relativo da obesidade central e na RI,^(2, 5, 21) pouca atenção tem sido dada ao impacto da elevação da PA na SM.

2. Objetivos e Hipóteses

2.1. Objetivo primário

Avaliar em pacientes consecutivos com SM os parâmetros metabólicos, inflamatórios, hemodinâmicos, pró-trombóticos e vasculares de acordo com a presença ou ausência do critério de elevação da PA.

2.2. Objetivo secundário

Avaliar parâmetros de controle autonômico em pacientes com SM de acordo com o critério de aumento da PA.

2.3. Hipóteses

- A presença da elevação da PA está associada com maior desregulação dos parâmetros metabólicos, inflamatórios, hemodinâmicos, pró-trombóticos e vasculares em pacientes com SM;
- Marcadores de ativação simpática estarão mais elevados nos pacientes com SM que apresentam o critério de elevação da PA.

3. Casuística e Métodos

O estudo recebeu a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo) sob número 0881-09. Foi aplicado o termo de consentimento livre e esclarecido, todos os participantes assinaram e aceitaram participar do protocolo.

3.1 População do estudo

No período de Janeiro a Novembro de 2011 foram avaliados pacientes consecutivos com obesidade (IMC >30 kg/m²) e sobrepeso (IMC entre 25 e 30Kg/m²) que faziam parte de um grupo de voluntários da Igreja Assembléia de Deus e alguns funcionários da área de enfermagem do InCor (Instituto do Coração). Os pacientes incluídos foram posteriormente divididos em 2 grupos de acordo com o critério de elevação da PA: grupo SM com elevação da PA (SM+PA) e grupo SM sem elevação da PA (SM-PA).

Critérios de inclusão:

- pacientes com idade superior a 18 anos de ambos os sexos;
- pacientes com obesidade e sobrepeso com critério de SM.

Critérios de exclusão:

- pacientes com obesidade mórbida (IMC ≥ 40 kg/m²);
- Hipertensão arterial grave (PA $>180/100$ mmhg);
- Diabetes;

- Fumantes;
- Pacientes com doença crônica;
- Uso regular de medicação (incluindo anti-hipertensivos e hipoglicemiantes);
- Recusa em assinar o termo de consentimento e realização dos exames propostos.

3.2 Desenho do estudo

O estudo foi desenhado para ser realizado em cinco diferentes visitas conforme descrito a seguir .

- **Visita 1:**

Na primeira visita, foram obtidos dados clínicos de todos os pacientes, como idade, sexo, antecedentes pessoais e medicações de uso contínuo. Foram feitas medidas de peso, altura, circunferência da cintura e circunferência do quadril, frequência cardíaca (FC) e PA. Esta foi obtida por meio da média de três medidas consecutivas com intervalo mínimo de 5 minutos, utilizando esfigmomanômetro padrão. Foi utilizado o método oscilométrico com aparelho automático. As medidas foram feitas em posição sentada, após repouso de 10 minutos. Orientamos todos os participantes a realizarem o esvaziamento da bexiga e não ter consumido nenhum alimento e não ter ingerido bebida alcoólica por pelo menos 30 minutos que antecederam as medidas. Foram

coletadas amostras de sangue em jejum de 12 horas para análise de bioquímica (colesterol total, *Low Density Lipoprotein* (LDL) colesterol, HDL colesterol, TG, sódio (Na), potássio (K), uréia (U), creatinina (Cr), glicose e ácido úrico (AU) seguindo protocolos padronizados.

Realizado a triagem para o grupo SM+PA e SM-PA após preencherem os critérios. Para a definição de SM, usamos o critério do ATP-III [Pressão arterial sistólica (PAS) \geq 130 mmHg e Pressão arterial diastólica (PAD) \geq 85 mmHg]. Foram excluídos aqueles que não preencheram os critérios para SM ou possuíam algum fator de exclusão.

- **Visita 2:**

Na segunda visita foram feitas nova medida do IMC e medidas de pregas cutâneas: bicipital, tricipital, subescapular e supra ilíaca. Foi realizada a análise de bioimpedância (aparelho BIA 450, *Biodynamics*, Seattle, USA) sendo obtida a porcentagem de gordura corporal, de massa magra, água corporal total e taxa metabólica basal.

Após esta etapa, realizamos uma avaliação psicológica sendo utilizados os questionários de depressão de Beck e escala de ansiedade de Hamilton .

Quanto à Escala de Avaliação de Depressão de Beck, ^(76, 77) esta permite o diagnóstico de quadros depressivos leves até os mais graves. São 21 questões apresentadas na forma de testes de múltipla escolha com o objetivo de avaliar a presença e o grau de depressão. Cada um dos 21 itens procura

rastrear sintomas específicos e atitudes específicas de pacientes deprimidos e em conformidade com as descrições contidas na literatura psiquiátrica. Esse instrumento foi auto-aplicado.

Quanto à avaliação de ansiedade, foi utilizada a Escala de Hamilton⁽⁷⁸⁾ (Hamilton, 1969; tradução AMBAN, 1985) composta de catorze itens subdivididos em dois grupos, sete relacionados a sintomas de humor ansioso e sete relacionados a sintomas físicos de ansiedade. Cada item é avaliado segundo uma escala que varia de 0 a 4 de intensidade (0= ausente; 2= leve; 3 = média; 4 = máxima). A soma dos escores obtidos em cada item resulta em um escore total, que varia de 0 a 56. Esse instrumento foi aplicado por um único avaliador.

- **Visita 3:**

Na terceira visita foram coletados amostras de sangue e saliva após jejum de 12h. O material biológico foi estocado na forma de soro e plasma a – 80°C. Esta coleta foi destinada à medida dos seguintes parâmetros metabólicos, inflamatórios, pró-trombóticos e de estresse oxidativo:

- **Material: sangue**

- Estresse oxidativo: Optamos pela dosagem plasmática do F2 isoprostano (método Elisa) como um marcador de estresse oxidativo. O isoprostano é um produto da peroxidação lipídica da prostaglandina, sendo quimicamente estável e formado endogenamente a partir do dano oxidativo aos ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs)⁽⁷⁹⁾.

Estas moléculas têm sido utilizadas como marcadores para o estresse oxidativo em diversas doenças e são considerados como sendo o “padrão ouro” na medição da peroxidação lipídica sistêmica no plasma e na urina dos mamíferos.

- RI: foi mensurado usando 2 métodos: 1) medida da insulina e da glicose para obtenção do método tradicional *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR). O índice HOMA-IR foi calculado: [glicose (mmol/L) x insulina (UI/mL)]/22.5; 2) e RBP-4⁽⁸⁰⁾ ambos analisados no plasma pelo método Elisa.

- Citocinas: adiponectina, resistina, leptina, IL-6, TNF- α , PAI-1 e MCP-1 faziam parte do Painel Adipócito humano (Milliplex MAP) fornecedor (Millipore, MA, USA) dosados usando o método Elisa.

- Catecolaminas: noradrenalina plasmática por meio do método Elisa.

- Material: saliva

- Cortisol salivar. A obtenção do material para a análise do cortisol salivar foi por meio de tubo plástico com algodão específico para a coleta de saliva chamado “Salivette”. A coleta do material consiste em o paciente após estar 30 minutos sem ingerir qualquer alimento ou qualquer tipo de líquido colocar o algodão sob a língua e aguardar por 2 a 3 minutos. Após este período, o paciente remove o algodão da boca e retorna ao Salivette, fechando

a tampa logo a seguir. Em seguida o tubo contendo a saliva é centrifugado e estocado a -80°C e analisado pelo método (técnica) Elisa.

- **Visita 4:**

Na quarta visita foram realizados testes para avaliação cardiovascular:

- *Velocidade de onda de pulso (VOP)*: o exame foi realizado com o paciente em posição supina, repouso de 10 minutos, num laboratório silencioso com temperatura controlada. A VOP foi realizada por apenas um operador com o aparelho *Complior* (Colson, Gargesles Gonesses, France) já validado e utilizado em diversos estudos Asmar e cols⁽⁸¹⁾. Foram registradas as formas das ondas da artéria carótida comum e da artéria femural de maneira não invasiva com o transdutor sensível a pressão (TY-306 Fukuda, Tokyo, Japan). A partir da base da onda de pulso (obtida por captadores externos colocados sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial), calculamos o VOP como a distância entre os dois pontos de medida divididos pelo tempo em que o sangue percorreu a distância entre esses dois pontos. Por esse método, cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador e o aparelho determina pela tangente da curva da fase ascendente inicial da onda de pulso, o início da onda nos dois locais. A VOP é deduzida em função da distância medida (figura 2). Para obter o valor da VOP foi relacionada pela média de 10 curvas para análise.

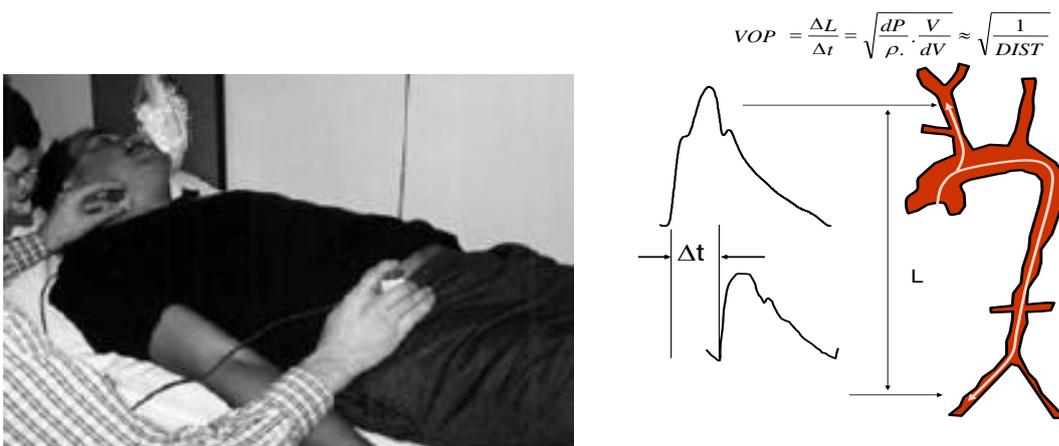


Figura 2 - Ilustração da técnica da velocidade de onda de pulso (VOP)

Esquema reproduzindo a técnica da medida da VOP aórtica. Na ilustração o posicionamento dos sensores mecanográficos nas artérias carótida e femoral. Na figura à esquerda, a fórmula baseada na equação de Moertweg em que VOP está inversamente relacionada com distensibilidade. À direita, imagem das curvas de onda de pulso captadas nas artérias carótida e femoral⁽⁸²⁾.

- Avaliação da Espessura Íntima Média da Carótida (EIM)

As propriedades funcionais e anatômicas da carótida direita foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo « *echotracking* » denominado *Wall-Track System 2* (*Wall-Track System2*, PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands) desenvolvido para medir os movimentos das paredes de grandes artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional. Foram medidos diâmetros da artéria, EIM e de distensão batimento a batimento. A complacência, a distensibilidade e o módulo elástico da artéria, foram calculados a partir destes parâmetros e das medidas da pressão de pulso braquial calculada a partir da medida de pressão descrita anteriormente. Foram selecionadas duas imagens para posterior avaliação (Figura 3).

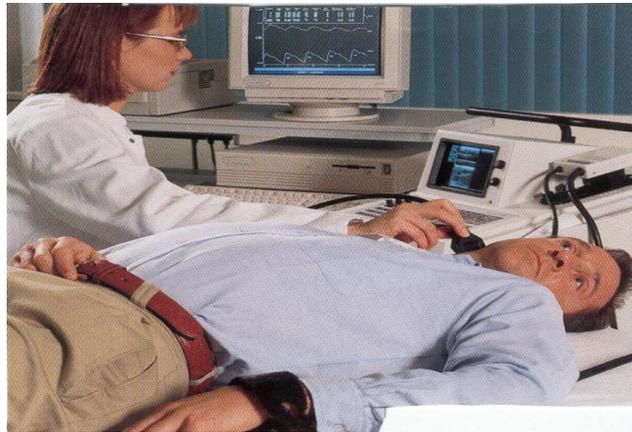
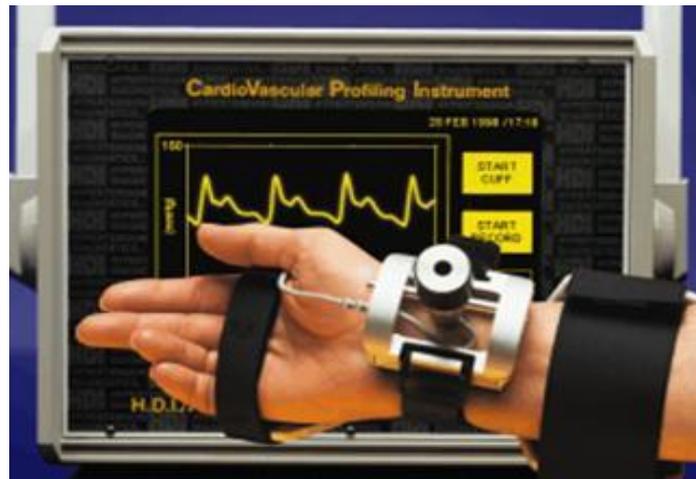


Figura 3 - Captação de imagem da artéria carótida ultrassom modo M

- **Visita 5**

Na quinta visita foram realizados:

- Avaliação hemodinâmica não invasiva: foi utilizado o aparelho *The Hypertension Diagnostics Incorporation (HDI)/Pulse Wave Research Cardiovascular Profiling Instruments model CR-2000 (Hypertension Diagnostics, Inc., Eagan, MN)*. O sistema avalia a comprimento das grandes e pequenas artérias com os dados coletados de uma análise de 30 segundos (Figura 4).



