

SARA RODRIGUES

Avaliação da rigidez arterial e da resistência vascular periférica em pacientes recém-diagnosticados com síndrome metabólica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta

São Paulo
2016

SARA RODRIGUES

Avaliação da rigidez arterial e da resistência vascular periférica em pacientes recém-diagnosticados com síndrome metabólica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Orientadora: Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Sara

Avaliação da rigidez arterial e da resistência vascular periférica em pacientes recém-diagnosticados com síndrome metabólica / Sara Rodrigues. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Ivani Credidio Trombetta.

Descritores: 1.Glicemia 2.Fatores de risco 3.Resistência vascular 4.Rigidez vascular
5.Sistema nervoso simpático 6.Doenças cardiovasculares

USP/FM/DBD-252/16

DEDICATÓRIA

*Dedico essa dissertação à minha família. À minha vovozinha **Alexandrina** (**Alexandra Sanches**), fonte de inspiração e prova de que qualquer momento pode ser a hora certa para mudar tudo. À **Mara**, minha mãe, parceira, conselheira, fonte de incentivo pelo simples fato de ser como ela é. À **Maira**, minha irmãzona, amigona, cientista e a verdadeira culpada dessa dissertação, hehehhe. À **Tayra**, a zinha, amigona e grande questionadora das teses! Também ao meu pai, **Carlos** e avó **Luiz**.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço muitíssimo à minha orientadora, **Profa. Dra. Ivani Credidio Trombetta**, por sua competência e paciência em me conduzir nesse estudo.

Às Dras. **Maria Janieire N.N. Alves e Ana Maria W. Braga**, pelos testes realizados, dúvidas resolvidas, bom humor e risadas garantidas.

Agradeço ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão**, diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular, que viabilizou a estrutura necessária para realização de grande parte dos exames.

Ao Prof. Dr. **Luiz Aparecido Botolotto**, diretor da Unidade de Hipertensão, que viabilizou a estrutura necessária para realização outra parte dos exames e nos auxiliou com sua expertise.

Agradeço à Dra. **Valéria Costa Hong**, pelos exames e prontidão para resolver qualquer tipo de dúvida, fundamental e muito competente!

À **Ana Paula Paccanaro** e todo o pessoal do laboratório de análises clínicas pelas análises, discussões e cafés.

Aos amigos mais maravilhosos do mundo, **Adriana Sarmento, Ana Sayegh, Akothirene Cristhina, Felipe Cepêda, Igor Lucas**. Vocês são os “ $P < 0,05$ ” mais importantes que eu encontrei nesses anos do mestrado. Vocês sabem exatamente como *play hard, work hard!*

Às amigas nada menos maravilhosas **Maíra Luiz, Maitê Rezende, Tessália Tau e Wanessa Ribeiro** que fazem parte da minha vida, formação pessoal e profissional.

Às amigas queridas **Camila Teixeira** e Dra. **Tatu**.

E todas as amigas que tanto me apoiaram nessa época, **Fernanda Lobo, Beatriz Marchese, Valéria Delgado, Bernadete Silva e Cristiano Collyer**.

Ao grupo SMet: **Akothirene Dutra**, mestre **Felipe Cepêda** e **Jefferson Cabral**
por todo o trabalho realizado.

Aos “peixinhos” do aquário: **Camila P. Jordão**, **Thaís S. Nobre**, **Marcelo Rodrigues**, **Ligia Correa**, **Raphaela Groehs**, **Edgar Dias**, **Luciene Azevedo**,
Patrícia Trevizan, **Larissa Santos**, **Denise Lobo**, **Bruna Peovezani**, **Kelly Correia**,
Francis Ribeiro, **Rafael Armani**, **Thúlio Ramos**, **Dra. Patrícia Oliveira**,
Daniela Agostinho, **Wanda Rafaela**, **Allan Sales**, **Guilherme Fonseca**, **Thiago Goya**,
Renan Guerra, **Rosyvaldo Silva**, **Glauce Sanches**, **Clevia Passos**,
Tassia Rodrigues.

Agradeço o carinho e participação das “meninas” da recepção: **Monica Marques**,
Sandra Sino, **Fabiana Guimarães**, **Mari Santos** e **Rosângela Aureliano**.

À **Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon** pela ajuda sempre pontual e
fundamental.

Agradeço também ao pessoal da secretaria da pós-graduação em
Fisiopatologia **Igor Tolgyesi** e **Vanda Mariscalpela** assistência ao longo do
mestrado.

A todos os **aprimorandos, estagiários e professores de educação física**,
que passaram pela da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia
do Exercício do InCor, pela dedicação durante o período de treinamento físico dos
pacientes.

Ao **Claudio Canutto**, pelo trabalho, disponibilidade para tudo 24h/dia e
simpatia!

Agradeço às secretárias da Comissão Científica do InCor, **Elaine e Fabiana**.
Obrigada por toda a ajuda com o projeto.

*À **Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pela bolsa de estudo # 2013/15323-0 durante esses anos de mestrado e pelo apoio financeiro ao projeto de pesquisa (projeto nºFAPESP# 2011/17533-6).*

*À **Fundação Zerbini**, pelo apoio financeiro à pesquisa.*

*À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP)** e ao **Instituto do Coração (InCor)**, pela excelência nos projetos em que estão envolvidos.*

E por último, a razão desse estudo, agradeço aos voluntários que participaram deste estudo.

“Insanidade é continuar fazendo sempre a mesma coisa e esperar resultados diferentes.”

Albert Einstein

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta 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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
1. INTRODUÇÃO	26
1.1. Metabolismo da glicose	29
1.2. Rigidez arterial e Resistência vascular periférica	31
1.3. Sistema nervoso simpático	41
2. OBJETIVOS	44
2.1. Objetivo Geral	45
2.2. Objetivos Específicos	45
3. MÉTODOS	46
3.1. Amostra.....	47
3.1.1. Critérios de Inclusão.....	47
3.1.2. Critérios de Exclusão.	47
3.1.3. Diagnóstico da SMet.	48
3.1.4. Planejamento Experimental.....	48
3.2. Procedimentos.....	48
3.2.1. Avaliação Antropométrica.	48
3.2.2. Circunferência Abdominal.	49
3.2.3. Exames Laboratoriais.....	49
3.2.4. Função endotelial.	49
3.2.5. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM).....	50
3.2.6. Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular.	51
3.2.7. Medida da rigidez arterial.	52
3.2.8. Análise da artéria carótida.....	53
3.3. Análise estatística.	54
4. RESULTADOS	55
4.1. Caracterização da amostra	56
4.1.1. Características físicas e fatores de risco da SMet	57
4.1.2. Características do metabolismo da glicose.....	58
4.2. Avaliação da estrutura e função vascular e controle autonômico.....	59
5. DISCUSSÃO	68

5.1. Limitações do estudo	74
6. CONCLUSÃO	75
7. ANEXOS	77
8. REFERÊNCIAS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ADMA = dimetilarginina assimétrica
AGEs = produtos finais de glicação avançada
Angiotensina II = angiotensina II
ANOVA = análise de variância
ANS = atividade nervosa simpática
ANSM = atividade nervosa simpática muscular
ASC GLI = área total sob a curva de glicose
ASC INS = área total sob a curva de insulina
AT1 = receptor de angiotensina tipo 1
AT2 = receptor de angiotensina tipo 2
ATP = adenosina trifosfato
CA = circunferência abdominal
 Ca^{2+} = íon cálcio
CO₂ = gás carbônico
COX = enzima glicooxigenase
CS = controle saudável
CVA = condutância vascular do antebraço
D = distância
DAG = diacilglicerol
DM-2 = diabetes mellitus tipo 2
EDHF = fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EGIR = *European Group for the Study of Insulin Resistance*
EIM = espessura íntima média
e-NOS = Enzima óxido nítrico-sintase
EP = erro padrão
ET = endotelina
ES = Espírito Santo
ESC = *European Society of Cardiology*
ESH = *European Society of Hypertension*
FC = frequência cardíaca
FSM = fluxo sanguíneo muscular

GLI = glicemia de jejum

GMPc, monofosfato cíclico de guanosina

H₂O₂ = peróxido de hidrogênio

HDL-c = *high density lipoprotein- cholesterol*

HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance*

IC = intervalo de confiança

IDF = *International Diabetes Federation*

IMC = índice de massa corporal

INS = insulina

IP₃ = inositol trifosfato

K⁺ = potássio

LDL-c = *low density lipoprotein- cholesterol*

MAP quinases = proteínas quinases ativadas por mitógenos

MAPK = proteína quinase ativada por mitogênese

NA⁺ = sódio

NADPH = fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida

NCEP–ATPIII = *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report*

NO = óxido nítrico

O₂ = oxigênio

O₂⁻ = ânion superóxido,

ONOO⁻ = peroxinitrito

P = pressão

PAD = pressão arterial diastólica

PAS = pressão arterial sistólica

PGH₂ = prostaglandina H₂

PGI₂ = prostaciclina

PI3K = fosfoinositídeo 3- quinase

PIP₂ = fosfatidilinositol bifosfato

PKC = proteína quinase C

PLC = fosfolipase C

PO₂ = pressão parcial de oxigênio

RI = resistência à insulina

ROS = espécies reativas de oxigênio

RVP = resistência vascular periférica

SBD = Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes

SMet = síndrome metabólica

SMet+GLI = síndrome metabólica com glicemia de jejum alterada

SMet-GLI = síndrome metabólica sem alteração na glicemia de jejum

SP = São Paulo

T = tempo

TG = triglicérides

TOTG = teste oral de tolerância à glicose

TXA₂ = tromboxano A₂

V = velocidade

VOP = velocidade de onda de pulso

WHO = *World Health Organization*

X² = Qui-quadrado

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ = delta

\uparrow = aumento

\downarrow = diminuição

% = porcentagem

\geq = maior ou igual

\pm = mais ou menos

$<$ = menor

\leq = menor ou igual

β = beta

cm = centímetros

dL = decilitro

g = gramas

kg = quilograma

m = metro

m² = metros quadrados

mg = miligrama

ml = mililitros

min = minutos

mm = milímetros

mM = micromolar

mmHg = milímetros de mercúrio

nmol = nanomole

s = segundos

μ U = micro unidade

u = unidades arbitrárias

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Complacência arterial representada pela relação entre variação de volume e pressão	32
Figura 2 - Estímulo e formação do óxido nítrico para vasodilatação.....	36
Figura 3 - ADMA: inibidor da e-NOS e da vasodilatação	37
Figura 4 - Microneurografia. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	50
Figura 5 - Pletismografia de oclusão venosa, técnica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo muscular	51
Figura 6 - Fluxo sanguíneo representado na tela do pletismógrafo.....	52
Figura 7 - Velocidade de onda de pulso, aquisição e cálculo para análise da rigidez arterial.....	53
Figura 8 - Imagem das ondas de pulso para obtenção da velocidade de onda de pulso.....	53
Figura 9 – Fluxograma.	56
Figura 10 - Comparação da resistência vascular periférica (RVP) entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS).	59
Figura 11 - Comparação do diâmetro da carótida nos entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS).....	60
Figura 12 - Representação das medianas (intervalo interquartil) dos valores de velocidade de onda de pulso nos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS.....	61
Figura 13 - Comparação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS).	62