(FONTE: www.hypertensiondiagnostics.com)

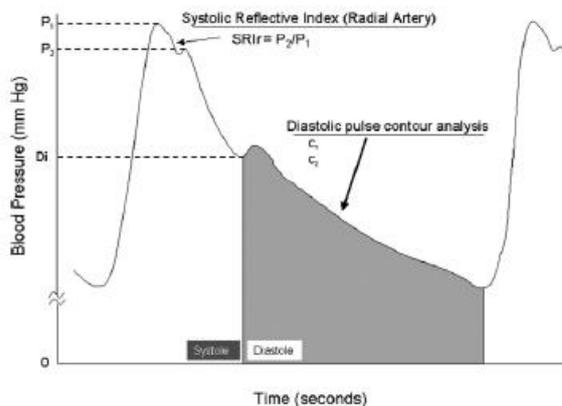
Figura 4 - Ilustração do aparelho *Hypertension diagnostics Incorporation* (HDI) para avaliação hemodinâmica não invasiva

As formas de onda da artéria radial foram obtidas com a utilização de um tonômetro calibrado (modelo CR-2000, *Hypertension Diagnostics Inc*) utilizado de acordo com as especificações do fabricante. O braço do voluntário é apoiado em um estabilizador de pulso garantindo uma posição do pulso constante.

As formas de ondas obtidas foram calibradas para os valores de PAD e PAS de punho de um dispositivo integrado oscilométrico (balonete colocado no braço contralateral, com relação ao tonômetro). Num terceiro tempo uma base de computador que utiliza o modelo modificado de Windkessel de 4 elementos⁽⁸³⁾ de circulação é usado para parear o decaimento da PAD tonometricamente obtendo formas de ondas que quantificam as mudanças na morfologia das ondas arteriais em termos de resistência vascular sistêmica (RVS), C1 (índice de elasticidade das grandes artérias), C2 (índice de

elasticidade das pequenas artérias) e L (indutância) (Figura 5). Os valores de C1, C2 e L dados no relatório são médias ponderadas dos valores obtidos em um período de 30 segundos de gravação das formas de onda do indivíduo^(84, 85).

A RVS é derivada do cálculo da PA média, dividido pelo débito cardíaco (DC). A PA média é derivada a partir da análise da forma de onda (após a calibração com a PA obtida oscilometricamente) por meio da integração da área de cada batimento cardíaco então calculando a média de todos os batimentos incluídos na análise. O DC é calculado por um algoritmo multivariado usando tempo de fração de ejeção derivado da artéria radial.



Fórmula de Windkessel:
 $C1 = 2A_4 [(A_2 = A_4)^2 + A_5^2] / RA_2 (2A_4 + A_2) (A_4^2 + A_5^2)$, e
 $C2 = 1 / (R[2 A_4 + A_2])$. O algoritmo inclui idade, área da superfície corpórea (ASC), tempo de fração de ejeção (CET) e frequência cardíaca.

Figura 5 - Ilustração das ondas da artéria radial para a obtenção do Índice de reflexão sistólica, C1, C2 e Fórmula de Windkessel

A figura a direita mostra a Fórmula de Windkessel e a figura a esquerda demonstra o Índice de reflexão sistólica (SRI), C1 e C2. O SRI é derivado a partir da razão entre o segundo sobre o primeiro pico sistólico da onda da artéria radial. C1 ou grande índice de comprimento da artéria e C2 ou pequeno índice de comprimento são derivados da análise do contorno de pulso da onda diastólica da artéria radial. Reproduzido da referência⁽⁸⁶⁾(p.649) American Journal of Hypertension, Ltd, 2004, com permissão de Elsevier).

- PA batimento a batimento e análise espectral: a monitorização da PA foi realizada de maneira contínua e não invasiva com o monitor de pressão *FINOMETER* (FMS Company, Amsterdam, The Netherlands). Por meio da técnica de fotopletismografia digital, descrito por Penaz e desenvolvido por Wesseling⁽⁸⁷⁾ o aparelho registra curvas de PA de forma contínua e não invasiva. O sinal das curvas de PA foram arquivadas no próprio equipamento e simultaneamente em outro computador que possui um sistema de aquisição de sinais biológicos denominado AT/CODAS numa frequência de amostragem de 1000Hz.

A análise das curvas de PA adquiridas pelo *FINOMETER* foram realizadas posteriormente com o programa *Beat Scop*, do próprio equipamento e forneceu os valores de pressão sistólica, diastólica e média, FC, débito e índices cardíacos e resistência vascular periférica. O sinal adquirido pelo programa CODAS foi submetido a uma rotina de análise que forneceu valores de variabilidade da PA e da sensibilidade espontânea do barorreflexo.

Para registro da FC foram colocados três eletrodos no tórax do paciente, nas posições bipolares, para captação de sinal eletrocardiográfico, na derivação CM5. Após este sinal ser pré-amplificado (*General Purpose Amplifier*/Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2), este foi convertido de analógico para digital e em seguida armazenado em um computador por meio de um programa computadorizado AT/CODAS, numa frequência de 1000Hz. O sinal adquirido pelo programa CODAS foi submetido a uma rotina de análise que forneceu valores de variabilidade da FC e da sensibilidade espontânea do barorreflexo.

Para o registro da frequência respiratória foi colocado uma cinta respiratória, a qual contém sensores que captam o sinal respiratório por meio da distensibilidade torácica do paciente. O sinal da respiração foi pré-amplificado (*General Purpose Amplifier/Stemtech, Inc. GPA-4, modelo 2*), e convertido de analógico para digital. Em seguida, os dados foram armazenados por um programa computadorizado AT/CODAS, numa frequência de 1000 Hz, para posterior análise. O sinal adquirido pelo programa CODAS será incorporado na análise que forneceu valores de variabilidade da FC e da sensibilidade espontânea do barorreflexo.

- Cálculo da variabilidade do R-R e da PA:

Variabilidade no Domínio da Frequência (Análise Espectral): Cada batimento cardíaco foi identificado por intermédio da utilização de algoritmo implementado para o *Matlab*^{MT}, que realiza a detecção automática dos eventos sistólicos e diastólicos da onda de pressão. Após esta leitura automática foi realizada uma verificação por inspeção visual. A interpolação da série temporal do intervalo de pulso cardíaco (IP) entre eventos diastólicos consecutivos foi calculado e também verificado visualmente. As séries temporais batimento a batimento foram re-amostradas com periodicidade de 53.3 ms utilizando interpolação *spline* cúbica. Os dados foram armazenados em arquivos, utilizados posteriormente na análise espectral. A densidade espectral de potência foi calculada utilizando o método de Welch aplicada nos primeiros

8.192 pontos das séries interpoladas. A densidade espectral de potência foi calculada dividindo-se o sinal em oito segmentos e aplicando-se uma janela de Hanning a cada um dos segmentos, com sobreposição de 50% entre cada segmento. A faixa de frequências de interesse para análise espectral no homem encontra-se no intervalo que vai de 0 até em torno de 3Hz. A potência espectral foi integrada em três faixas de frequência de interesse: frequências altas (HF) entre 0,8 e 4 Hz, frequências baixas (LF) entre 0,06 e 0,15 Hz e frequências muito baixas (VLF) menores que 0,06 Hz.

Variabilidade no Domínio do Tempo: As séries temporais obtidas PAS, PAD e IP foram analisadas no domínio do tempo pela média e desvio padrão. As variabilidades dos sinais foram apresentadas pelo desvio padrão. Para obtenção das séries temporais da PA e do IP foram necessários os seguintes roteiros:

Roteiro 1 – Para análise do sinal de PA batimento a batimento, os eventos sistólicos (PAS) e diastólicos (PAD) da PA foram identificados e marcados. O IP foi estimado pelo intervalo entre diástoles consecutivas. Após inspeção visual de todas as séries obtidas fez-se a regularização da periodicidade por interpolação *spline* cúbica ($f_i=250$ Hz) e, após isto, a redução do número de pontos por decimação (18 vezes).

Roteiro 2– Para a análise do sinal de PA batimento a batimento, os eventos sistólicos (PAS) e diastólicos (PAD) da PA foram identificados e marcados. O IP foi estimado pelo intervalo entre diástoles consecutivas. Após inspeção visual de todas as séries obtidas fez-se a regularização da

periodicidade por interpolação *spline* cúbica ($f_i=800$ Hz), o número de pontos foi reduzido por decimação (54 vezes).

- Avaliação do barorreflexo

Bradycardia reflexa:

A bradicardia reflexa foi avaliada por meio do teste de fenilefrina. Este teste consistiu na injeção de bolus de fenilefrina (100 μ g) por via endovenosa. Este procedimento foi repetido caso a primeira injeção não atingisse o aumento de pelo menos 10 mmHg na PAS. A análise do teste de fenilefrina consistiu na regressão linear a partir das variáveis PAS e FC em um determinado espaço de tempo. O alfa resultante da inclinação da reta decorrente da regressão da variação da PAS e FC indicaram a sensibilidade do barorreflexo (reflexo de bradicardia).

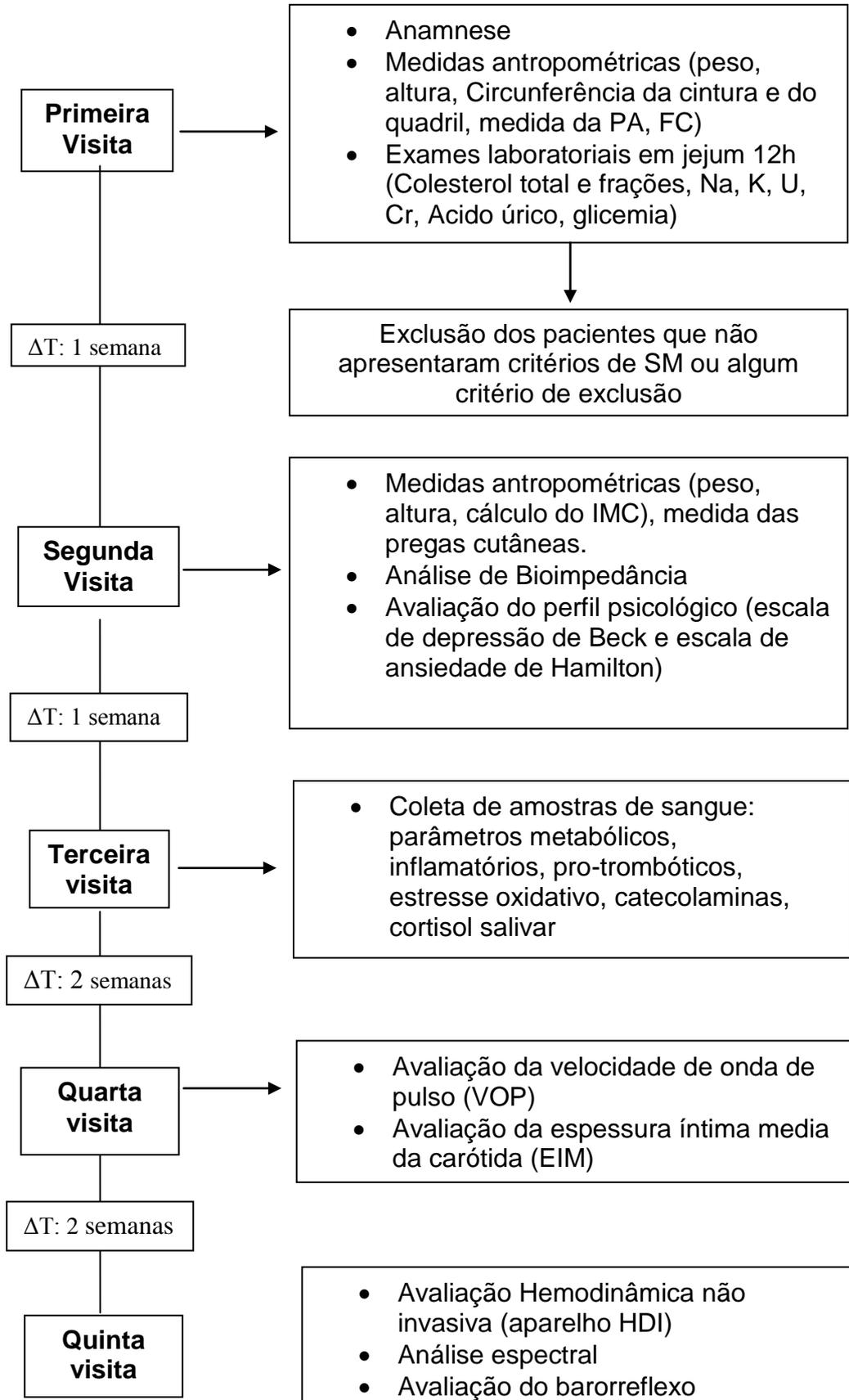
Taquicardia reflexa:

A taquicardia reflexa foi avaliada por meio do teste de nitroglicerina. Este teste consistiu na injeção de bolus de nitroglicerina (100 μ g) por via endovenosa. Este procedimento foi repetido caso a primeira injeção não atingisse a queda de pelo menos 10 mmHg na PAS. A análise do teste de nitroglicerina consistiu na regressão linear a partir das variáveis PAS e FC em

um determinado espaço de tempo. O alfa resultante da inclinação da reta decorrente da regressão da variação da pressão sistólica e FC indicaram a sensibilidade do barorreflexo (reflexo de taquicardia).

A Figura 6 sumariza as etapas do estudo.

Figura 6 - Fluxograma do Estudo



4. Análise Estatística

O *software* SPSS (SPSS 10.0, Chicago, IL) foi usado para cálculos estatísticos. Os dados foram expressos em média e desvio padrão, medianas ou porcentagens, quando indicado. O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi usado para avaliar a normalidade de distribuição de cada variável estudada. Variáveis categóricas (sexo, raça e porcentagem dos componentes da SM) foram comparadas usando o teste de Fischer. Variáveis numéricas com distribuição normal foram comparadas usando o Teste t de *Student* não pareado. Variáveis numéricas com distribuição não paramétrica foram comparadas usando o teste de *Mann-Whitney*.

A análise de regressão logística (modelo *forward*) foi usada para identificar os marcadores metabólicos, pro-inflamatórios, pro-trombóticos, vasculares e hemodinâmicos bem como os derivados da análise espectral estavam independentemente associados ao grupo SM+PA. O teste ANOVA foi usado para selecionar as variáveis para a análise de regressão logística. Todas as variáveis com $p < 0,1$ na análise univariada foram selecionadas para o modelo final. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5. Resultados

Durante o período de recrutamento (Janeiro a Novembro de 2011), foram avaliados prospectivamente 135 pacientes com sobrepeso e obesidade. Foram excluídos 60 pacientes por apresentarem critérios de exclusão (Figura 7). Portanto, a nossa casuística final foi constituída de 75 pacientes.

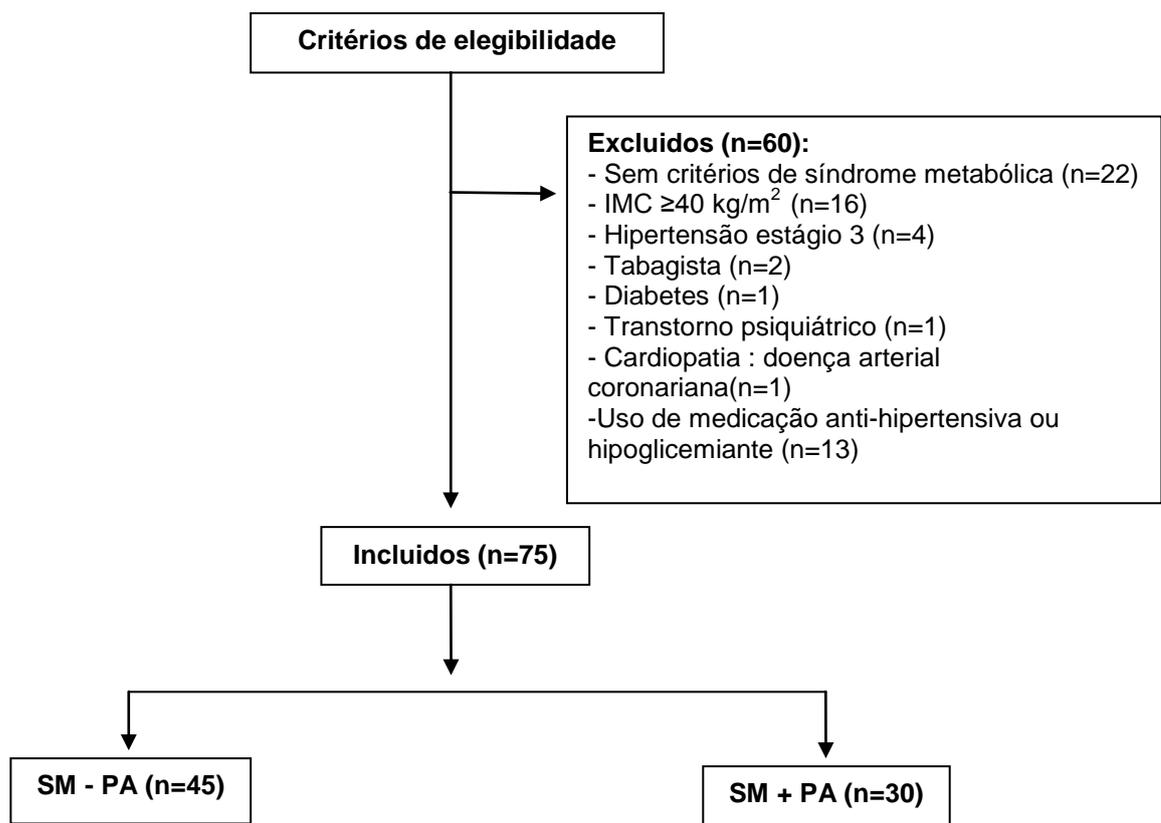


Figura 7 - Diagrama de fluxo para triagem dos pacientes

As características basais da população geral do estudo, bem como as características dos indivíduos divididos de acordo com a ausência ou presença de PA são descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados demográficos, hemodinâmicos, antropométricos (clínico e bioimpedância) (média±dp) em pacientes com Síndrome metabólica (SM) sem critério de PA (SM-PA) e com PA (SM+PA)

| Variáveis | Total (n=75) | SM-PA (n=45) | SM+PA (n=30) | P |
|--|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Idade (anos) | 41±11 | 38±11 | 45±9 | 0,061 |
| Sexo (F/M) | 53/22 | 34/11 | 19/11 | 0,843 |
| Caucasianos, n (%) | 52(70%) | 32 (71%) | 20 (67%) | 0,789 |
| PA sistólica (mm Hg) | 130±18 | 121±10 | 144±18 | <0,0001 |
| Pa diastólica (mm Hg) | 80±12 | 76±8 | 90±13 | <0,0001 |
| Frequência cardíaca (bpm) | 74±10 | 72±9 | 77±12 | 0,081 |
| Índice de massa corporal (kg/m ²) | 32±4,0 | 32±4,0 | 32±4,0 | 0,767 |
| Circunferência cintura (cm) | 109±11(homem) 100±11(mulher) | 108±10 (homem) 100±11 (mulher) | 111±12(homem) 101±11 (mulher) | 0,6 (homem) 0,7(mulher) |
| Relação cintura/quadril | 0,94±0,07 | 0,93±0,06 | 0,95±0,07 | 0,265 |
| Gordura (%) | 40±5 | 41±5 | 40±6 | 0,817 |
| Massa gorda (BIA), % | 32±6 | 32±6 | 32±7 | 0,878 |
| Massa magra (BIA), % | 60±11 | 59±10 | 60±13 | 0,534 |
| TMB (BIA), kcal | 1834±352 | 1829±328 | 1842±398 | 0,743 |
| ACT (BIA), % | 43±9 | 43±8 | 44±10 | 0,731 |

Dp: desvio padrão; PA: pressão arterial, TMB= taxa metabólica basal, ACT= água corporal total. Kcal: kilocaloria. BIA: aparelho de bioimpedância.

Observou-se uma tendência significativa para o aumento da idade e da frequência cardíaca no grupo SM+PA. Não houve diferença significativa em relação ao sexo, % dos caucasianos e dados antropométricos, incluindo IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura/quadril, percentual de gordura calculado por dobras cutâneas, massa gorda, massa magra,

taxa metabólica basal e água corporal total estimado pela bioimpedância (Tabela 2). Como esperado, há diferenças significativas na PAS e PAD entre os grupos.

A distribuição da frequência de cada um dos componentes está descrita na Figura 8.

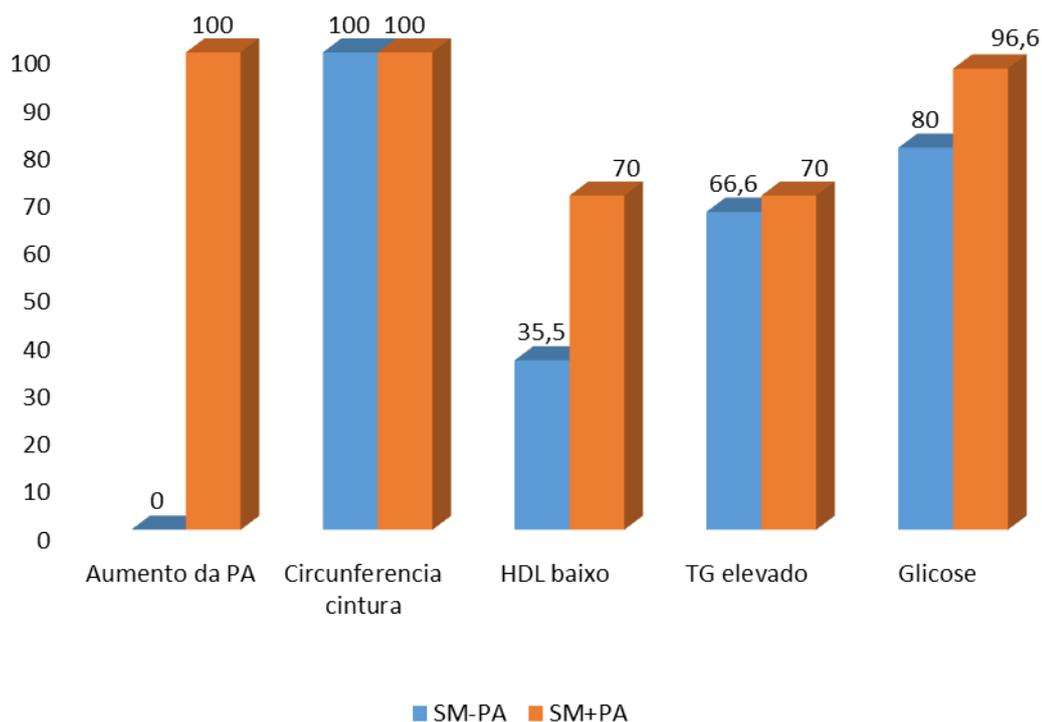


Figura 8 - Distribuição de componentes da Síndrome metabólica (SM) de acordo com o critério de pressão arterial (PA)

Observou-se uma semelhança entre os grupos em relação à presença do critério obesidade central. O grupo SM+PA apresentou uma maior porcentagem de integrantes com glicemia de jejum alterada, TG e níveis baixos de HDL e, como se esperava, maior PA.

Com relação aos dados autonômicos e dados derivados da análise espectral, os intervalos de pulso foram significativamente menores (FC mais

rápida) na SM+PA em comparação com o grupo SM-PA (Tabela 3). Os componentes LF da frequência cardíaca e da PA, bem como a relação LF / HF foram significativamente maiores no grupo SM+PA do que no grupo SM-PA. A sensibilidade do barorreflexo avaliada pelo índice alfa foi prejudicada no grupo SM + PA em comparação com o grupo SM-PA.