Figura 14 - Associação entre o índice HOMA-IR e a velocidade de onda de pulso (VOP).	63
Figura 15 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e diâmetro da carótida.....	66
Figura 16 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a resistência vascular periférica (RVP)..	67
Figura 17 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a velocidade de onda de pulso (VOP).	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e dados dos critérios diagnósticos dos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS	57
Tabela 2 - Avaliação da glicemia e insulinemia nos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS	58
Tabela 3 - Avaliação vascular e autonômica dos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS.....	60
Tabela 4 - Sumário das correlações entre ANSM, VOP, RVP e HOMA-IR	63
Tabela 5 - Correlação linear univariada entre os fatores de risco da SMet e VOP	64
Tabela 6 - Regressão linear multivariada entre os fatores de risco da SMet e VOP	64
Tabela 7 - Regressão linear multivariada entre idade, fatores de risco da SMet e VOP	65
Tabela 8 - Correlação linear univariada entre os fatores de risco da SMet e ANSM.....	65
Tabela 9 - Regressão linear multivariada dos fatores de risco da SMet com a ANSM.....	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Valores da glicose plasmática para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré clínicos.....	30
Quadro 2 - Valores de HOMA-IR e IMC para a resistência à insulina	31
Quadro 3 - Substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras do endotélio vascular.....	35
Quadro 4 - Componentes de controle local e neural determinantes do grau de vasodilatação/ vasoconstrição arterial	41

LISTA DE ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	78
---	-----------

RESUMO

Rodrigues S. *Avaliação da rigidez arterial e da resistência vascular periférica em pacientes recém-diagnosticados com síndrome metabólica* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

Além das alterações autonômicas, a síndrome metabólica (SMet) causa disfunção vascular relacionada a eventos cardiovasculares e morte. Considerando que a resistência à insulina é associada à hiperativação simpática, testamos a hipótese de que a presença da glicemia de jejum alterada (GLI) é a principal causa das alterações estruturais e funcionais em grandes e pequenos vasos, via aumento do tônus simpático nesses pacientes. Foram avaliados pacientes com SMet recém diagnosticados (ATP-III) e não medicados, divididos em: glicemia de jejum alterada $\geq 100\text{mg/dL}$ (SMet+GLI, $n=35$; 50 ± 1 anos) e glicemia normal $< 100\text{mg/dL}$ (SMet-GLI, $n=24$, 46 ± 1). Um grupo de indivíduos saudáveis foi estudado como controle (CS, $n=17$, 50 ± 1 anos). Foram medidas rigidez arterial (velocidade de onda de pulso, VOP), atividade nervosa simpática muscular (ANSM, microneurografia) fluxo sanguíneo muscular (FSM, pletismografia), pressão arterial média (PAM, oscilométrico), resistência vascular periférica ($RVP=PAM/FSM$) e dimetilarginina assimétrica (ADMA). SMet+GLI apresentou maior VOP que SMet-GLI e CS ($8,0[7,2-8,6]$, $7,3[6,9-7,9]$ e $6,9[6,6-7,2]\text{m/s}$, respectivamente, $P=0,001$), não havendo diferença entre SMet-GLI e CS. Além disso, SMet+GLI foi similar ao SMet-GLI mas teve maior RVP que CS ($P=0,008$), não havendo diferença entre SMet-GLI e CS. Adicionalmente, SMet+GLI teve maior ANSM que SMet-GLI e CS; enquanto SMet-GLI teve maior ANSM que CS (31 ± 1 ; 26 ± 1 ; 19 ± 1 disparos /min, $P<0,001$). ADMA foi similar entre os grupos ($0,62 [0,56-0,71]$, $0,67 [0,59-0,92]$ e $0,60 [0,54-1,43]$ $\mu\text{mol/L}$). Dentre os fatores de risco da SMet, GLI foi preditor do aumento da ANSM. ANSM foi associada à VOP ($R=0,39$; $P=0,002$) e à RVP ($R=0,30$, $P=0,034$). Em conclusão, a hiperativação simpática, que está aumentada na presença da glicemia alterada, é o mecanismo básico que pode explicar, pelo menos em parte, o aumento na VOP e na RVP.

GLI parece ser o principal fator de risco no prejuízo da função e estrutura vascular nos pacientes com SMet.

Descritores: Glicemia, fatores de risco, resistência vascular, rigidez vascular, sistema nervoso simpático, doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Rodrigues S. *Arterial stiffness and peripheral vascular resistance in newly diagnosed metabolic syndrome patients* [Dissertação]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Besides autonomic alterations, metabolic syndrome (MetS) causes vascular dysfunction related to cardiovascular events and death. Since insulin resistance is associated with sympathetic hyperactivation, we tested the hypothesis that the presence of impaired fasting glucose (IFG) is the main cause of structural and functional changes of large and small vessels via elevated sympathetic tonus in these patients. We evaluated never treated, newly diagnosed MetS (ATP-III) patients divided into: impaired fasting glucose ≥ 100 mg/dL (MetS+IFG, n=35; 50 ± 1 y) and normal fasting glucose < 100 mg/dL (MetS-IFG, n=24, 46 ± 1 y). A healthy control group was also studied (C, n=17, 50 ± 1 y). We measured the arterial stiffness (pulse wave velocity, PWV), muscle sympathetic nerve activity (MSNA, microneurography), forearm blood flow (FBF, plethysmography), mean blood pressure (MBP, oscillometric), peripheral vascular resistance (PVR=MBP/FBF) and asymmetric dimethylarginine (ADMA). MetS+IFG had higher PWV than MetS-IFG and C ($8.0[7.2-8.6]$, $7.3[6.9-7.9]$ and $6.9[6.6-7.2]$ m/s, respectively, $P=0.001$), whereas SMet-GLI was similar to CS. Moreover, MetS+IFG was similar to MetS-IFG, but had higher PVR than C ($P=0.008$) and SMet-GLI was similar to CS. In addition, MetS+IFG had higher MSNA than MetS-IFG and C; whereas MetS-IFG had higher MSNA than C (31 ± 1 ; 26 ± 1 ; 19 ± 1 bursts/min, $P<0.001$). ADMA were similar among groups ($0.62 [0.56-0.71]$ vs $0.67 [0.59-0.92]$ and $0.60 [0.54-1.43]$ $\mu\text{mol/L}$). Among MetS risk factors, IFG was predictor of increased MSNA. Further, MSNA was associated with PWV ($R=0.39$; $P=0.002$) and PVR ($R=0.30$, $P=0.034$). In conclusion, sympathetic hyperactivation, which is enhanced in the presence of high blood glucose, is the basic mechanism that could explain, at least in part, the increase in PWV and PVR. IFG appears to be the main risk factor in the vascular function and structure damage in MetS patients.

Descriptors: blood glucose, risk factors, vascular resistance, vascular stiffness, sympathetic nervous system, cardiovascular diseases.

1.INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet) eleva consideravelmente a morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (1, 2), e caracteriza-se pela sobreposição de fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, hipertensão arterial, resistência à insulina (RI) e obesidade visceral (3).

Levantamentos nos Estados Unidos têm evidenciado que a prevalência da SMet é alta e crescente. Pesquisas indicam que em 1990 a população maior de 20 anos com SMet era de 28%, chegando a 34% em 2006(4-6). Na população idosa a prevalência é ainda maior, chegando a 50% entre 2011 e 2012 (7).

No Brasil, estudos populacionais realizados em determinadas regiões vêm demonstrando a mesma realidade alarmante. Na população de Vitória – ES (8) e São José do Rio Preto-SP (9) a prevalência em adultos era de aproximadamente 30% em 2007. Adicionalmente, nas cidades citadas e também em Santa Catarina, 51% dos idosos foram identificados com SMet (10).

De forma independente, os fatores de risco da SMet promovem alterações no sistema vascular(11-14), e estão associados a mudanças autonômicas que aumentam o risco de eventos cardiovasculares e morte(15). Essa associação estabelece um ciclo vicioso no qual a SMet é causa e consequência do prejuízo vascular e autonômico (16). Julius et al.(17) e Masuo et al.(18, 19) defendem que o aumento na atividade nervosa simpática (ANS) leva à RI e obesidade, já outros autores, como Landsberg et al.(20), Reaven (21) e Grundy (22) apontam para o aumento da ANS como consequência da obesidade ou da RI.

A evidência da associação da RI com diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares deu origem ao conceito da SMet no final do século XX, pelo professor e pesquisador Gerald Reaven. Dentre os fatores de risco, a RI foi identificada como uma desordem metabólica associada não somente a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2), mas também contribuinte para o desenvolvimento de outras doenças cardiovasculares.

Atualmente o diagnóstico da SMet continua sendo associado à presença da RI. A definição da SMet pelas sociedades internacionais *World Health Organization* (WHO) e *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) requer a presença da RI (identificada pelo *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* - HOMA-IR) ou alto risco para a RI. Além disso, definições de SMet como a do *The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment*

Panel III report (NCEP -ATPIII) e da *International Diabetes Federation- (IDF)* incluem o alto risco para a RI que pode ser medido por diferentes análises, as quais envolvem nível de glicemia, insulinemia, ou índices relacionados à medida de obesidade, como o índice de massa corporal (IMC), ou circunferência abdominal.

Dentre as definições da SMet, a mais utilizada é a do NCEP -ATPIII, na qual a RI ou o risco para RI pode ser inferido em pacientes com glicemia de jejum alterada (≥ 100 mg/dL).

A RI foi relevante na conceituação da SMet e, mesmo isoladamente, é um fator de risco extremamente envolvido no ciclo de causa e consequência do prejuízo vascular e autonômico.

Esse fator de risco tem se mostrado preditor de doença e evento cardiovascular. Indivíduos com RI têm maior risco de desenvolver diabetes. Há evidências de que pacientes diabéticos apresentam aortas mais rígidas que controles não diabéticos de mesmo sexo e idade (11, 23). Bruno et al. (24) demonstraram correlação negativa entre a dilatação fluxo-mediada e a medida da velocidade de onda de pulso (VOP) em pacientes diabéticos e hipertensos, elencando o DM-2 como um fator de piora do enrijecimento arterial (24). Porém, no mesmo estudo, essa relação não foi estabelecida em indivíduos com SMet. Além do risco aumentado para a diabetes, a RI leva à hiperinsulinemia, que por sua vez, pode aumentar a proliferação das células do músculo liso arterial (25). Na RI, a via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAP quinases), que atua no estímulo de proliferação e diferenciação celular, pode estar aumentada contribuindo com o aumento da inflamação e com o processo aterosclerótico (26, 27). Além disso, a vasodilatação em resposta à biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), estimulada pela insulina em condições fisiológicas, está comprometida pela diminuição da sinalização da fosfoinositídeo 3- quinase (PI3K)(28).

A regulação da insulina depende da participação do sistema nervoso central. Em condições fisiológicas, como após as refeições, o aumento da glicemia estimula a secreção de insulina pelas células β -pancreáticas via sistema nervoso autônomo parassimpático. Contudo, em situações de RI e hiperinsulinemia há aumento na atividade nervosa simpática muscular (ANSM), provavelmente devido à diminuição do efeito inibitório no neuropeptídeo Y (29). Esse aumento na ANS

diminui o fluxo sanguíneo muscular, que acarreta em diminuição da captação de glicose pelo músculo esquelético, aumentando a resistência à insulina (30).

Neste contexto, o presente estudo teve por objetivo elucidar se, mesmo na ausência da diabetes, pacientes recém diagnosticados com SMet com glicemia de jejum alterada, apresentam alterações estruturais e funcionais em grandes e pequenos vasos, e se o tônus simpático estaria envolvido na disfunção vascular desses pacientes.

1.1. Metabolismo da glicose

De forma ampla, a resistência à insulina (RI) pode ser definida como resposta insulínica subnormal, mesmo em situação de concentrações normais de insulina. Na prática clínica, para a determinação da RI, a relação de glicose e insulina deve ser estabelecida, de forma que, uma dada concentração de insulina está associada a uma resposta subnormal de glicose(31). Essa resposta subnormal seria gerada por uma perturbação das vias de sinalização mediadas pela insulina(31). Se a célula β -pancreática aumenta sua função a ponto de produzir insulina suficiente para compensar a RI, tem-se uma tolerância normal à glicose, no entanto, quando a RI aumenta além da capacidade funcional e adaptativa das células β , inicia-se o processo de deterioração da tolerância à glicose, podendo desencadear o DM-2. Para a identificação dessa deficiência no metabolismo da glicose, estipularam-se valores de glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL para tolerância à glicose diminuída e risco aumentado de desenvolver diabetes (32).

Na clínica médica a ferramenta utilizada para o estudo do metabolismo da glicose, diagnóstico de DM e seus estágios pré clínicos é a análise dos valores da glicose plasmática (**Quando 1**) de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD 2014-2015)(31).

Quadro 1 - Valores de glicose plasmática para diagnóstico de diabetes mellitus e seus estágios pré-clínicos.

Categoria	Jejum (≥ 8 horas)	2 horas após 75 g de glicose	Casual (desconsidera a última refeição)
Glicemia normal (mg/dL)	< 100	<140	
Tolerância à glicose diminuída (mg/dL)	≥100 a < 126	≥ 140 a < 200	
Diabetes Mellitus (mg/dL)	≥ 126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)

Fonte: Diretrizes SDB, 2015.

Pode-se realizar a medida da tolerância à glicose através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG). O TOTG é um teste simples que estimula a disponibilidade de glicose e a secreção de insulina. No entanto é diferente de se medir a resistência à insulina, pois conta apenas com a secreção endógena de insulina(33). A sensibilidade/ resistência à insulina por sua vez, é estimada pela relação entre glicemia e insulinemia. A medida direta da ação da insulina exógena considerada “padrão-ouro” é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico. No entanto, devido às dificuldades encontradas para essas medidas, na prática clínica um dos marcadores mais utilizados é o HOMA-IR, pois para o cálculo do HOMA-IR são necessárias apenas as medidas da glicemia e insulinemia de jejum:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{insulina} \times \text{glicemia} \times 0,05551) / 22,5$$

(Sendo insulina em microunidades/mililitro e glicose em miligramas/decilitro)

No Brasil, estudos sugerem o ponto de corte para a resistência à insulina no HOMA-IR no valor de 2,7(34, 35), contudo são necessários novos estudos para a confirmação desse valor.

A hiperglicemia encontrada em pacientes com SMet pode ser oriunda da obesidade, pois o acúmulo de gordura no fígado diminui a capacidade do fígado de metabolizar a glicose(31). A hiperglicemia decorrente desse processo tem

efeitos de glicotoxicidade, o que interfere na ação da insulina no músculo esquelético, aumenta o estresse oxidativo no pâncreas, e assim, reduz a secreção de insulina. Além disso, desequilibra o ciclo apoptose-regeneração da célula β , o que leva à perda de massa muscular (36, 37).

Devido à importância da obesidade no desenvolvimento da RI, o estudo de Stern et al(38) definiu valores para RI na associação do HOMA-IR e IMC (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Valores de HOMA-IR e IMC para a resistência à insulina

HOMA-IR > 4,65;
ou IMC > 28,9 kg/m ² ;
ou HOMA-IR > 3,60 e IMC > 27,5 kg/m ²

Fonte: Diretrizes SDB, 2015.

A RI está associada a mudanças no tônus das células lisas musculares, disfunção endotelial e aumento dos produtos finais da glicação avançada(11, 31). Já foi demonstrado que indivíduos diabéticos possuem VOP aumentada (39). Além disso, distúrbios no metabolismo da glicose, mesmo em estágios iniciais de RI, prejudicam a função vascular (40). Jahn et al. (41) demonstraram em pacientes com SMet, o efeito agudo do metabolismo da glicose na alteração da função vascular uma vez que uma alta carga de glicose diminui a função endotelial e aumenta a VOP. Além disso, a redução da dilatação mediada pelo fluxo parece ser proporcional ao aumento dos níveis de glicose plasmático (42). Em pacientes diabéticos (43) assim como em hipertensos (44) a RI também está associada à dimetilarginina assimétrica (ADMA), um dos responsáveis pela disfunção vascular, por inibir a enzima NO-sintase (e-NOS).

1.2. Rigidez arterial e Resistência vascular periférica

A VOP é a medida padrão-ouro para a rigidez arterial, e a *European Society of Hypertension (ESH)/European Society of Cardiology (ESC)* a reconhecem para

o diagnóstico e estratificação de risco cardiovascular, podendo ser adicionada aos fatores de risco mais tradicionais(45, 46). As alterações vasculares associadas aos fatores de risco da SMet vão desde aspectos estruturais, como o aumento da espessura da camada íntima média, quanto funcionais, como a diminuição da complacência arterial(11). A complacência arterial é a capacidade de distensão das artérias em resposta às diferenças de pressão intravascular(47). Ela é representada pela inclinação da curva que relaciona variação de volume e de pressão no interior do vaso (**Figura 1**).

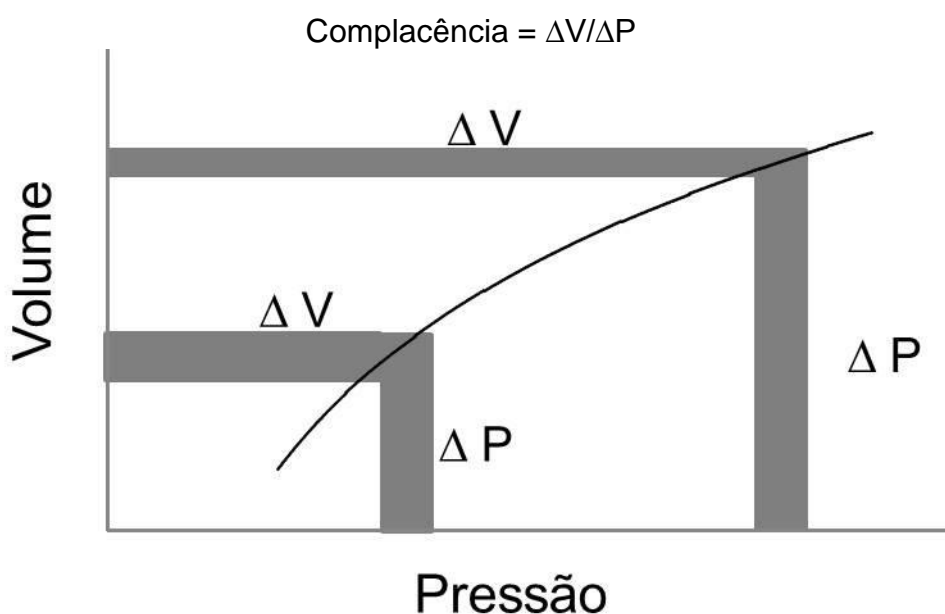


Figura 1 - Complacência arterial representada pela relação entre variação de volume e pressão-[Adaptado de Aires MM(48)]

As alterações na complacência de um vaso podem ser decorrentes de variações nas propriedades elásticas de suas paredes, ou consequência das mudanças no volume e na pressão de enchimento do vaso. Referente à função, o aumento da rigidez ocorre pela alteração dos mecanismos de regulação normal das células endoteliais, resultando em alterações funcionais (vaso reatividade) e também morfológicas (remodelamento da parede arterial), quando o endotélio apresenta prejuízo no seu papel protetor. Além disso, ocorre o aumento de algumas substâncias que causam vasoconstrição, como endotelina-1, tromboxano A_2 , prostaglandina H_2 e espécies reativas de oxigênio. Em geral, a propriedade elástica das grandes artérias (ou artérias elásticas) varia

proporcionalmente à pressão sanguínea, e pode ser medida através da VOP. Essas artérias possuem maior proporção de fibras de elastina em relação às de colágeno, e menor proporção de músculo liso em relação às artérias musculares e de resistência na composição de suas paredes. O aumento da rigidez também pode ser decorrente de alterações na relação colágeno/elastina na parede arterial.

Pacientes que apresentam alterações metabólicas demonstram prejuízo nos vasos centrais (11, 20). Ainda que o índice de massa corporal (IMC) não seja preditor de prejuízo na VOP (49), a obesidade central e a inflamação decorrente dela foram identificadas como fortes preditores de VOP arterial em ambos os sexos (50, 51). Especificamente, Johansen et al.(50) , em estudo prospectivo com indivíduos de meia idade, encontraram a frequência cardíaca (FC) em homens e adiponectina e triglicérides (TG) em mulheres mais fortemente associadas à VOP arterial, sugerindo que a prevenção dessas alterações pode ser uma estratégia para a prevenção da rigidez arterial(50). Adicionalmente, em adultos jovens saudáveis, o ganho de peso se mostrou associado ao aumento da rigidez arterial central (52, 53). E ainda, em pacientes diabéticos e hipertensos a rigidez arterial tem valor preditivo para eventos cardiovasculares (46, 54, 55).

Existe um ciclo vicioso na relação entre pressão arterial e VOP. Alterações na pressão arterial aumentam a VOP, ao mesmo tempo, VOP aumentada eleva a pressão arterial (56). Além disso, a sobreposição dos fatores de risco, como ocorre na SMet, amplifica a VOP, além de aumentar espessura da camada íntima média da carótida (12, 57).

A disfunção vascular de artérias periféricas pode acelerar a propagação da onda de pulso, aumentando dessa forma a rigidez arterial(58). A disfunção vascular periférica pode ser decorrente de diferentes fatores de controle local e neural envolvidos na regulação do fluxo sanguíneo muscular, os quais determinam o grau de vasodilatação/ vasoconstrição arterial (**Quadro 3**) podendo levar ao aumento da resistência vascular periférica (RVP). A RVP é a oposição imposta ao fluxo sanguíneo pelos vasos, determinada pela relação entre fluxo sanguíneo e pressão arterial.

Dentre os fatores de controle local estão o fator miogênico, fatores metabólicos ou químicos (tensão de O₂ ou de CO₂, concentração extracelular de

K⁺, osmolaridade local, adenosina e nucleotídeos de adenina), o endotélio vascular, fatores de ação parácrina (histamina, serotonina e bradicinina) e a temperatura(48).

O fator miogênico decorre do aumento da pressão de perfusão, a qual induz aumento na tensão da parede vascular e assim, determina a contração transitória no vaso. Por outro lado, quedas na pressão de perfusão reduzem a tensão da parede e assim promovem vasodilatação. Essa resposta vascular às alterações de pressão ocorre, pois a distensão da parede vascular determina a abertura dos canais não seletivos para cátions nas membranas das células do músculo liso vascular. A entrada de cálcio e sódio dispara o processo de contração da musculatura vascular. Esse mecanismo é bastante presente nas artérias de resistência, as quais têm maior porcentagem de músculo liso em sua constituição. Alguns estudos demonstram aumento do tônus miogênico em diabéticos (59) e na SMet (60).

Os fatores metabólicos ou químicos estão aumentados quando o metabolismo tecidual aumenta (hiperemia) e a resistência local diminui, aumentando o fluxo sanguíneo. Essa vasodilatação arteriolar ocorre pelo acúmulo de produtos derivados do metabolismo ou queda da concentração de nutrientes essenciais. A glicose pode participar desse processo, principalmente quando o músculo esquelético entra em atividade. Nessa situação ocorre maior produção de adenosina trifosfato (ATP), o que estimula, por exemplo, maior formação de adenosina. Quando o indivíduo está em repouso, o tônus vascular está elevado devido a contração parcial da musculatura lisa dos vasos pré capilares (48).