Tabela 3 - Análise espectral na Síndrome Metabólica (SM) em pacientes sem critério de pressão arterial (SM-PA) e pacientes com critério de pressão arterial (SM+PA)

| Variavel | Total (n=75) | SM-PA (n=45) | SM+PA (n=30) | P |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| IP (ms) | 859±125 | 887±120 | 823±126 | 0,1 |
| VAR IP (ms ²) | 2615±1758 | 2653±1910 | 2578±1529 | 0,9 |
| LF (ms ²) | 658±562 | 638±607 | 671±498 | 0,9 |
| HF(ms ²) | 652±557 | 687±563 | 590±549 | 0,5 |
| LF (%) | 51±15 | 48±15 | 56±13 | 0,04 |
| HF (%) | 50±15 | 52±15 | 44±13 | 0,04 |
| LF/HF | 1,3±0,8 | 1,0±0,7 | 1,5±0,7 | 0,08 |
| PAS (mm Hg) | 133±19 | 126±13 | 141±21 | 0,003 |
| VAR PAS (mm Hg ²) | 43±26 | 35±25 | 50±25 | 0,03 |
| LF (mm Hg ²) | 9,6±7,6 | 6,7±4,4 | 13,0±9,2 | 0,001 |
| Índice alfa (ms/mm Hg) | 9,2±4,8 | 10,4±5,2 | 7,7±3,7 | 0,04 |

IP= Intervalo de pulso, VAR IP=Variação do IP, LF=baixa frequência, HF=alta frequência, PAS=pressão arterial sistólica, VAR PAS=variação da PAS.

Com relação à aplicação das escalas de Hamilton e Beck, não foram detectadas diferenças entre os grupos quanto à ansiedade e depressão (Tabela 4).

Tabela 4 - Escala Hamilton e Beck nos pacientes com Síndrome Metabólica de acordo com o critério de pressão arterial

| | SM-PA | SM+PA | p |
|-----------------|--------------|--------------|----------|
| HAMILTON | 1,34 ± 0,68 | 1,53 ± 0.86 | 0,14 |
| BECK | 2,13 ± 1,15 | 2,36 ± 1.06 | 0,38 |

Em relação aos dados de bioquímica (glicose, colesterol total, HDL - colesterol, níveis de LDL- colesterol, TG, ácido úrico, creatinina), bem como a insulina e HOMA-IR observamos diferenças significativas entre os grupos (Tabela 5).

As dosagens de RBP4 e IL-6 foram significativamente maiores no grupo SM+PA do que no grupo SM-PA (figura 9 e 10) respectivamente. A leptina, resistina, e TNF- α não diferiu entre os grupos SM+PA e SM-PA. Os marcadores de atividade inflamatória como: o PAI-1 e MCP-1 foram significativamente mais elevados no grupo SM+PA (figura 11,12) respectivamente. A adiponectina foi menor no grupo SM+PA que no grupo SM-PA (Figura 13).

Tabela 5 - Dados bioquímicos, inflamatórios, pró-trombóticos dos indivíduos sem critério de pressão arterial (SM-PA) e com critério de pressão arterial (SM+PA) (média±dp)

| Variáveis | Total (n=75) | SM-PA (n=45) | SM+PA (n=30) | P |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|
| Glicose (mg/dL) | 100±8 | 97±8 | 102±7 | 0,013 |
| Insulina (U/mL) | 15±14 | 10±4 | 21±20 | 0,007 |
| HOMA _{ir} | 3,7±3,6 | 2,5±1,0 | 5,4±5,2 | 0,006 |
| ColesterolTotal (mg/dL) | 205±40 | 194±33 | 221±43 | 0,001 |
| HDL-colesterol (mg/dL) | 36±6 (homem) | 40,3±5,9 (homem) | 38,3±6,6 (homem) | 0,5 (homem) |
| | 46±10,4 (mulher) | 51±10,6 (mulher) | 43±7,6 (mulher) | 0,002 (mulher) |
| LDL-colesterol (mg/dL) | 130±34 | 119±27 | 145±39 | 0,002 |
| Triglicerides (mg/dL) | 148±61 | 130±51 | 176±64 | 0,005 |
| Acido Urico(mg/dL) | 5±1,3 | 4,6±1,2 | 5,6±1,3 | 0,001 |
| Creatinina (mg/dL) | 0,9±0,2 | 0,8±0,2 | 1,0±0,2 | 0,008 |
| F2-Isoprostane (pg/ml) | 9,3±6,3 | 9,2±7,1 | 9,6±5,3 | 0,79 |
| Cortisol (pg/ml) | 0,2±0,17 | 0,3±0,2 | 0,2±0,1 | 0,040 |
| Leptina (pg/ml) | 44,6±30,22 | 41,4±20 | 49,4±41,5 | 0,33 |
| Resistina (pg/ml) | 12,8±4,7 | 12,9±4,9 | 12,6±4,6 | 0,744 |
| TNF-α (ng/ml) | 4,5±1,5 | 4,4±1,4 | 4,8±1,7 | 0,26 |

HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade

HOMA-ir: *homeostasis model assessment-estimated insulin resistance index* (mean±sd), Valores de triglicerides são relatados como mediana (intervalo interquartil), TNF- α: fator de necrose tecidual.

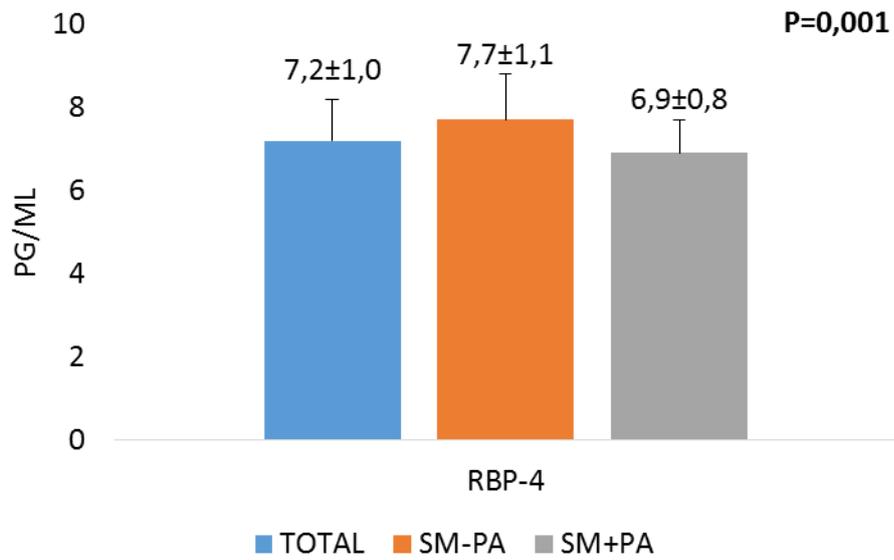


Figura 9 - Relação entre os níveis séricos de RBP-4 nos grupos SM-PA e SM+PA

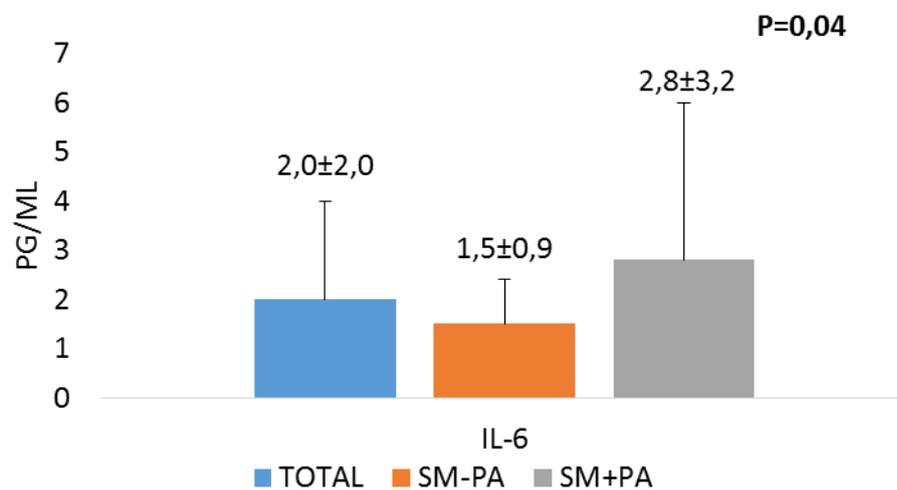


Figura 10- Relação entre os níveis séricos de IL-6 nos grupos SM-PA e SM+PA

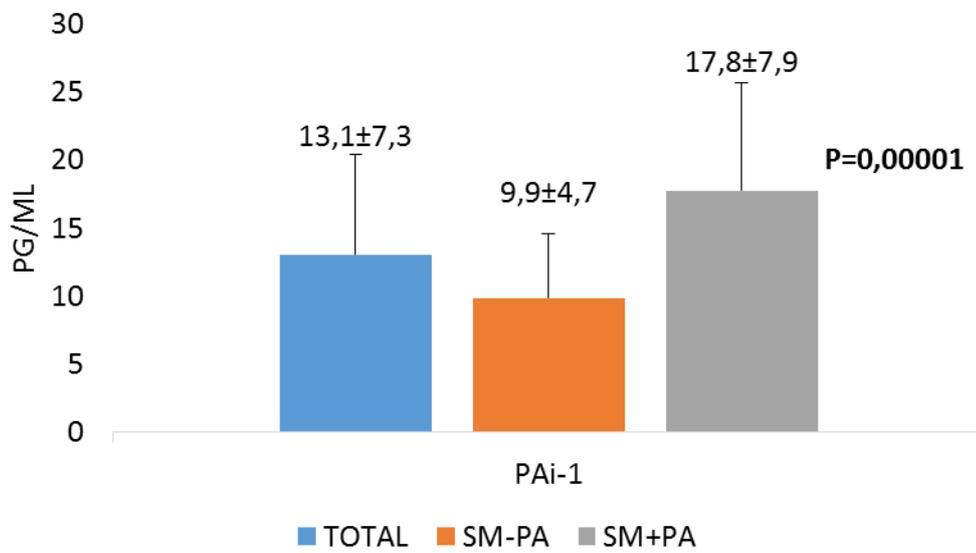


Figura 11- Relação entre os níveis séricos de PAi-1 nos grupos SM-PA e SM+PA

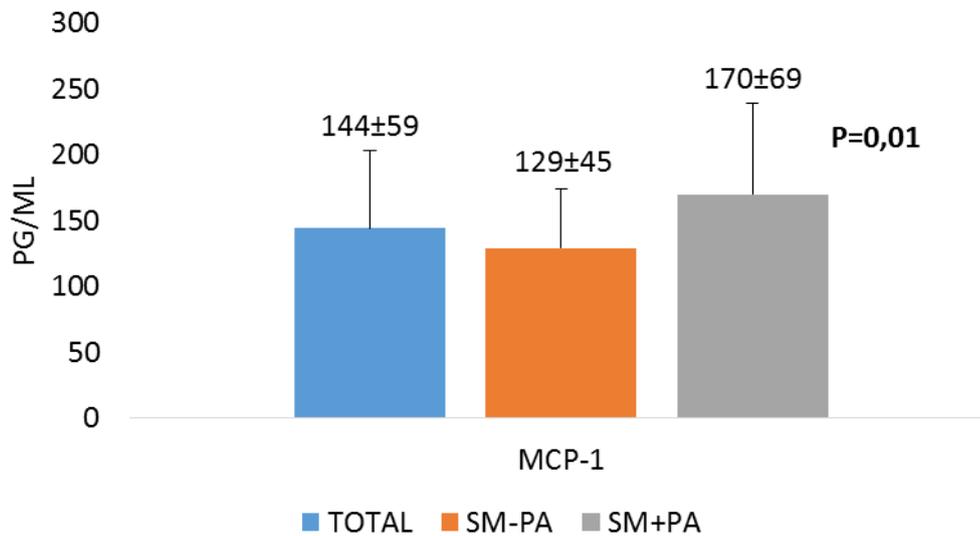


Figura 12- Relação entre os níveis séricos de MCP-1 nos grupos SM-PA e SM+PA

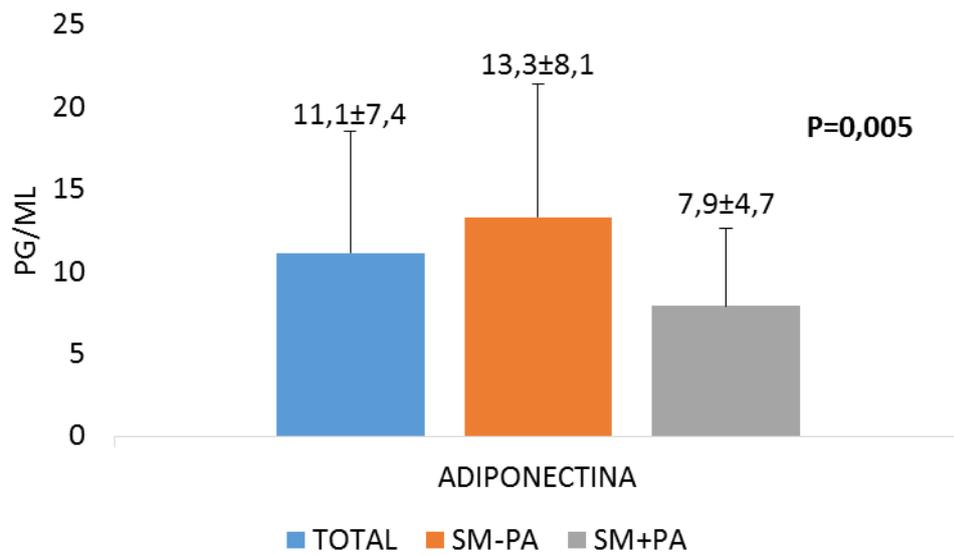


Figura 13 - Relação entre os níveis séricos de adiponectina nos grupos SM-PA e SM+PA

Na análise dos dados hemodinâmicos (Tabela 6), podemos observar que o grupo SM+PA possui valores mais elevados de VOP (Figura 14), maior diâmetro carotídeo e valores menores de C1 e C2 em relação ao grupo SM-PA (Tabela 6). Estes dados sugerem um maior comprometimento vascular tanto de pequenas como grandes artérias.