O endotélio vascular é um órgão endócrino capaz de modular a coagulação sanguínea, a motricidade, o crescimento e a proliferação vascular. Essa modulação é possível, pois o endotélio sintetiza e libera substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras do endotélio vascular.

Vasodilatadores	Vasoconstritores
<p>NO: liberado quando há aumento da tensão de cisalhamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diminui níveis intracelulares de Ca^{2+} (através do GMPc); -Diminui Ca^{2+} na membrana do músculo liso vascular (através da diminuição da probabilidade de abertura dos canais para Ca^{2+}); - Diminui a afinidade das proteínas contráteis pelo cálcio; -Induz hiperpolarização pela abertura de canais para K^+ sensíveis a Ca^{2+} pela ativação da $Na^+/K^+ATPase$ 	<p>Prostaglandinas: TXA_2 e PGH_2, liberadas pela noradrenalina, serotonina, histamina, trombina e hipóxia. Promovem contração e agregação plaquetária.</p> <p>Diabetes e hipertensão potencializam a ação dos prostanóides.</p>
<p>Prostaciclina-PGI_2: produto da clivagem do ácido araquidônico, hiperpolariza a membrana abrindo canais de K^+ sensíveis a AMPc.</p>	<p>Endotelina-ET: liberada por estímulo de tensão de cisalhamento, hipóxia, angioll e ROS. Contração lenta e sustentada</p>
<p>EDHF: abre canais para potássio e ativa a $Na^+/K^+ATPase$.</p>	<p>Angiotensina II: induz crescimento e proliferação celular. Ligada aos receptores AT_1 promovem contração e proliferação celular, síntese de endotelina, ativa a NADP H oxidase, libera noradrenalina e bradicinina.</p>
	<p>ROS: induzidas pela endotelina, angioll, TXA_2 e PHG_2. Participam do processo de defesa imunológica.</p> <p>Diminui a bioisponibilidade do NO.</p>

NO, óxido nítrico; óxido nítrico sintetase; Ca^{2+} , cálcio; GMPc, monofosfato cíclico de guanosina; K^+ , potássio; Na^+ , sódio; ATPase, adenosinatrifosdatase; PGI_2 , prostaciclina; AMP, adenosina monofostato; EDHF, fator hiperpolarizante derivado do endotélio; TXA_2 , tromboxano A_2 ; PGH_2 , prostaglandina H_2 ; ET, endotelina; Angioll, angiotensina II; ROS, espécies reativas de oxigênio; AT_1 , receptor de angiotensina do tipo 1; NADPH, fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida. Elaboração própria baseada em texto (48).

O óxido nítrico (NO) é o principal fator vasodilatador. Sua liberação é mediada por receptores de acetilcolina, bradicinina, serotonina, adenosina difosfato, e principalmente por estímulo mecânico decorrente do aumento na tensão de cisalhamento na parede das células endoteliais, que por sua vez, decorre do aumento do fluxo sanguíneo. O aumento da tensão aumenta a probabilidade de abertura dos canais de cálcio, o influxo de cálcio e consequente aumento na concentração de cálcio nas células endoteliais. Com a concentração de cálcio aumentada, a enzima sintase de óxido nítrico (e-NOS) é ativada. A e-NOS é responsável pela clivagem do aminoácido L-arginina em L-citrulina e NO (**Figura 2**). Há estímulos que inibem a expressão da e-NOS, como as citocinas inflamatórias e a dimetilarginina assimétrica (ADMA), prejudicando a vasodilatação (**Figura 3**).

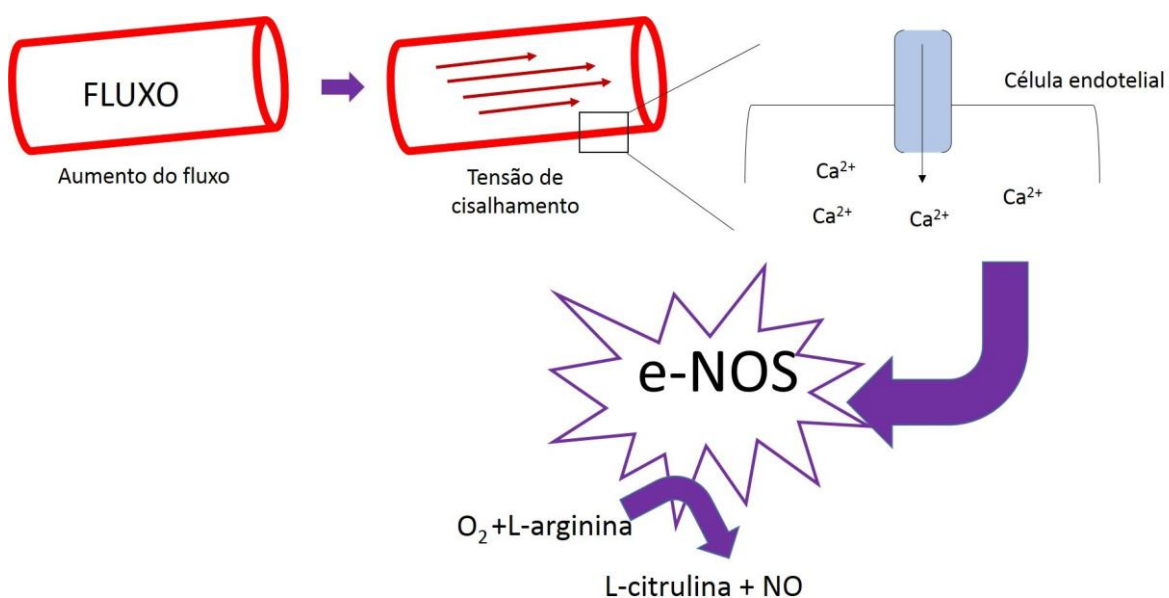


Figura 2 - Estímulo e formação do óxido nítrico para vasodilatação. ADMA, dimetilarginina assimétrica; Ca^{2+} , cálcio; e-NOS, enzima sintase de óxido nítrico; O_2 , oxigênio; NO, óxido nítrico. Elaboração própria baseada em texto (48).

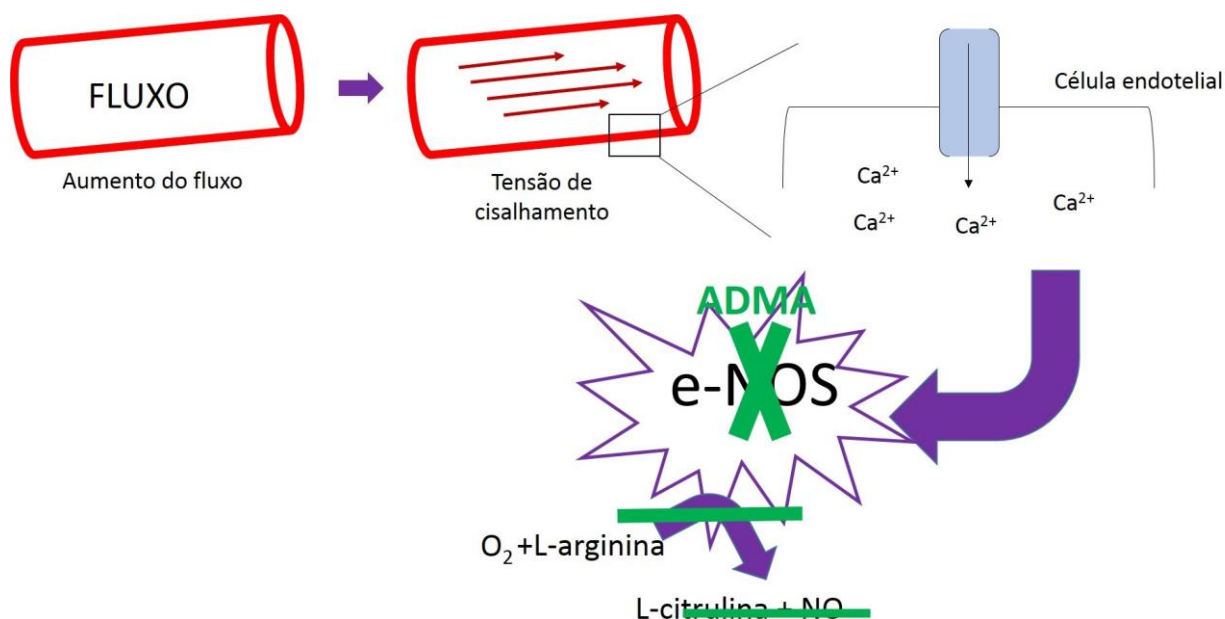


Figura 3 - ADMA: inibidor da e-NOS e da vasodilatação. ADMA, dimetilarginina assimétrica; Ca²⁺, cálcio; e-NOS, enzima sintase de óxido nítrico; O₂, oxigênio; NO, óxido nítrico. Elaboração própria baseada em texto (48).

Outro fator vasodilatador liberado pelo endotélio é a prostaciclina (PGI₂). A PGI₂ é derivada da clivagem do ácido araquidônico por ação da enzima glicooxigenase (COX). Aparentemente, a ação vasodilatadora da PGI₂ é inferior à do NO em artérias de condução e proporcional a ação do NO e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) nas artérias de resistência(61). Além disso, ela tem grande ação antiagregante plaquetária (48).

Ainda dentre os fatores vasodilatadores, o endotélio produz o EDHF. Esse fator parece ser produzido em artérias específicas. Uma das formas de hiperpolarização ocorre em decorrência do aumento da probabilidade de abertura de canais para potássio e/ ou ativação da Na⁺/K⁺ ATPase(48).

Dentre os fatores vasoconstritores, o mais potente é a endotelina (ET), que produz contração lenta e duradoura. Existem três isoformas de ET (ET1, ET2, ET3), mas apenas a ET1 é sintetizada no endotélio. Dentre os fatores que estimulam a produção e a liberação de ET1 estão a tensão de cisalhamento, hipóxia, angiotensina I, espécies reativas de oxigênio e a regulação se dá pela proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK).

A angiotensina II (angioII) além de ser importante vasoconstritor induz crescimento e proliferação celular. A angio II é formada nas células endoteliais a partir do angiotensinogênio e sua ação é dependente de sua ligação a receptores

específicos. Ligada ao receptor AT₂, no endotélio tem função antiproliferativa e vasodilatadora, mediada pela formação do óxido nítrico. Ligada ao receptor AT₁, no músculo liso vascular, induz contração e proliferação celular, além de, por via indireta, ativar a síntese de endotelina, a nicotinamida adenina dinucleotídeo phosphate-oxidase (NADPH oxidase, que aumenta a produção do ânion superóxido, inativando a NO) e libera noradrenalina das terminações simpáticas.

Dentre os vasoconstritores estão também os prostanoídes (do grupo de lipídeos) como o tromboxano A₂ (TXA₂) e o PGH₂ liberados por ação da noradrenalina, serotonina, histamina, trombina e hipóxia. Eles atuam nas células do músculo liso ativando a contração e na membrana das plaquetas ativando a agregação plaquetária. O papel dos prostanoídes está potencializado em doenças como a hipertensão e diabetes *mellitus* (62).

Os mediadores contráteis acima citados agem no músculo liso vascular em receptores específicos e são acoplados a uma proteína G. A ativação desses receptores ativa a fosfolipase C (PLC), que cliva o fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂) em diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃). O IP₃ abre canais para cálcio no retículo sarcoplasmático e o DAG ativa a proteína quinase C (PKC). A PKC aumenta a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio e eleva a probabilidade de abertura de canais para cálcio operados por receptor. Esses mecanismos induzem a contração do músculo liso vascular.

Além disso, em situações patológicas, como diabetes, hipertensão, ou mesmo no envelhecimento, a biodisponibilidade do NO está reduzida devido ao aumento do estresse oxidativo. Nessas situações a produção de espécies reativas de oxigênio, como o ânion superóxido, (O₂⁻) o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e o peroxinitrito (ONOO⁻) está aumentada, diminuindo a biodisponibilidade do NO e aumentando a vasoconstrição. O estresse oxidativo e a decorrente formação de espécies reativas é possivelmente, um dos maiores responsáveis pela disfunção vascular (63).

Existem ainda fatores de ação parácrina que agem nas artérias estimulando a vasoconstrição, como a serotonina, e de ação vasodilatadora, como a histamina e bradicinina. Além disso, o aumento da temperatura provoca vasodilatação no território cutâneo, isto é, com elevação superior a 40° os receptores adrenérgicos cutâneos são irresponsáveis ao simpático, facilitando a vasodilatação. Com a

queda da temperatura do sangue inferior a 37° diminui a atividade miogênica, promovendo vasoconstrição(48).

Dentre os fatores extrínsecos estão a regulação neural (sistema nervoso simpático noradrenérgico, sistema nervoso parassimpático e inervação nitrérgica), regulação hormonal (catecolaminas adrenais, angiotensina II, vasopressina, peptídeo atrial natriurético).

O simpático vasoconstritor é a principal forma de o sistema nervoso regular a resistência vascular periférica e a perfusão em diferentes tecidos. As artérias de resistência são extremamente inervadas pelos neurônios pós-ganglionares simpáticos mediados pela noradrenalina. Como as grandes artérias e arteríolas de ordem superior não têm as camadas musculares mais internas diretamente inervadas pelo simpático vasoconstritor, sua ativação é realizada pela condução do potencial de ação originado nas fibras da adventícia (diretamente inervadas) e/ou pela difusão da noradrenalina pelas camadas musculares. As catecolaminas circulantes têm acesso ao vaso via endotélio e determinam predominantemente vasoconstrição. Assim, o simpático noradrenérgico e as catecolaminas plasmáticas têm função vasoconstritora. Nesse contexto, a noradrenalina age nos receptores α_1 -adrenérgicos ativando a fosfolipase C (PLC), com a subsequente formação de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃), que estimulam a contração do músculo liso vascular. Além disso, a noradrenalina aumenta o automatismo dessa musculatura, e assim, aumenta a frequência de contração.

Por outro lado, nos receptores α_2 -adrenérgicos, a noradrenalina induz a liberação do óxido nítrico, que tem ação vasodilatadora, contrária à ação da noradrenalina. A soma dos efeitos desencadeados pelos receptores α_1 e α_2 determina com qual frequência e intensidade ocorrerá a vasoconstrição. Além disso, em algumas situações fisiológicas, como durante o exercício físico, a adrenalina promove vasodilatação muscular mediada por estimulação dos receptores β_2 -adrenérgicos (64). Sem o efeito do simpático há predomínio da vasodilatação.

Poucos vasos são inervados pelo sistema nervoso parassimpático. São eles os vasos de resistência da região da genitália externa, bexiga, reto, glândulas salivares e sudoríparas. Sendo assim, o tônus parassimpático tem contribuição pífia para a resistência periférica.

O músculo liso vascular também é inervado por neurônios imunorreativos para a síntese do óxido nítrico, que é a inervação nitrérgica. Esse sistema induz vasodilatação por ação da guanilato ciclase solúvel e formação do GMPc e está presente em tecidos como, por exemplo, artérias cerebrais, coronárias, vasculatura ocular, nasal e arteríolas da musculatura esquelética.

Dentre os hormônios vasodilatadores estão a adrenalina e o peptídeo natriurético atrial. Enquanto que a noradrenalina, angio II e vasopressina agem estimulando a vasoconstricção.

A elasticidade de pequenas artérias pode ser inferida do fluxo sanguíneo muscular (FSM), através da pletismografia de oclusão venosa. Devido sua relação com a função endotelial, pode ser medida pela dilatação fluxo mediada com o ultrassom ou através da análise da concentração da ADMA. Boger, et al. (65) demonstraram forte associação negativa entre ADMA e vasodilatação induzida pelo fluxo e ADMA e excreção urinária de nitrato.

Além do prejuízo vascular central, já foi demonstrado que na obesidade há um aumento da RVP (66). Em indivíduos com excesso de peso, o aumento da relação cintura quadril, é preditor de disfunção endotelial (67), e, assim como o *low density lipoprotein-cholesterol* (LDL-c), está associado ao índice de elasticidade de pequenas artérias (68). Estudos realizados em nosso laboratório com obesos corroboram esses achados, demonstrando uma correlação negativa entre obesidade e níveis de FSM (66). Outro fator de risco associado com um FSM diminuído é a hipertensão arterial (66), conforme estudos realizados anteriormente também em nosso laboratório (69).

Quadro 4 - Componentes de controle local e neural determinantes do grau de vasodilatação/ vasoconstrição arterial

Produção	Fator	Vasoconstritores	Vasodilatadores
Local	Miogênico	Aumento da pressão de perfusão	Queda na pressão de perfusão
Local	Metabólicos/ químicos		↓PO ₂ , ↑acidificação, K ⁺ , hiperosmolaridade, adenosina e nucleotídeos de adenina
Local	Endoteliais	Prostaglandinas: TXA ₂ e PGH ₂ , Endotelina – ET, Angiotensina II, ROS	Óxido Nítrico, Prostaciclina – PGI ₂ , EDHF
Local	Ação parácrina	Serotonina	Histamina e bradicinina
Local	Temperatura	Queda	Aumento
Neural	Sistema nervoso	Noradrenérgico	Parassimpático e nitrérgico
Neural	Hormônios	Noradrenalina, Angiotensina II e vasopressina	Adrenalina e o peptídeo atrial natriurético

PO₂, pressão parcial de oxigênio; K⁺, potássio; TXA₂, tromboxano A₂; PGH₂, prostaglandina H₂; ET, endotelina; Angiotensina II, angiotensina II; ROS, espécies reativas de oxigênio; PGI₂, prostaciclina; EDHF, fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Elaboração própria baseada em texto (48).

1.3. Sistema nervoso simpático

Mesmo na falta do consenso sobre se a SMet seria desencadeadora no aumento da ANS (20-22), ou se o aumento da atividade nervosa simpática desencadearia a SMet(17-19), o desequilíbrio no sistema autonômico tem sido proposto por diferentes grupos como importante fator na progressão da SMet(70-72). De fato, alterações autonômicas associadas aos fatores de risco da SMet foram demonstradas por estudos prévios de nosso grupo(73), confirmando que

indivíduos nos estágios iniciais da SMet podem apresentar disfunção autonômica(74).

O simpático vasoconstritor é a principal forma de o sistema nervoso regular a resistência vascular periférica (RVP) e a perfusão em diferentes tecidos. Conhecendo o envolvimento da RVP e perfusão tecidual no desenvolvimento de doenças metabólicas (ex: DM-2) e hemodinâmicas (ex; hipertensão), o aumento da atividade simpática e/ou a diminuição da parassimpática levam à resistência à insulina, alteram o metabolismo de lipídeos, aumentam a pressão arterial e a disfunção endotelial (75-77). Além disso, os fatores de risco da SMet têm efeito simpatoexcitatórios, reforçando o ciclo de causa e consequência entre SMet e prejuízo autonômico. De fato, estudos tem demonstrado haver associação entre RI ou hiperinsulinemia e disfunção autonômica (33, 78). A insulina tem ação simpatoexcitatória via aumento do fluxo simpático central e, indiretamente, através da ativação do barorreflexo, o qual responde ao efeito vasodilatador periférico da insulina (77).

Recentemente o estudo de Seravalle et al.(79) apresentou a associação entre SMet e alterações autonômicas, denominando de *dangerous 4* os fatores fisiopatológicos determinantes das alterações do sistema nervoso simpático e que estão presentes na SMet e na piora dos fatores de risco. São eles: a obesidade abdominal, aumento da insulina e leptina, prejuízo no sistema renina-angiotensina, estresse oxidativo e prejuízo no sistema reflexo (cardiopulmonares e quimiorreflexo).

Já está bem estabelecido que os fatores de risco diretamente associados ao aumento da ANS são a hipertensão, a obesidade e a RI (80). Sabe-se que a SMet, independente da presença da hipertensão (79), também contribui para o aumento da atividade adrenérgica, indicando que a sobreposição de fatores de risco, ou a presença de outro fator que não a hipertensão pode ser responsável pela hiperativação simpática.

O *drive* simpático vasoconstritor é responsável pela RVP e parece também ter relação com a VOP. Estudos como os de Bruno e Casey (24, 81) evidenciam essa associação. Ainda que os mecanismos não estejam totalmente esclarecidos, o desequilíbrio do sistema renina angiotensina e do sistema baroreflexo, o aumento de espécies reativas de oxigênio, da produção de ADMA e endotelina 1

e a diminuição da biodisponibilidade de NO são vias comuns de disfunção vascular e autonômica. Além disso, o próprio aumento da resistência periférica pode aumentar a VOP carotídea.

2.OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Testar a hipótese de que, em pacientes com SMet, a presença da glicemia de jejum alterada é a principal causa de prejuízos estrutural e funcional em grandes e pequenos vasos, e que a hiperativação simpática estaria envolvida nesse prejuízo.

2.2. Objetivos Específicos

Investigar possíveis alterações na vasculatura central e periférica e a relação entre esses leitos através do estudo da complacência arterial (grandes vasos) e do fluxo sanguíneo muscular (pequenos vasos) em indivíduos com síndrome metabólica.

Comparar indivíduos com SMet com glicemia de jejum alterada, sem glicemia de jejum alterada e indivíduos saudáveis:

- a rigidez arterial (VOP) e alterações estruturais arteriais (diâmetro, porcentagem de distensão e EIM);
- o FSM (pletismografia de oclusão venosa), a resistência vascular periférica ($RVP = PAM / FSM$);
- a avaliação glicêmica e insulínica (HOMA e áreas sob a curva da glicemia, insulinemia, e relação entre as duas áreas);
- a atividade nervosa simpática muscular ANSM (microneurografia).

3.MÉTODOS

3.1. Amostra

Foram estudados de forma consecutiva pacientes com SMet, seguidos pelo Ambulatório de Cardiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo ou indivíduos da comunidade. Inicialmente, os voluntários passaram por triagem para receber informações sobre o projeto e foram convidados a participar do estudo. A seguir, passaram por avaliação clínica e laboratorial para determinação da condição de saúde. Aqueles que apresentaram apenas circunferência abdominal ou nenhum dos fatores de caracterização da SMet participaram do estudo como controle saudáveis (CS) a fim de estabelecer parâmetros comparativos das medidas estudadas.

3.1.1. Critérios de Inclusão.

Foram selecionados para o estudo indivíduos sedentários de meia idade, 35 a 60 anos, de ambos os gêneros nos estágios iniciais da SMet segundo o ATP III (3).

3.1.2. Critérios de Exclusão.

Foram excluídos indivíduos em tratamento dietético ou medicamentoso, engajados em programas de atividade ou treinamento físico, tabagistas, com histórico de consumo de álcool e com doença cardiovascular ou outras doenças metabólicas. Foram também excluídos indivíduos diagnosticados com hipertensão, diabetes ou dislipidemia ou em uso de medicamentos.