Tabela 6 - Dados hemodinâmicos fornecidos pelo *Hypertension diagnostics incorporation* (HDI) e espessura íntima média (EIM) nos indivíduos sem critério de pressão arterial (SM-PA) e com critério de pressão arterial (SM+PA)

| Variáveis | Total | SM-PA | SM+PA | P |
|--|-----------|-----------|------------|------------------|
| EIM (mm) | 0,67±0,12 | 0,67±0,13 | 0,69±0,1 | 0,43 |
| Diâmetro (%) | 6525±889 | 6311±808 | 6739±904 | 0,04 |
| Distensão (µm) | 420±143 | 470±149 | 387±157 | 0,02 |
| PAM (mmHg) | 99,7±18,4 | 90,4±8,7 | 109,9±21,1 | <0,001 |
| DC (ml/min) | 5,91±0,92 | 6,0±1,0 | 5,8±0,9 | 0,33 |
| IC (l/ min /m ²) | 3,09±0,3 | 3,1±0,4 | 3,1±0,2 | 0,1 |
| RVS (dynes-sec-m ² /cm ⁵) | 1428±467 | 1241±300 | 1634±537 | <0,001 |
| C1(ml/mmHg) | 14,6±5,6 | 17,1±5,4 | 11,9±4,7 | <0,001 |
| C2 (ml/mmHg) | 5,6±3,0 | 6,6±3,1 | 4,6±2,6 | <0,001 |

EIM: espessura íntima-media, PAM: pressão arterial média, DC: débito cardíaco, IC: índice cardíaco, RVS: resistência vascular sistêmica, C1: índice de elasticidade de grandes artérias, C2: índice de elasticidade de pequenas artérias.

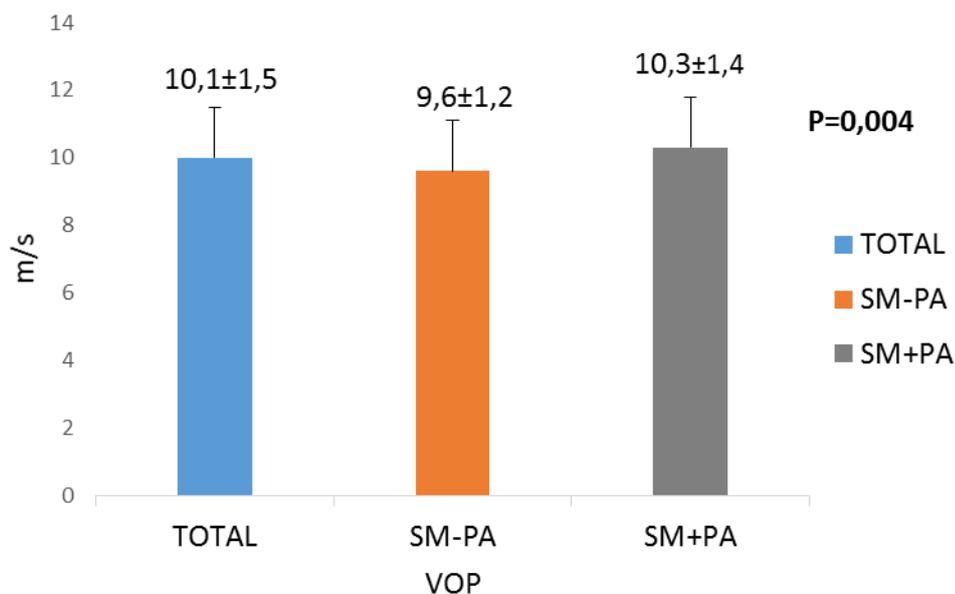


Figura 14 - Relação entre os valores de velocidade de onda de pulso (VOP) nos grupos SM-PA e SM+PA

Nas tabelas de 8 a 11 estão representadas os dados de regressão logística para as diversas variáveis avaliadas neste estudo. Ajustando para idade e frequência cardíaca (variáveis que observamos um valor de $P < 0,1$ na análise univariada), podemos observar que diversas variáveis metabólicas (Tabela 7), inflamatórias e pró-trombóticas (Tabela 8), adipocitocinas (Tabela 9), hemodinâmicas e vasculares (Tabela 10) bem como variáveis obtidas da análise espectral (Tabela 11) estavam independentemente associadas com o grupo SM+PA.

Tabela 7 - Análise de regressão logística para as variáveis metabólicas

| Variáveis | OR | IC 95% | | p |
|-------------|------|----------|----------|-------------|
| | | Inferior | Superior | |
| CT | 1,01 | 1,00 | 1,03 | 0,08 |
| LDL | 1,02 | 1,00 | 1,03 | 0,07 |
| HDL mulher | 0,96 | 0,89 | 1,02 | 0,25 |
| HDL homem | 0,93 | 0,73 | 1,11 | 0,45 |
| TG mulher | 1,01 | 0,99 | 1,02 | 0,37 |
| TG homem | 1,01 | 0,99 | 1,03 | 0,42 |
| Glicose | 1,09 | 1,01 | 1,20 | 0,04 |
| HOMA | 1,81 | 1,23 | 2,96 | 0,01 |
| Ácido Úrico | 1,58 | 1,04 | 2,56 | 0,04 |
| Insulina | 1,14 | 1,04 | 1,28 | 0,02 |

CT:colesterol total, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein ,TG: triglicérides, GLIC:glicose, HOMA:homeostasis model assessment estimated insulin resistance index, AU: ácido úrico, INS: insulina.

Tabela 8 - Análise de regressão logística para variáveis inflamatórias e pró-trombóticas

| Variáveis | OR | IC 95% | | p |
|-----------|-------|----------|----------|--------------|
| | | Inferior | Superior | |
| PAI,1 | 1,166 | 1,062 | 1,306 | 0,003 |
| IL,6 | 1,613 | 1,085 | 2,744 | 0,051 |
| MCP | 1,008 | 0,999 | 1,018 | 0,1 |
| TNF | 1,299 | 0,924 | 1,862 | 0,138 |

PAI-1: Inibidor de plasminogênio ativado-1, IL-6: interleucina-6, MCP: *Monocyte chemoattractant protein-1*, TNF: fator de necrose tumoral.

Tabela 9 - Análise de regressão logística para variáveis adipocitocinas

| Variáveis | OR | IC 95% | | p |
|----------------|-------|----------|----------|--------------|
| | | Inferior | Superior | |
| F2-Isoprostane | 1,027 | 0,949 | 1,11 | 0,502 |
| RBP4 | 2,199 | 1,253 | 4,337 | 0,011 |
| Cotisol | 0,215 | 0,007 | 4,46 | 0,34 |
| Leptina | 1,004 | 0,988 | 1,023 | 0,622 |
| Adiponectina | 0,897 | 0,803 | 0,978 | 0,029 |
| Resistina | 0,935 | 0,823 | 1,043 | 0,257 |

RBP-4: retinol binding protein-4.

Tabela 10 - Análise de regressão logística para variáveis hemodinâmicas e vasculares

| Variáveis | OR | IC 95% | | p |
|-----------|-------|----------|----------|--------------|
| | | Inferior | Superior | |
| DIST | 1 | 0,996 | 1,004 | 0,929 |
| EIM | 1,595 | 0,13 | 26,302 | 0,723 |
| VOP | 0,858 | 0,546 | 1,322 | 0,491 |
| PP | 1,072 | 1,004 | 1,154 | 0,048 |
| PAM | 1,078 | 1,013 | 1,161 | 0,027 |
| DC | 1,424 | 0,584 | 3,593 | 0,439 |
| IC | 1,426 | 0,138 | 15,029 | 0,764 |
| RVS | 1,001 | 0,999 | 1,003 | 0,485 |
| C1 | 0,878 | 0,764 | 0,991 | 0,046 |
| C2 | 0,8 | 0,609 | 0,996 | 0,072 |

DIST:distensão, EIM: espessura intima média, VOP: velocidade de onda de pulso, PP:pressão de pulso, PAM: pressão arterial media, DC: débito cardíaco, IC:índice cardíaco, RVS: resistência vascular sistêmica, C1: índice de elasticidade de grandes artérias, C2: índice de elasticidade de pequenas artérias.

Tabela 11 - Análise de regressão logística para variáveis da análise espectral

| Variáveis | OR | IC 95% | | p |
|------------------------------|-------|----------|----------|--------------|
| | | Inferior | Superior | |
| IP (ms) | 0,997 | 0,991 | 1,003 | 0,345 |
| VARIÂNCIA(ms ²) | 1 | 1 | 1 | 0,761 |
| LF(ms ²) | 1,001 | 0,999 | 1,002 | 0,29 |
| HF(ms ²) | 1 | 0,999 | 1,001 | 0,977 |
| LF % | 1,036 | 0,996 | 1,084 | 0,094 |
| HF % | 0,965 | 0,923 | 1,004 | 0,094 |
| LF/HF | 1,934 | 0,906 | 4,383 | 0,095 |
| PAS (mmHg) | 1,029 | 0,993 | 1,07 | 0,143 |
| VAR PAS (mmHg ²) | 1,018 | 0,995 | 1,044 | 0,133 |
| LF (mmHg ²) | 1,133 | 1,029 | 1,277 | 0,024 |
| Índice alfa(ms/mmHg) | 0,864 | 0,75 | 0,97 | 0,024 |

IP: intervalo de pulso, LF: frequências baixas, HF: frequências altas, LF/HF: relação entre frequências baixas e frequências altas, PAS: pressão arterial sistólica, VAR PAS: variação PAS.