3.1.3. Diagnóstico da SMet.

A SMet foi diagnosticada de acordo com o “National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (NCEP III) ” (3), no qual o indivíduo é caracterizado como portador da SMet quando no mínimo 3 dos 5 fatores estiverem presentes:

- 1 - Pressão arterial sistólica (PAS) \geq 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) \geq 85 mmHg;
- 2 - Circunferência abdominal (CA) \geq 102 cm para os homens e \geq 88 cm para as mulheres;
- 3 - Triglicérides (TG) \geq 150 mg/dL;
- 4 - *High density lipoprotein-cholesterol* (HDL-c) $<$ 40 mg/dL para os homens e $<$ 50 mg/dL para as mulheres;
- 5 - Glicemia de jejum (GLI) \geq 100 mg/dL.

3.1.4. Planejamento Experimental

Após triagem, os indivíduos identificados com SMet foram convidados a participar do estudo. Os indivíduos que aceitaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (**ANEXO A**), passaram por avaliação médica e realizaram os exames iniciais.

3.2. Procedimentos

3.2.1. Avaliação Antropométrica.

Foram aferidos a altura e o peso corporal em balança Filizola. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido através do cálculo do peso dividido pela altura ao quadrado. [IMC= peso (kg) /altura²(m)].

3.2.2. Circunferência Abdominal.

A circunferência abdominal foi medida com fita métrica flexível no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca. Foram realizadas três medidas consecutivas, sempre pelo mesmo observador, e registrado o valor que mais se repetiu.

3.2.3. Exames Laboratoriais.

No período da manhã, com o indivíduo em jejum de 10-12 horas, foi puncionada uma veia ante cubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais. São elas:

-*Glicemia*: Foi realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche);

-*Colesterol, triglicérides e HDL-colesterol*: Essa análise foi feita pelo método enzimático colorimétrico;

-*Resistência à insulina*: Os níveis de insulina plasmática foram determinados por radioimunoensaio. A resistência à insulina foi estimada por pontuação da *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) e calculada com a seguinte fórmula: $[\text{insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum (mM)} \times 0,05551] / 22,5$. Além disso, a resistência à insulina foi estimada por um modelo matemático para a determinação da relação da área total sob a curva de insulina (ASC INS) e área total sob a curva de glicose (ASC GLI). As áreas sob a curva são calculadas à partir dos resultados do teste oral de tolerância à glicose (TOTG)(82) nos tempos 0 e após 30, 60, 90 e 120 min da sobrecarga oral de 75g de glicose.

3.2.4. Função endotelial.

A função endotelial foi medida pela concentração da dimetilarginina assimétrica (ADMA), expressa em mmol/L. ADMA foi quantificada no soro dos pacientes pelo método de ELISA competitivo (kit DLD - Enzyme Immunoassay

ADMA, Alemanha, 2011). Neste método, os ADMAs presentes nas amostras competem com os ADMAs fixados na placa de ELISA, sendo o valor da absorbância obtida inversamente proporcional ao valor da concentração de ADMA nas amostras. A reação foi lida a 450nmol.

3.2.5. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM).

A ANSM foi avaliada diretamente pela técnica da Microneurografia, que consiste no registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, com a implantação de um microeletrodo de tungstênio no nervo fibular (via pós-ganglionar eferente)(83) e de um microeletrodo referência colocado aproximadamente um centímetro de distância do microelétrodo intraneural (**Figura 4**). Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal obtido é alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. A ANSM é avaliada por meio de registro contínuo, durante 10 minutos com o paciente em posição supina sem interferências de outros estímulos. O sinal do nervo foi analisado por meio da contagem do número de descargas ocorridas por minuto, gravadas em um programa de computador (*WinDaq Software, Transonic Systems, Dataq Instruments Inc, Akron, OH, USA*).



Figura 4 - Microneurografia. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

3.2.6. Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular.

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa(83) (**Figuras 5 e 6**). O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com o braço elevado acima do nível do coração. Um tubo silástico preenchido de mercúrio ligado a um transdutor de baixa pressão foi colocado em volta do antebraço e conectado ao pletismógrafo (Hokanson, Bellevue, WA, USA). Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do punho e na parte superior do braço. Durante o exame o manguito do punho era insuflado acima da pressão arterial sistólica. Com intervalos de 15 segundos, o manguito superior do braço era insuflado acima da pressão venosa por 7 a 8 segundos. O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado durante 5 minutos e foi determinado através da média de 3 minutos. A *resistência vascular periférica* foi calculada pela divisão da pressão arterial média (medida oscilométrica - Monitor multiparamétrico DX 2022, DIXTAL ©, Manaus-AM, Brasil) pelo fluxo sanguíneo no antebraço. Nas voluntárias que estavam em idade fértil a análise do fluxo ocorreu na fase lútea, para as que não faziam uso de contraceptivos orais, ou na fase hormonal mais baixa do contraceptivo.

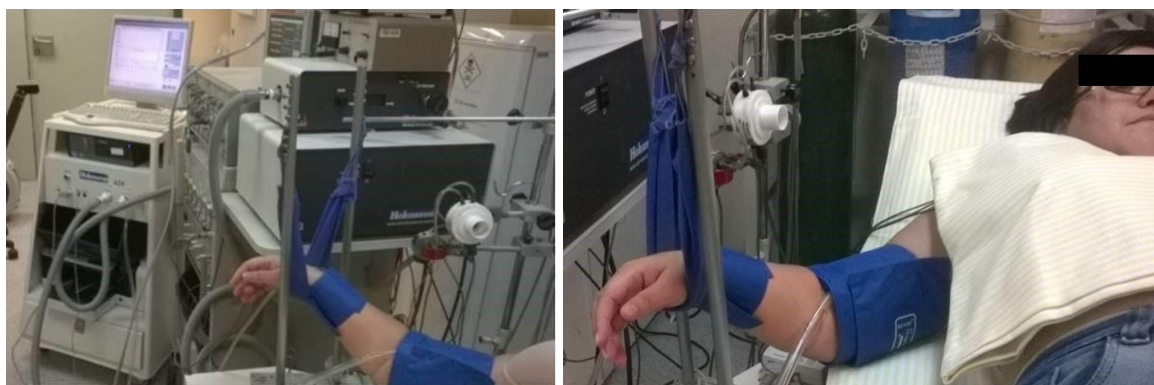


Figura 5 - Pletismografia de oclusão venosa, técnica utilizada para avaliar o fluxo sanguíneo muscular

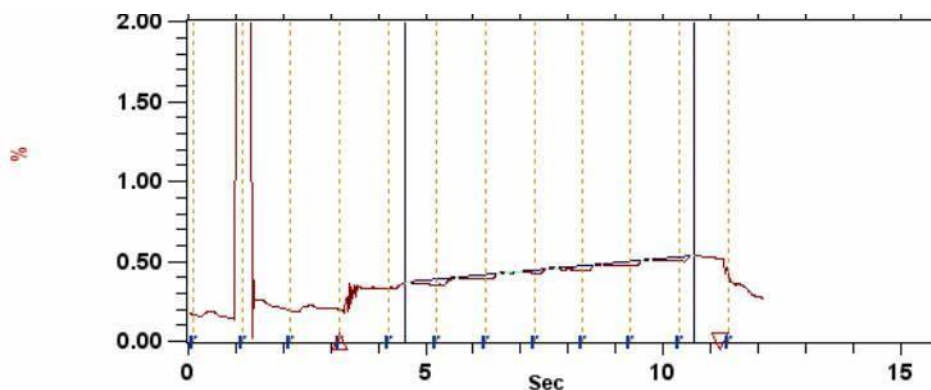


Figura 6 - Fluxo sanguíneo representado na tela do pletismógrafo

3.2.7. Medida da rigidez arterial.

A rigidez arterial foi avaliada pela técnica da medida da velocidade de onda de pulso aórtica (VOP) por método não invasivo (Complior®, Colson, Garges les Gonesses, France). Nesta técnica de reconhecida reprodutibilidade e de fácil realização (84), a medida do VOP reflete a distensibilidade da aorta através do posicionamento de dois sensores mecanográficos TY-306 *Fukuda pressure-sensitive transducer* (Fukuda, Tokyo, Japan), um deles dois cm abaixo da bifurcação da artéria carótida e outro na artéria femoral (**Figura 7**). Ao medirmos a VOP carótida-femoral, obtemos um índice indireto da distensibilidade aórtica, e consequentemente, da sua rigidez (85). A velocidade é calculada automaticamente pelo dispositivo, pela divisão da medida da distância entre os dois pontos (D) pelo tempo (T) que a onda leva para viajar entre eles (**Figura 7**), medidos entre os pés da onda de pressão gravada nesses dois diferentes pontos (*foot-to-foot method*) (**Figura 8**).

$$VOP = D/T$$

Os valores da VOP foram ajustados, conforme a recomendação de Van Bortel et al. (86), pela divisão por 0,8.

As medidas foram repetidas durante 10 diferentes ciclos cardíacos, e a média foi usada para a análise. Durante as medidas da VOP e da carótida, foram aferidas 3 medidas não invasivas da pressão arterial, com o *Portapres device*

(TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam, Holanda). O valor médio foi utilizado para as análises finais.

As avaliações da rigidez arterial e da carótida foram realizadas com o paciente deitado em posição supina e realizadas por um observador experiente e duplo-cego para os dados metabólicos.

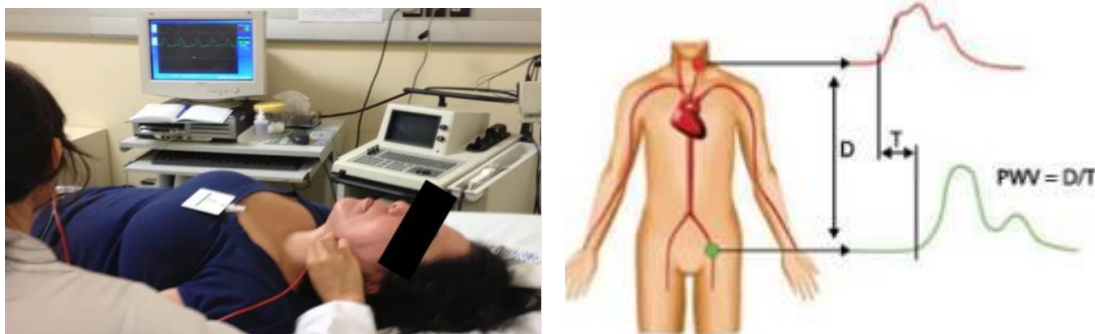


Figura 7 - Velocidade de onda de pulso, aquisição e cálculo para análise da rigidez arterial.

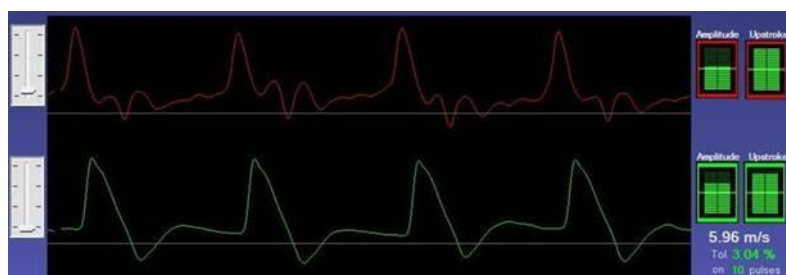


Figura 8 - Imagem das ondas de pulso para obtenção da velocidade de onda de pulso.

3.2.8. Análise da artéria carótida.

A estrutura e a função da artéria carótida foram realizadas com um dispositivo de rastreamento de eco de alta resolução (Wall Track System, Medical Systems Arnhem, Oosterbeck, Holanda). A medida da espessura da camada íntima média carotídea (EIM) foi realizada, como previamente descrito (87), 1 cm abaixo da bifurcação da artéria carótida comum direita na parede distal. A EIM foi medida no ponto mais espesso, livre de placas sobre as paredes de perto e de longe com um programa de computador especialmente estabelecido. Foram registrados, digitalizados e temporariamente armazenados o sinal de 4-8 ciclos cardíacos por frequência de rádio. Determinaram-se os sinais correspondentes para as

extremidades proximal e distal das paredes, e em seguida, para medir o diâmetro posterior e o diâmetro interno posicionando-se os marcadores nos respectivos sinais das paredes posterior e anterior. O sistema computou os valores sucessivos de diâmetro interno e diastólico final e mudanças de curso no diâmetro e digitalizou o deslocamento da onda.

3.3. Análise estatística.

O cálculo amostral foi determinado de acordo com estudos prévios (24). Levou-se em consideração um poder de 80% com erro do tipo I com duas extremidades de 0,05, para detectar uma diferença de 15% da VOP entre os grupos. Nesse caso, o valor encontrado foi de 26 indivíduos por grupo.

Os dados são apresentados como média (\pm erro padrão da média) ou mediana (intervalo interquartil). Foi realizado o teste *Kolmogorov-Smirnov* para analisar a normalidade de distribuição das variáveis, o teste de *Levene* para testar homogeneidade das variâncias e o teste *Qui-quadrado* (X^2) para verificar possíveis diferenças nas proporções de gênero entre os grupos SMet, SMet+GLI, SMet-GLI e CS.

Confirmada as suposições para o uso do teste paramétrico, para verificar as diferenças nas variáveis características físicas, fatores de risco da SMet, avaliações vasculares, glicemia, insulinemia e ANSM foi utilizada a análise de variância de um fator “*one-way ANOVA*”. Em caso de diferença significativa, foi realizado o *Post-hoc* de Scheffè para identificar essas diferenças.

As correlações bivariadas entre os fatores de risco da SMet, ANSM, RVP, HOMA e VOP foram realizadas pelo teste de correlação de *Pearson* (para as variáveis paramétricas) ou de *Spearman* (para as variáveis não paramétricas) de. Os fatores de risco da SMet que apresentaram associação com a VOP e com a ANSM entraram no modelo *stepwise* de regressão linear multivariada para determinar os preditores independentes da VOP e da ANSM.

Em todas as análises foram considerados significantes os resultados cujo valor de P tenha sido inferior a 0,05.

4.RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra

Foram recrutados 84 indivíduos dos quais 67 apresentaram SMet. Os 17 indivíduos que não apresentaram SMet participaram do estudo como grupo controle saudável (CS). Dos indivíduos selecionados com SMet, 2 foram excluídos por uso de medicamentos, 2 engravidaram e 4 eram fumantes. O grupo SMet foi subdividido de acordo com os valores da glicemia de jejum alterada, sendo grupo SMet+GLI, presença da glicemia de jejum alterada ($\geq 100\text{mg/dL}$), e SMet-GLI, sem alteração na glicemia de jejum ($< 100\text{mg/dL}$) (**Figura 9**).

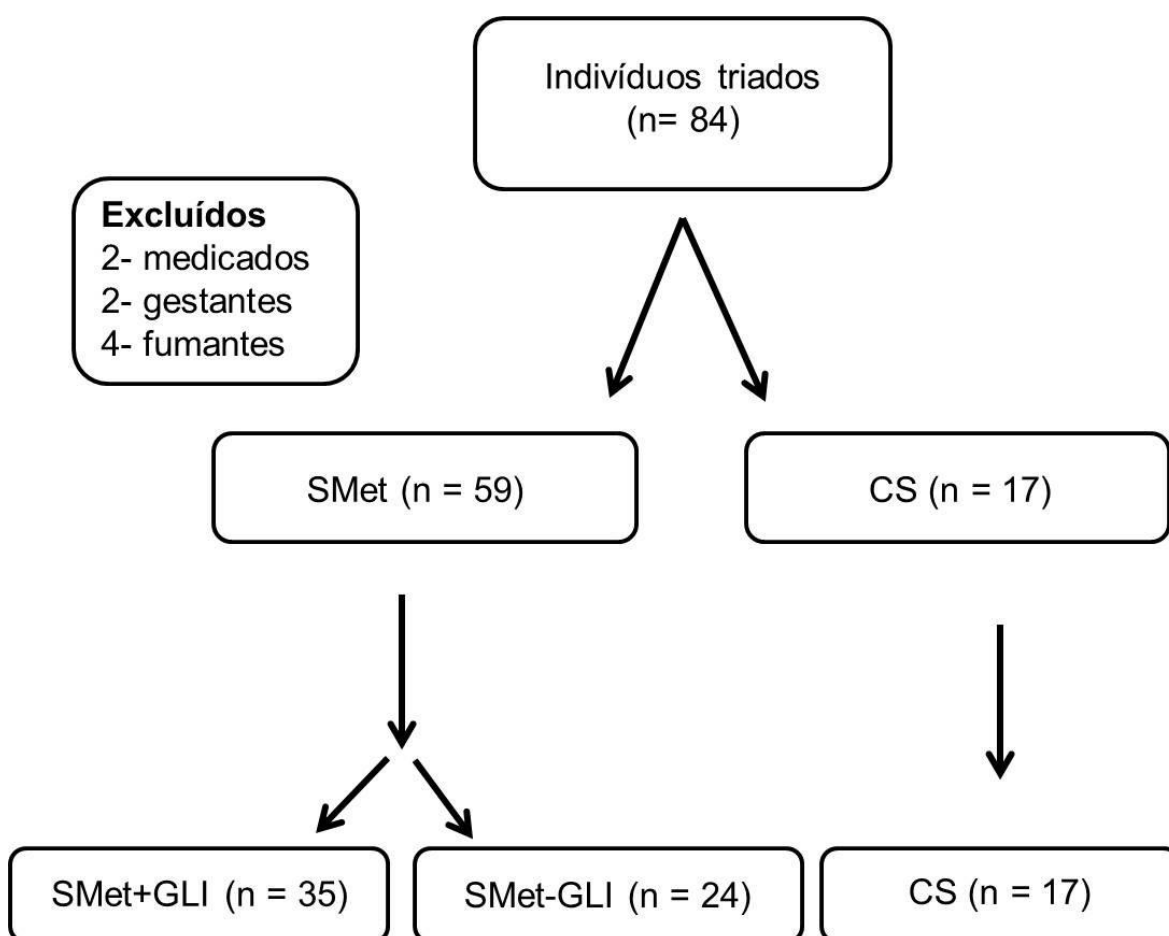


Figura 9 – Fluxograma. SMet, síndrome metabólica; CS, controle saudável; SMet+GLI, síndrome metabólica com glicemia de jejum alterada; SMet-GLI, síndrome metabólica sem glicemia de jejum alterada.

4.1.1. Características físicas e fatores de risco da SMet

Quanto às características físicas, os 3 grupos foram similares em relação à distribuição de gênero e idade. Os grupos SMet+GLI e SMet-GLI foram semelhantes entre si, mas apresentaram maiores peso e IMC que o grupo CS. Resultados similares ocorreram em relação aos fatores de risco da SMet (PAS, PAD, CA, TG e HDL-c), exceto para a GLI. Como esperado, o grupo SMet+GLI apresentou GLI maior que o SMet-GLI e que o CS. (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Características físicas e dados dos critérios diagnósticos dos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS

	SMet+GLI (n=35)	SMet-GLI (n=24)	CS (n=17)
Características físicas			
Sexo (M/F)	19/16	8/16	5/12
Idade (anos)	50 ± 1	46 ± 1	50 ± 1
Peso (kg)	91 ± 2*	84 ± 3*	73 ± 3
IMC (kg/m ²)	32,3 ± 1*	32,1 ± 1*	27,1 ± 1
Fatores de risco da Síndrome metabólica			
CA (cm)	107 ± 2*	104 ± 2*	94 ± 2
PAS (mmHg)	129 ± 3*	130 ± 2*	111 ± 2
PAD (mmHg)	84 ± 2*	83 ± 2*	70 ± 2
TG (mg/dL)	175 ± 14*	180 ± 15*	96 ± 16
HDLc (mg/dL)	42 ± 2*	41 ± 2*	58 ± 3
GLI (mg/dL)	110 ± 1*†	93 ± 1	92 ± 2

Dados expressos em Média ± EP. SMet+GLI, síndrome metabólica com glicemia de jejum alterada ; SMet-GLI, síndrome metabólica sem glicemia de jejum alterada;CS, controle saudável; M, masculino; F, feminino; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TG, triglicérides; HDL-c, high density lipoprotein-cholesterol; GLI, glicemia de jejum. *P≤0,05 vs CS e† P≤0,05vs SMet-GLI

Com a finalidade de investigar a presença da resistência à insulina nos indivíduos, realizamos análises adicionais do metabolismo da glicose numa sub

amostra de 22 pacientes no SMet+GLI, 14 pacientes no SMet-GLI e 8 indivíduos no CS.

4.1.2. Características do metabolismo da glicose

No escore do HOMA-IR, SMet+GLI foi maior que CS e foi semelhante ao SMet-GLI, enquanto que SMet-GLI foi semelhante ao CS (**Tabela 2**). Os grupos apresentaram insulinemia de jejum semelhante na avaliação do compartimento da insulinemia no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) no tempo zero. O grupo SMet+GLI apresentou ASC GLI maior que os grupos SMet-GLI e CS, enquanto que SMet-GLI e CS foram semelhantes. O grupo SMet+GLI apresentou ASC INS maior que o grupo CS e foi semelhante ao SMet-GLI, assim como SMet-GLI foi semelhante a CS. Os 3 grupos apresentaram valores semelhantes na relação da ASC GLI/ASC INS (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Avaliação da glicemia e insulinemia nos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS

	SMet+GLI (n=22)	SMet-GLI (n=14)	CS (n=8)
HOMA-IR^b	3,54 (2,93-5,12)*	2,52(2,01-3,98)	1,88 (1,42-2,57)
INS (μUI/mL)^b	13,3 (10,8-18,8)	12,1 (9,0-17,5)	9,4 (6,6-10,9)
ASC GLI (u)^a	188 ± 9*†	154 ± 6	138 ± 6
ASC INS (u)^b	95 (94-14)*	84(59-160)	56(43-96)
ASC GLI/INS^a	1,84 ± 0,18	1,87 ± 0,28	2,38 ± 0,37

Dados expressos em (a) Média ± EP ou (b) mediana (intervalo interquartil). SMet+GLI, síndrome metabólica com glicemia de jejum alterada; SMet-GLI, síndrome metabólica sem glicemia de jejum alterada; CS, controle saudável; HOMA-IR, *homeostasis model assessment- insulin resistance*; INS, insulina; ASC GLI, área sob a curva de glicemia; ASC INS, área sob a curva de insulina; ASC GLI/INS, razão da área sob a curva de glicemia e de insulina . *P<0,05vs CS e †P<0,05 vs SMet-GLI.

4.2. Avaliação da estrutura e função vascular e controle autonômico

Na avaliação vascular periférica, o grupo SMet+GLI apresentou RVP (**Figura 10**), FSM, CVA e semelhantes ao SMet-GLI e elevados em comparação ao CS, enquanto que SMet-GLI e CS foram semelhantes (**Tabela 3**).