6. Discussão

6.1 Considerações iniciais e resumo dos achados

A SM foi definida com base na observação de que uma série de características inter-relacionadas e doenças tendem a se agrupar em um mesmo indivíduo e contribuiu para o aumento do seu risco cardiovascular. No entanto, a SM não é uma entidade fisiopatológica bem definida e os critérios diagnósticos são variáveis com base em opiniões de especialistas⁽⁸⁸⁾. A literatura tem discutido a existência de um importante gatilho para SM e seus componentes, ou se o todo é realmente maior do que a soma das partes. A obesidade surge como um candidato atraente para explicar todas as manifestações, mas a melhor forma de avaliá-la no cenário da SM também é debatida. Alguns estudos encontraram uma associação entre obesidade abdominal (circunferência da cintura) e os componentes da SM^(89, 90), enquanto outros mostraram uma associação com o IMC ou relação cintura quadril⁽⁹¹⁻⁹³⁾. Independentemente do parâmetro usado, a importância da obesidade na elevação da PA e na desregulação metabólica e inflamatória é clara. Por outro lado, a atividade do SNS elevada parece ser crucial para o desenvolvimento de riscos relacionados com a obesidade⁽⁹⁴⁾. O SNS tem papel crucial na fisiopatogênese da HA. A participação do simpático na patogênese da HA foi bem caracterizada principalmente na fase inicial da HA⁽⁹⁵⁾. Além do componente PA da SM, o simpático tem relação muito direta com a obesidade, principalmente a central ou visceral⁽⁹⁶⁾. Mais recentemente, o desbalanço autonômico vem sendo associado com atividade imunológica, metabolismo e processo inflamatório⁽⁹⁷⁾. O SNS tem relação com diferentes componentes da SM e tem relação com lesões de órgãos-alvo, tais como alterações da

distensibilidade dos vasos, hipertrofia de ventrículo esquerdo que podem ser observadas até mesmo na fase inicial da hipertensão ou em indivíduos normotensos com história familiar para HA. ⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾

Estudos anteriores documentaram que os pacientes com SM têm múltiplos fatores que contribuem para o aumento do risco cardiovascular, incluindo variáveis metabólicas, pró-inflamatórias, pró-trombóticas e autonômicas⁽¹⁰¹⁻¹⁰³⁾. Trabalhamos com a hipótese de que os pacientes com SM com o componente da PA poderiam ter maiores alterações nessas mesmas variáveis. Ao estratificar pacientes de acordo com a presença ou ausência do aumento do componente PA para o diagnóstico da SM, nós encontramos no grupo com o componente PA elevada (SM+PA) uma maior elevação de marcadores de atividade simpática e maior comprometimento em vários componentes da SM, incluindo maiores níveis de glicemia, TG e maior redução do HDL colesterol. Além disto, o grupo com SM+PA, também apresentou valores mais elevados de fatores não incluídos no critério da SM tais como o colesterol total, LDL colesterol, ácido úrico, insulina, bem como índice HOMA e RBP4, que estão associados com a RI ^(101, 103, 104). Vários marcadores de atividade inflamatória e pró-trombótica, incluindo IL-6, MCP-1 e PAI-1, foram maiores também neste grupo, enquanto que os níveis de adiponectina foram menores em pacientes com SM+PA. Por fim, foi observado que o grupo SM+PA possui valores mais elevados de VOP, maior diâmetro das carótidas e valores menores nos componentes C1 e C2 em relação ao grupo SM-PA, o que sugere um maior comprometimento vascular tanto de pequenas como grandes artérias no grupo SM+PA. Muitas destas variáveis foram independentemente associadas com o grupo SM+PA. Em conjunto, os nossos

resultados sugerem uma heterogeneidade significativa da SM em promover alterações metabólicas, pró-inflamatórias pró-trombóticas, vasculares e autonômicas. Especificamente, pacientes com a presença da elevação da PA tiveram maiores desregulações metabólicas, pró-inflamatórias pró-trombóticas, autonômicas e maior comprometimento vascular do que pacientes com a SM sem o critério de elevação da PA. Estes achados podem dar subsídios a um estudo epidemiológico recente em que mostrou que o componente de aumento da PA foi um dos principais preditores de mortalidade na SM⁽¹⁰⁵⁾.

6.2 Disregulação metabólica na SM

Está bem claro na literatura que pacientes com SM caracteristicamente apresentam disregulação do metabolismo glicídico e lipídico em relação aos pacientes sem SM⁽⁷¹⁾. Os resultados do nosso estudo apontam que esta resposta pode ser heterogênea dentro do universo da SM. De fato, ao dividirmos os pacientes com SM de acordo com o critério da elevação da PA, observamos que pacientes com SM+PA apresentaram níveis maiores de glicose, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL-colesterol, níveis de LDL-colesterol, TG e ácido úrico. Por outro lado, níveis de adiponectina e HDL-colesterol foram menores neste grupo. Na regressão logística, níveis de glicose, índice HOMA, ácido úrico e adiponectina foram independentemente associados com a SM+PA. Cabe ressaltar que estes achados não são potencialmente explicados por diferenças em relação ao sexo, raça, circunferência abdominal e porcentagem de gordura corporal. Embora este

estudo não foi desenhado para explicar os mecanismos que explicam esta maior desregulação metabólica neste subgrupo de pacientes com SM, é possível especular uma participação da hiperatividade simpática que caracterizam os pacientes com SM+PA. Embora não existam dúvidas entre a relação da RI e da atividade simpática, Young e McDonald(106) após uma vasta revisão na literatura encontraram um número similar de estudos em que a atividade do SNS é normal, baixa e alta na obesidade, mostrando que existe uma resposta heterogênea do simpático em pacientes obesos. À despeito disto, a RI é um achado comum nos pacientes obesos. No entanto, não está claro se o aumento da atividade simpática é causa ou consequência da RI. A associação da insulina de jejum com o aumento da ASNM foi observada em alguns estudos(107), enquanto outros estudos só observaram essa alteração em indivíduos hipertensos. Experimentos em animais demonstraram que a insulina pode aumentar a atividade simpática por alterar o metabolismo glicídico nos neurônios hipotalâmicos ventrolaterais⁽¹⁰⁸⁾. Outro estudo sugeriu que a ativação do SNS pela insulina pode ser devido ao aumento do barorreflexo^(109, 110). Esses estudos são consistentes com a ideia que a RI leva a ativação simpática porque resulta no aumento dos níveis de insulina. Por outro lado, existem linhas de pesquisa que defendem que a ativação simpática pode levar a RI falando a favor dos nossos achados. De Fronzo e colaboradores provaram que a estimulação adrenérgica pode causar RI mediada por receptores β e que o local de maior RI é a musculatura esquelética⁽¹¹¹⁾. Contudo, a estimulação adrenérgica em condições fisiológicas e patológicas é uma combinação de ativação β e α adrenérgicas. Julius e colaboradores demonstraram que mudanças no tônus simpático em indivíduos

normais leva a indução de RI⁽⁹⁵⁾. O provável mecanismo em resposta a ativação simpática seria a redução da utilização da glicose estimulada pela insulina via receptor β e diminuição da captação da glicose mediada pela redução do fluxo sanguíneo. O principal mediador é α -adrenérgico levando a uma vasoconstrição da musculatura esquelética⁽⁹⁵⁾. Alguns estudos prospectivos sugerem que a ativação simpática precede a RI. De fato, níveis de norepinefrina prediz os níveis de insulina 10 anos após em homens⁽¹¹²⁾ e uma maior reatividade simpática é associada com o desenvolvimento de RI muitos anos depois⁽⁹¹⁾. Estudo recente de Curry e colaboradores demonstrou que o SNS tem um papel direto na modulação da sensibilidade a insulina ao invés da atividade simpática ser uma consequência ao aumento da insulina plasmática⁽¹¹³⁾.

Outro ponto a ser considerado é de que a hipoadiponectinemia poderia ser um fator desencadeante para as alterações vasculares e metabólicas, incluindo a RI. A adiponectina plasmática é inversamente proporcional a RI⁽¹¹⁴⁾. Por outro lado, a ativação simpática supostamente reduz os níveis de adiponectina⁽¹¹⁵⁾. Assim, o aumento da atividade simpática em pacientes com SM+PA pode diminuir os níveis de adiponectina, que, por sua vez, também pode contribuir para a RI.

Desta forma, a atividade simpática pode não estar relacionada apenas com comprometimento hemodinâmico, mas também com a desregulação metabólica e inflamatória. Esta teoria é apoiada por estudos longitudinais que demonstram que os índices elevados de ativação simpática precedem o desenvolvimento de RI⁽¹¹⁶⁾. Jamerson e colaboradores mostraram que a infusão de noradrenalina, mas não angiotensina, prejudica a absorção de glicose

estimulada pela insulina^(94, 116, 117). À despeito destas evidências, nenhum estudo anterior estratificou a marcadores de RI de acordo com a presença da SM e do critério de aumento da PA.

6.3 Alterações inflamatórias e pró-trombóticas na SM

Marcadores inflamatórios tais como o TNF- α , IL-6 e proteínas de fase aguda como proteína C reativa (PCR) estão elevadas na SM e possuem um papel na patogênese da RI e a hipertensão induzidas pela obesidade⁽¹¹⁸⁾. Da mesma forma que o perfil metabólico, encontramos que pacientes com SM+PA apresentaram níveis mais elevados de diversos marcadores inflamatórios incluindo, IL-6, PAI-1 e de MCP-1 do que no grupo SM-PA. Na análise de regressão logística, observamos que a IL-6 (importante tendência) foi independentemente associada com o grupo SM+PA. Como potencialmente explicar estes achados? Sabemos que esses marcadores têm uma correlação positiva com glicemia de jejum, índice HOMA, maior injúria vascular e relaciona-se negativamente com os níveis de HDL colesterol e adiponectina, corroborando dados da literatura^(119, 120). Desta forma, a maior disregulação metabólica observada no subgrupo SM+PA poderia parcialmente explicar o aumento de marcadores inflamatórios neste grupo. Por outro lado, existe uma inter-relação complexa entre o sistema β -adrenérgico, adipocitocinas, e marcadores inflamatórios. Dados da literatura sugerem uma associação positiva entre a PCR ultra-sensível e a predominância da atividade simpática cardíaca, medida pela análise espectral, em pacientes com SM⁽⁶⁵⁾. A redução da variabilidade da FC está relacionada com processo de inflamação

subclínica⁽¹²¹⁾. Em alguns estudos de pacientes com SM, a variabilidade da FC teve uma correlação inversa com os níveis séricos de IL-6. Desta forma, alterações da variabilidade da FC poderiam em Tese contribuir para o aparecimento de arterosclerose devido a correlação entre IL-6 com a proliferação e instabilidade de placas⁽¹²²⁻¹²⁴⁾. Há também evidências de associação dos níveis de citocinas inflamatórias com níveis elevados de PA, independente da presença de comorbidades⁽¹²⁵⁾. Estudos *in vivo* e *in vitro* encontraram que os agonistas β -adrenérgicos aumentam os níveis plasmáticos de IL-6 e de TNF- α em células mononucleares, porém reduzem as concentrações de adiponectina plasmática⁽¹²⁶⁾. Em nosso estudo, observamos também que os níveis de adiponectina foram menores nos pacientes com SM com PA elevada do que aqueles sem critério de elevação da PA. Novamente, o intuito do estudo não foi estudar mecanismos. No entanto, estes resultados sugerem que um desequilíbrio autonômico em favor do sistema simpático pode interagir com os processos inflamatórios que desempenham um papel mais importante no processo de rigidez vascular e arterosclerose neste grupo com SM+PA.

Vindo de encontro com dados da literatura, os nossos resultados sugerem que a SM é um estado pró-trombótico conforme demonstrado pela elevação dos níveis de PAI-1 e MCP-1. O nosso estudo adiciona novos achados mostrando que o grupo SM+PA apresentou níveis mais elevados de PAI-1, caracterizando um maior risco para eventos pró-trombóticos e disfunção endotelial em relação ao grupo SM-PA. Existem fortes evidências que os pacientes obesos e com SM tem maiores concentrações plasmáticas de fator VII⁽¹²⁷⁾, aumentos dos níveis de trombina, complexos trombina-antitrombina⁽¹²⁸⁾

e aumento dos níveis circulantes de monócitos com atividade prócoagulantes e de fator tecidual. A obesidade também é associada com maior ativação plaquetária⁽¹²⁹⁾ evento que tem implicação tanto para eventos trombóticos como para a inflamação⁽¹³⁰⁾. Várias alterações hormonais e metabólicas afetam a sinalização e contribuem para o aumento da expressão do fator tecidual na obesidade⁽¹³⁰⁻¹³²⁾. Consistente com os nossos achados, Scoot e colaboradores⁽¹³³⁾ avaliaram o impacto da SM e seus componentes nos eventos aterotrombóticos. A elevação da PA foi o maior preditor de evento cardiovascular (HR 1,16, 95% CI 1,09 – 1,24; $p < 0,001$) seguido de níveis baixos de HDL (HR 0,94, 95% CI 0,90 – 0,97; $p < 0,001$), que estão associados aos mecanismos inflamatórios e aterotrombóticos. Como potencialmente explicar as alterações de marcadores prótrombóticos no grupo SM+PA? O estado pró-trombótico na HA é causado por uma série de fatores. O dano endotelial e a aterosclerose clinicamente indetectável que estão presentes em pacientes hipertensos, conferem propriedades pró-coagulantes no endotélio vascular. Esse efeito pode ser mediado pela expressão do fator tecidual, fator de Von Willebrand (FvW) e P-selectina na superfície endotelial. Juntos, estes fatores são capazes de iniciar a cascata de coagulação ou de promover a ativação plaquetária nos locais de lesão^(134, 135). Há relatos de um desequilíbrio entre a atividade pró-coagulante e fibrinolítica no sangue periférico de indivíduos hipertensos. De fato, estudos mostram um aumento dos níveis circulantes de PAI-1, antitrombina III, proteína C⁽¹³⁶⁾, fibrinogênio e o FvW, sendo o último um preditor independente de lesão de órgão alvo⁽¹³⁷⁾. Distúrbios hemodinâmicos sejam eles presentes devido a lesões ateroscleróticas ou aumento da viscosidade sanguínea podem contribuir para o estado pró-

trombótico⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾. A ativação plaquetária pode contribuir de forma importante para o aumento do risco de trombose na HA e esta pode ser mediada por meio de uma variedade de mecanismos. A ativação neuro-humoral desempenha um importante papel. O aumento da atividade do SNS facilita a liberação de noradrenalina dos terminais nervosos adrenérgicos⁽¹³⁹⁾, o aumento do tônus simpático ativa as plaquetas, contribuindo para a hipercoaguabilidade observada na HA⁽¹⁴⁰⁾. O sistema renina-angiotensina que desempenha um papel importante na patogênese da hipertensão essencial em alguns pacientes também afetam a função plaquetária por meio de seu principal mediador a angiotensina II⁽¹⁴¹⁾.

6.4 Alterações autonômicas e vasculares na SM

Dados da literatura sugerem que a SM está associada com maior atividade simpática e de lesão vascular do que indivíduos sem SM. Em uma coorte com 476 pacientes, Safar e colaboradores mostraram que a SM estava associada com um aumento da progressão da rigidez da aorta com a idade⁽¹⁴²⁾. Resultados semelhantes foram obtidos no *Bogalusa Heart Study* onde a rigidez arterial era maior em indivíduos com SM⁽¹⁴³⁾. Níveis elevados de pressão de pulso em indivíduos hipertensos com SM podem refletir o aumento da rigidez das grandes artérias, podendo explicar o maior risco cardiovascular na SM⁽¹⁴⁴⁾. Componentes da SM estão envolvidos na disfunção endotelial, esses fatores combinados com a ativação do SNS podem causar maior prejuízo na função endotelial⁽¹⁴⁵⁾. No nosso estudo, observamos por meio de marcadores

substitutos um aumento da atividade do SNS e redução da atividade parassimpática no grupo SM+PA. Associada a essa desregulação, o grupo SM+PA apresentou valores maiores de rigidez arterial (medida pela VOP) e valores menores de C1 e C2 em relação ao grupo SM-PA. Estes dados sugerem um maior comprometimento vascular tanto de macro como de microcirculação. Além disto, o grupo SM+PA apresentou um maior diâmetro carotídeo e maior RVS do que o grupo SM-PA.

É bem conhecido que o estado de hiperatividade simpática em longo prazo pode conduzir a vasoconstrição e remodelação de pequenas artérias, o que aumenta a proporção da parede da luz, e pode atuar em sinergia com as grandes artérias levando ao aumento da PA⁽¹¹⁷⁾. A atividade simpática também está relacionada com a redução do barorreflexo, como observado neste estudo. Dados prévios da literatura que sugerem que a PA dentre os componentes da SM tem maior impacto na aterosclerose carotídea^(146, 147). No nosso estudo, não encontramos diferenças entre o grupo SM-PA e SM+PA no que diz respeito à medida da EIM carótida. No entanto, encontramos diferenças em outros marcadores de remodelamento vascular tais como o diâmetro e a distensão da carótida. Estudo recente de Yan e colaboradores ao analisar uma população chinesa de 911 indivíduos acima dos 60 anos com SM concluiu que esta não está relacionada ao espessamento médio intimal carotídeo. No entanto, a SM esteve associada com a placa carotídea subclínica entre os idosos chineses, impulsionada principalmente pela elevação da PA e hiperglicemia⁽¹⁴⁸⁾. Em um estudo recente de Carg e colaboradores, envolvendo indivíduos com SM acima de 65 anos, a HA foi o único componente da SM independente associado à doença arterial periférica incipiente⁽¹⁴⁹⁾. Em outro

estudo, Lambert e colaboradores ⁽¹⁵⁰⁾ observaram que adultos jovens com excesso de peso, sem doença cardiovascular ou renal que apresentavam elevação da PA, tinham pior perfil metabólico, maior ASNM, maior dano vascular, renal e cardiovascular. Importante ressaltar que quanto maior a atividade do SNS, maior foi o grau de lesão de órgão subclínica. Os nossos achados estão consistentes com vários dos trabalhos descritos acima.

7. Limitações

Algumas limitações do presente estudo devem ser abordadas. Em primeiro lugar, por causa do desenho do estudo, nossos resultados sugerem uma associação em vez de uma relação causa-efeito entre a pressão arterial elevada e a disfunção metabólica, inflamatória, pró-trombótica, vascular e autônoma em pacientes com SM. Por se tratar de uma entidade complexa e inter-relacionada, é impossível afirmar se o aumento da PA é o gatilho para todas as alterações observadas. Em segundo lugar, o presente estudo pode não ter tido poder o suficiente para mostrar diferenças entre os grupos. Um dos exemplos é a ausência de diferenças na avaliação da EIM de carótidas. Estudando 1297 pacientes com SM, Kawamoto *et al.* encontraram que a prevalência de aterosclerose carotídea foi maior em pacientes com SM+PA do que em pacientes com SM-PA. Na análise de regressão logística, estes autores encontraram que a presença de elevação da PA e o número de componentes da SM foram independentemente associados com a estenose carotídea⁽¹⁵¹⁾. Em terceiro lugar, medidas diretas da atividade simpática periférica usando microneurografia não foram realizadas. No entanto, a análise espectral é um método não invasivo aceitável para estimar a atividade simpato-vagal⁽¹⁵²⁾. Nossos resultados consistentemente sugerem uma diminuição da atividade vagal e a ativação do sistema simpático em ambas às análises espectrais da FC e da PA. É preciso enfatizar que, embora consistente com a literatura, nós não podemos afirmar que o aumento da atividade simpática pode justificar não só o aumento da PA, mas também todas as alterações encontradas nos pacientes com SM+PA. Em quarto lugar, os presentes resultados não podem ser extrapolados para pacientes com SM e diabetes bem como aqueles

pacientes em uso crônico de medicações. Em quinto lugar, não estudamos pacientes hipertensos sem SM e pacientes saudáveis para compararmos a intensidade de tais alterações. Por fim, as razões precisas pelas quais um subconjunto de pacientes com SM tiveram pressão arterial mais elevada e maior atividade simpática, apesar de índices semelhantes de obesidade não são claras. Estudos recentes mostram o papel potencial do estresse psicossocial na indução da atividade simpática^(94, 153, 154). Outro candidato em potencial é a apneia obstrutiva do sono. Esta condição clínica é caracterizada pela ativação simpática independentemente da obesidade e é uma causa bem estabelecida de HA e aumento da rigidez arterial⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁷⁾. Evidências recentes em pacientes consecutivos com SM sugerem que apneia obstrutiva do sono é bastante comum e independentemente associada com aumento da atividade simpática⁽¹⁵⁷⁾, bem como desregulação metabólica, inflamatória⁽¹⁵⁸⁾ e com o aumento de marcadores de aterosclerose⁽¹⁵⁹⁾. Estes fatores de confusão em potencial devem ser abordados em futuras investigações.

8. Conclusões

Em conclusão, o presente estudo fornece vários achados provocantes sugerindo a importância de caracterizar os pacientes com SM de acordo com a presença ou ausência PA. Embora não seja possível provar uma relação de causa-efeito se a SM seria a soma de seus componentes ou se a HA seria o maior colaborador para essas alterações, os nossos resultados mostraram que os pacientes com SM+PA têm uma maior disregulação simpática, metabólica, inflamatória, comprometimento pró-trombótico e maior comprometimento vascular. Assim, é razoável especular que o bloqueio da atividade simpática é uma estratégia atraente para o tratamento de pacientes com SM. Um estudo anterior mostrou que combinado α - e bloqueio β -adrenérgico reduziu significativamente a PA em pacientes obesos em comparação com pacientes magros com PA⁽¹⁵⁷⁾. Além disso, a denervação renal, o que reduz a atividade simpática, reduz a PA, reduz a RI e pode melhorar a apneia obstrutiva do sono⁽¹⁵⁸⁾. Estudos futuros irão esclarecer se a supressão farmacológica da atividade simpática em pacientes com SM vai melhorar não só a PA, mas também a disfunção metabólica, inflamatória e protrombótica observado nesses pacientes.

9. Referências Bibliográficas

1. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *The American journal of clinical nutrition*. 1956;4(1):20-34.
2. Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30(3):219-25.
3. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1982;54(2):254-60.
4. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 1987;36(1):54-9.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1998;15(7):539-53.
7. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. 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*. 2009;120(16):1640-5.
8. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2004;33(2):351-75, table of contents.
9. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):777-822.
10. do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2008;9(1):11-9.
11. Hillier TA, Fagot-Campagna A, Eschwege E, Vol S, Cailleau M, Balkau B, et al. Weight change and changes in the metabolic syndrome as the French population moves towards overweight: the D.E.S.I.R. cohort. *International journal of epidemiology*. 2006;35(1):190-6.

12. Hollman G, Kristenson M. The prevalence of the metabolic syndrome and its risk factors in a middle-aged Swedish population--mainly a function of overweight? *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*. 2008;7(1):21-6.
13. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC public health*. 2013;13:1198.
14. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(8):697-703.
15. Fonseca MJ, Gaio R, Lopes C, Santos AC. Association between dietary patterns and metabolic syndrome in a sample of Portuguese adults. *Nutrition journal*. 2012;11:64.
16. Corbaton-Anchuelo A, Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Vega-Quiroga S, Ibarra-Rueda JM, Serrano-Rios M, et al. Metabolic syndrome, adiponectin, and cardiovascular risk in Spain (the Segovia study): impact of consensus societies criteria. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013;11(5):309-18.
17. Wagner A, Dallongeville J, Haas B, Ruidavets JB, Amouyel P, Ferrieres J, et al. Sedentary behaviour, physical activity and dietary patterns are independently associated with the metabolic syndrome. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(5):428-35.
18. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Archives of medical science : AMS*. 2013;9(2):243-53.
19. Pinzon JB, Serrano NC, Diaz LA, Mantilla G, Velasco HM, Martinez LX, et al. [Impact of the new definitions in the prevalence of the metabolic syndrome in an adult population at Bucaramanga, Colombia]. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2007;27(2):172-9.
20. Florez H, Silva E, Fernandez V, Ryder E, Sulbaran T, Campos G, et al. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in White, Black, Amerindian and Mixed Hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes research and clinical practice*. 2005;69(1):63-77.
21. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;286(5):H1597-602.
22. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes*. 2004;53(11):2735-40.

23. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of clinical investigation*. 2011;121(6):2094-101.
24. Sun K, Tordjman J, Clement K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell metabolism*. 2013;18(4):470-7.
25. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, et al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of lipid research*. 2005;46(11):2347-55.
26. Talukdar S, Oh da Y, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine*. 2012;18(9):1407-12.
27. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 2003;112(12):1796-808.
28. Winer S, Winer DA. The adaptive immune system as a fundamental regulator of adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Immunology and cell biology*. 2012;90(8):755-62.
29. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*. 2004;306(5695):457-61.
30. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology*. 2010;72:219-46.
31. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England journal of medicine*. 1996;334(5):292-5.
32. Jung CH, Kim MS. Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Archives of pharmacal research*. 2013;36(2):201-7.
33. Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell*. 2004;116(2):337-50.
34. Gil-Campos M, Canete RR, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical nutrition*. 2004;23(5):963-74.
35. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2563-8.
36. Zhang H, Cui J, Zhang C. Emerging role of adipokines as mediators in atherosclerosis. *World journal of cardiology*. 2010;2(11):370-6.

37. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-69.
38. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2014.
39. Adamczak M, Wiecek A, Funahashi T, Chudek J, Kokot F, Matsuzawa Y. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003;16(1):72-5.
40. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(6):2764-9.
41. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8.
42. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension*. 2007;49(6):1455-61.
43. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H, et al. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42(3):231-4.
44. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(7):3236-40.
45. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):765-9.
46. Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(14):2727-9.
47. Padmalayam I, Suto M. Role of adiponectin in the metabolic syndrome: current perspectives on its modulation as a treatment strategy. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(32):5755-63.

48. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
49. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(5):911-9; quiz 20.
50. Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2005;288(5):H2031-41.
51. Alessi MC, Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome: links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26(10):2200-7.
52. Christou GA, Tselepis AD, Kiortsis DN. The metabolic role of retinol binding protein 4: an update. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2012;44(1):6-14.
53. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436(7049):356-62.
54. Ingelsson E, Sundstrom J, Melhus H, Michaelsson K, Berne C, Vasan RS, et al. Circulating retinol-binding protein 4, cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease in elderly. *Atherosclerosis*. 2009;206(1):239-44.
55. Makino S, Fujiwara M, Suzukawa K, Handa H, Fujie T, Ohtaka Y, et al. Visceral obesity is associated with the metabolic syndrome and elevated plasma retinol binding protein-4 level in obstructive sleep apnea syndrome. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme*. 2009;41(3):221-6.
56. Francisco G, Hernandez C, Simo R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipemia. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;369(1):1-16.
57. Wu JT, Wu LL. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2006;366(1-2):74-80.
58. Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *International journal of obesity*. 2008;32 Suppl 7:S13-8.
59. Reilly MP, Pratico D, Delanty N, DiMinno G, Tremoli E, Rader D, et al. Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(25):2822-8.

60. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F(2)-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free radical biology & medicine*. 2000;28(4):505-13.
61. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *The Journal of clinical investigation*. 1996;97(8):1916-23.
62. Rudich A, Kozlovsky N, Potashnik R, Bashan N. Oxidant stress reduces insulin responsiveness in 3T3-L1 adipocytes. *The American journal of physiology*. 1997;272(5 Pt 1):E935-40.
63. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M, Griending KK. p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II. Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273(24):15022-9.
64. Tsai IJ, Croft KD, Mori TA, Falck JR, Beilin LJ, Puddey IB, et al. 20-HETE and F2-isoprostanes in the metabolic syndrome: the effect of weight reduction. *Free radical biology & medicine*. 2009;46(2):263-70.
65. Straznicky NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Current hypertension reports*. 2008;10(6):440-7.
66. Lambert E, Straznicky N, Schlaich M, Esler M, Dawood T, Hotchkin E, et al. Differing pattern of sympathoexcitation in normal-weight and obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2007;50(5):862-8.
67. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;126(2):159-72.
68. Alvarez GE, Ballard TP, Beske SD, Davy KP. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;287(1):H414-8.
69. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004;110(10):1245-50.
70. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Is prediction of cardiovascular disease and all-cause mortality genuinely driven by the metabolic syndrome, and independently from its component variables? The Dubbo study. *Heart, lung & circulation*. 2011;20(4):214-9.

71. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Archives of internal medicine*. 2010;170(5):478-84.
72. Guembe MJ, Toledo E, Barba J, Martinez-Vila E, Gonzalez-Diego P, Irimia P, et al. Association between metabolic syndrome or its components and asymptomatic cardiovascular disease in the RIVANA-study. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):612-7.
73. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M, American Diabetes A, European Association for the Study of D. 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*. 2005;28(9):2289-304.
74. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2003;108(4):414-9.
75. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
76. Beck AT, Brown G, Epstein N, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety - Psychometric Properties. *J Consult Clin Psych*. 1988;56(6):893-7.
77. Beck AT, Erbaugh J, Ward CH, Mock J, Mendelsohn M. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiat*. 1961;4(6):561-&.
78. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosur Ps*. 1960;23(1):56-62.
79. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ. A Series of Prostaglandin-F₂-Like Compounds Are Produced In vivo in Humans by a Noncyclooxygenase, Free Radical-Catalyzed Mechanism. *P Natl Acad Sci USA*. 1990;87(23):9383-7.
80. Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, et al. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2457-61.
81. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2001;14(2):91-7.

82. Bortolotto LA. [Modifications of structural and functional properties of large arteries in diabetes mellitus]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(2):176-84.
83. Stergiopoulos N, Westerhof BE, Westerhof N. Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am J Physiol-Heart C*. 1999;276(1):H81-H8.
84. Cohn JN, Finkelstein S, Mcveigh G, Morgan D, Lemay L, Robinson J, et al. Noninvasive Pulse-Wave Analysis for the Early Detection of Vascular-Disease. *Hypertension*. 1995;26(3):503-8.
85. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, et al. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis - Aging and arterial compliance. *Hypertension*. 1999;33(6):1392-8.
86. Duprez DA, Kaiser DR, Whitwam W, Finkelstein S, Belalcazar A, Patterson R, et al. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *Am J Hypertens*. 2004;17(8):647-53.
87. Epstein RH, Huffnagle S, Bartkowski RR. Comparative accuracies of a finger blood pressure monitor and an oscillometric blood pressure monitor. *Journal of clinical monitoring*. 1991;7(2):161-7.
88. Costa GB, Horta N, Resende ZF, Souza G, Barreto LM, Correia LH, et al. Body mass index has a good correlation with proatherosclerotic profile in children and adolescents. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2009;93(3):261-7.
89. Katzmarzyk PT, Srinivasan SR, Chen W, Malina RM, Bouchard C, Berenson GS. Body mass index, waist circumference, and clustering of cardiovascular disease risk factors in a biracial sample of children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2):e198-205.
90. Schneider HJ, Glaesmer H, Klotsche J, Bohler S, Lehnert H, Zeiher AM, et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(2):589-94.
91. Flaa A, Aksnes TA, Kjeldsen SE, Eide I, Rostrup M. Increased sympathetic reactivity may predict insulin resistance: an 18-year follow-up study. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(10):1422-7.
92. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(5):386-93.
93. Lambert EA, Lambert GW. Stress and its role in sympathetic nervous system activation in hypertension and the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*. 2011;13(3):244-8.

94. Jamerson KA, Nesbitt SD, Amerena JV, Grant E, Julius S. Angiotensin mediates forearm glucose uptake by hemodynamic rather than direct effects. *Hypertension*. 1996;27(4):854-8.
95. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens*. 1996;9(11):113S-20S.
96. Seravalle G, Mancia G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. 2014;21(2):89-105.
97. Andersson U, Tracey KJ. Neural reflexes in inflammation and immunity. *The Journal of experimental medicine*. 2012;209(6):1057-68.
98. Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, Trevano FQ, Dell'oro R, Mancia G. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. *Current hypertension reports*. 2012;14(4):333-8.
99. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Mancia G. Sympathetic mechanisms, organ damage, and antihypertensive treatment. *Current hypertension reports*. 2011;13(4):303-8.
100. Ravogli A, Trazzi S, Villani A, Mutti E, Cuspidi C, Sampieri L, et al. Early 24-hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parental hypertension. *Hypertension*. 1990;16(5):491-7.
101. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *The New England journal of medicine*. 2006;354(24):2552-63.
102. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
103. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(3):379-84.
104. Lean ME, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *Bmj*. 1995;311(6998):158-61.
105. Shin CY, Yun KE, Park HS. Blood pressure has a greater impact on cardiovascular mortality than other components of metabolic syndrome in Koreans. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):614-9.

106. Young JB, Macdonald IA. Sympathoadrenal activity in human obesity: heterogeneity of findings since 1980. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1992;16(12):959-67.
107. Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation*. 1994;89(6):2634-40.
108. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 1):560-3.
109. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48(7):1359-65.
110. Young CN, Deo SH, Chaudhary K, Thyfault JP, Fadel PJ. Insulin enhances the gain of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity in humans. *The Journal of physiology*. 2010;588(Pt 18):3593-603.
111. Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *The Journal of clinical investigation*. 1980;65(3):717-21.
112. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens*. 1997;10(1):77-83.
113. Curry TB, Hines CN, Barnes JN, Somaraju M, Basu R, Miles JM, et al. Relationship of muscle sympathetic nerve activity to insulin sensitivity. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2014;24(2):77-85.
114. Wirtz PH, Ehlert U, Bartschi C, Redwine LS, von Kanel R. Changes in plasma lipids with psychosocial stress are related to hypertension status and the norepinephrine stress response. *Metabolism: clinical and experimental*. 2009;58(1):30-7.
115. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(5):1930-5.
116. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*. 1988;31(7):415-20.
117. Jamerson KA, Smith SD, Amerena JV, Grant E, Julius S. Vasoconstriction with norepinephrine causes less forearm insulin resistance

than a reflex sympathetic vasoconstriction. *Hypertension*. 1994;23(6 Pt 2):1006-11.

118. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation--mechanisms and therapeutic targets. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2012;32(8):1771-6.

119. Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity research*. 2004;12(2):180-6.

120. Zuliani G, Volpato S, Ble A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with low HDL-C levels in community-dwelling older adults: the InChianti study. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):384-90.

121. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(10):1305-12.

122. Koukkunen H, Penttila K, Kempainen A, Halinen M, Penttila I, Rantanen T, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Annals of medicine*. 2001;33(1):37-47.

123. Lobbess MB, Lutgens E, Heeneman S, Cleutjens KB, Kooi ME, van Engelshoven JM, et al. Is there more than C-reactive protein and fibrinogen? The prognostic value of soluble CD40 ligand, interleukin-6 and oxidized low-density lipoprotein with respect to coronary and cerebral vascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):18-25.

124. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-72.

125. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38(3):399-403.

126. Wessel J, Moratorio G, Rao F, Mahata M, Zhang L, Greene W, et al. C-reactive protein, an 'intermediate phenotype' for inflammation: human twin studies reveal heritability, association with blood pressure and the metabolic syndrome, and the influence of common polymorphism at catecholaminergic/beta-adrenergic pathway loci. *Journal of hypertension*. 2007;25(2):329-43.

127. De Pergola G, Pannacciulli N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *Journal of endocrinological investigation*. 2002;25(10):899-904.

128. Siklar Z, Ocal G, Berberoglu M, Hacıhamdioglu B, Savas Erdeve S, Egin Y, et al. Evaluation of hypercoagulability in obese children with thrombin

generation test and microparticle release: effect of metabolic parameters. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011;17(6):585-9.

129. Santilli F, Vazzana N, Liani R, Guagnano MT, Davi G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2012;13(1):27-42.

130. Rondina MT, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets as cellular effectors of inflammation in vascular diseases. *Circulation research*. 2013;112(11):1506-19.

131. Luo D, Szaba FM, Kummer LW, Plow EF, Mackman N, Gailani D, et al. Protective roles for fibrin, tissue factor, plasminogen activator inhibitor-1, and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, but not factor XI, during defense against the gram-negative bacterium *Yersinia enterocolitica*. *Journal of immunology*. 2011;187(4):1866-76.

132. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, Manukyan D, Pfeiler S, Goosmann C, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nature medicine*. 2010;16(8):887-96.

133. Scott R, Donoghoe M, Watts GF, O'Brien R, Pardy C, Taskinen MR, et al. Impact of metabolic syndrome and its components on cardiovascular disease event rates in 4900 patients with type 2 diabetes assigned to placebo in the FIELD randomised trial. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10:102.

134. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(12):3378-84.

135. Savage B, Saldivar E, Ruggeri ZM. Initiation of platelet adhesion by arrest onto fibrinogen or translocation on von Willebrand factor. *Cell*. 1996;84(2):289-97.

136. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, Evans JC, Sutherland PA, Lipinska I, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation*. 2000;101(3):264-9.

137. Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY, Ascot Steering Committee A-SCOT. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension*. 2002;40(1):61-6.

138. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relation of endothelium, thrombogenesis, and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *The American journal of cardiology*. 1997;80(12):1566-71.

139. Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. *Journal of hypertension*. 1984;2(6):581-7.
140. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 2):112S-22S.
141. Touyz RM, Schiffrin EL. Effects of angiotensin II and endothelin-1 on platelet aggregation and cytosolic pH and free Ca²⁺ concentrations in essential hypertension. *Hypertension*. 1993;22(6):853-62.
142. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(1):72-5.
143. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis*. 2005;180(2):349-54.
144. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Palermo A, et al. Relationship of metabolic syndrome with pulse pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2007;20(2):197-203.
145. Avogaro A, de Kreutzenberg SV. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2005;360(1-2):9-26.
146. Irace C, Cortese C, Fiaschi E, Carallo C, Sesti G, Farinaro E, et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Hypertension*. 2005;45(4):597-601.
147. Su TC, Jeng JS, Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Lee YT. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(10):2265-71.
148. Yan Z, Liang Y, Jiang H, Cai C, Sun B, Qiu C. Metabolic syndrome and subclinical carotid atherosclerosis among chinese elderly people living in a rural community. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12(5):269-76.
149. Garg PK, Biggs ML, Carnethon M, Ix JH, Criqui MH, Britton KA, et al. Metabolic syndrome and risk of incident peripheral artery disease: the cardiovascular health study. *Hypertension*. 2014;63(2):413-9.
150. Lambert E, Sari CI, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, et al. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010;56(3):351-8.
151. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2005;12(5):268-75.

152. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. 1988;12(6):600-10.
153. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(7):706-12.
154. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33(9):1193-9.
155. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
156. Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJ, et al. The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PloS one*. 2010;5(8):e12065.
157. Wofford MR, Anderson DC, Jr., Brown CA, Jones DW, Miller ME, Hall JE. Antihypertensive effect of alpha- and beta-adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14(7 Pt 1):694-8.
158. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65.
159. Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJ, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):490-5.