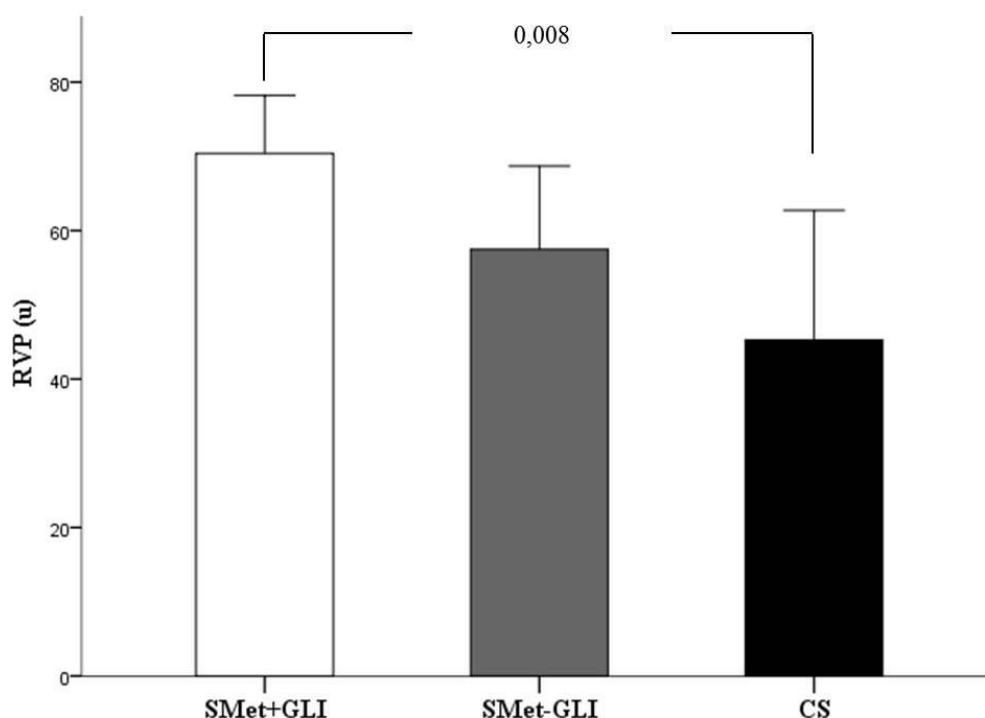


Figura 10 - Comparação da resistência vascular periférica (RVP) entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS). * $P < 0,05$ vs. CS.

O grupo SMet+GLI apresentou diâmetro de carótida similar ao grupo SMet-GLI e maior que o CS, enquanto SMet-GLI foi semelhante a CS (**Figura 11**). Os grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS apresentaram valores semelhantes na porcentagem de distensão da carótida (**Tabela 3**). A EIM foi similar em todos os grupos (**Tabela 3**). SMet+GLI apresentou maior VOP que os grupos SMet-GLI e CS, enquanto que a VOP dos grupos SMet-GLI e CS foi similar (**Figura12**).

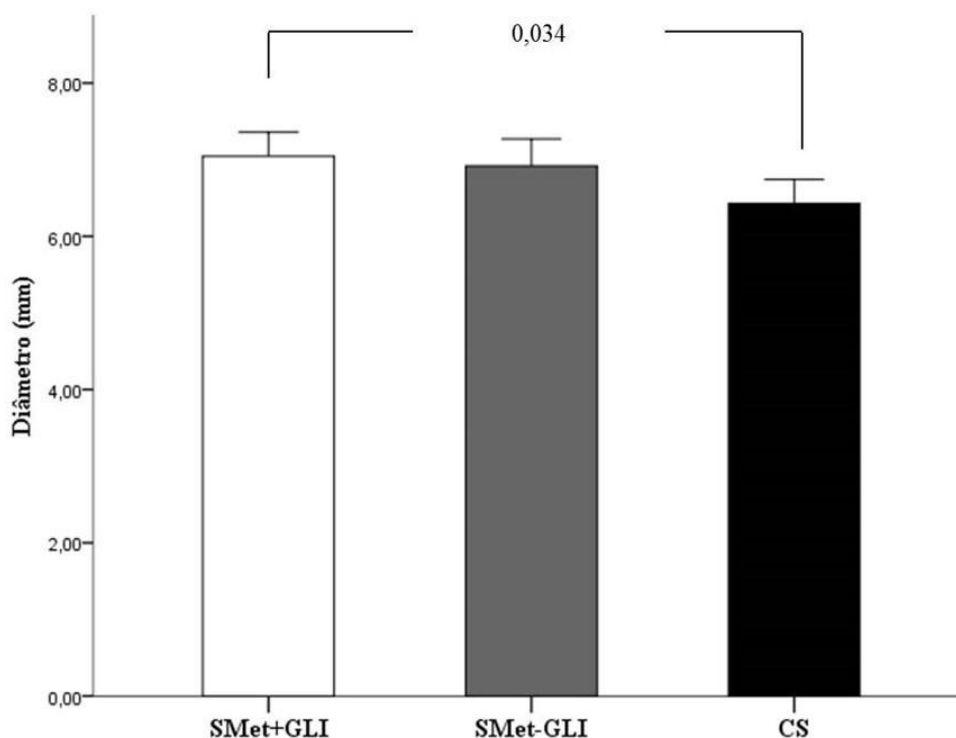


Figura 11 - Comparação do diâmetro da carótida nos entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS). * P < 0,05 vs. CS.

Tabela 3 - Avaliação vascular e autonômica dos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS

	SMet+GLI (n=35)	SMet-GLI (n=24)	CS (n=17)
Avaliação vascular			
FSM^b (ml/min/100ml)	1,55(1,19-2,04)*	1,65(1,49-2,28)	2,80(1,58-3,65)
CVA^b (u)	1,48(0,92-2,38)*	1,83(0,78-4,32)	3,14(0,70-5,72)
Distensão^a (%)	4,64 ± 0,26	4,83 ± 0,25	5,63 ± 0,40
EIM^a (mm)	0,70 ± 0,02	0,65 ± 0,02	0,65 ± 0,03
ADMA^b , μmol/L	0,66 (0,56-0,71)	0,67(0,59-0,92)	0,60(0,54-1,43)

Dados expressos em (a) Média ± EP e (b)-mediana (intervalo interquartil); SMet+GLI, síndrome metabólica com glicemia de jejum alterada ; SMet-GLI, síndrome metabólica sem glicemia de jejum alterada;CS, controle saudável; FSM, fluxo sanguíneo muscular; CVA, condutância vascular do antebraço; EIM, espessura íntima média; ADMA, dimetilarginina assimétrica. *P≤0,05vs CS.

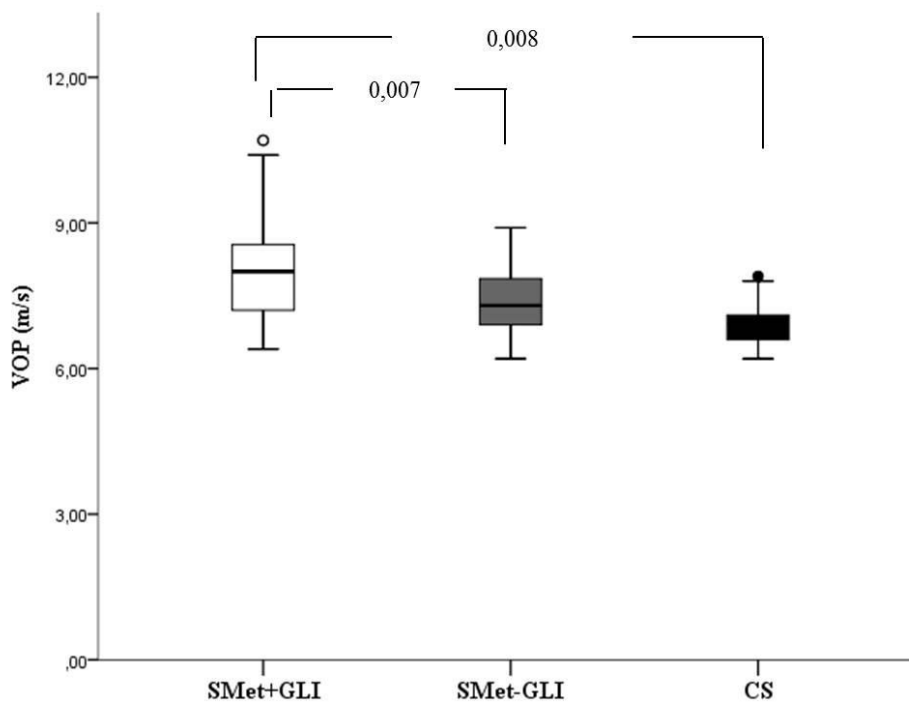


Figura 12 - Representação das medianas (intervalo interquartil) dos valores de velocidade de onda de pulso nos grupos SMet+GLI, SMet-GLI e CS. * $P \leq 0,05$ vs CS e † $P \leq 0,05$ vs SMet-GLI.

O valor assumido para a covariante utilizada na análise (PAS) foi de 125 mm Hg.

A ANSM apresentou um aumento progressivo nos grupos estudados, isto é, a ANSM foi maior no SMet+GLI em relação ao SMet-GLI e ao CS, e maior no grupo SMet-GLI que no CS (**Figura 13**).

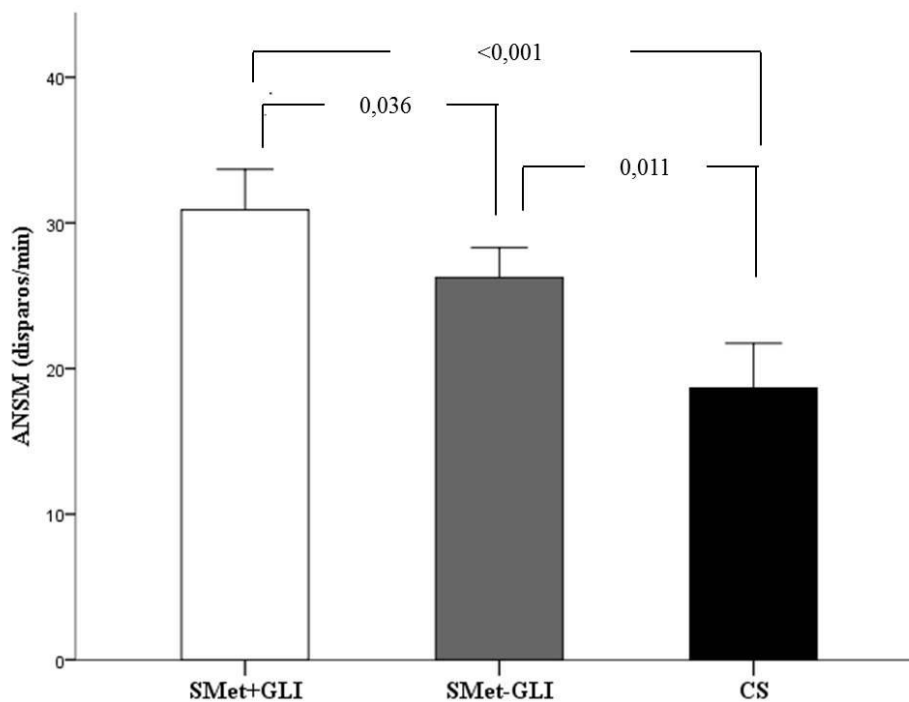


Figura 13 - Comparação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) entre os grupos síndrome metabólica e glicemia de jejum alterada (SMet+GLI), sem glicemia de jejum alterada (SMet-GLI) e controle saudável (CS). * $P < 0,05$ vs. CS e † $P < 0,05$ vs. SMet-GLI.

O teste de correlação de *Spearman* mostrou associação entre o HOMA-IR e a VOP (**Figura 14**).

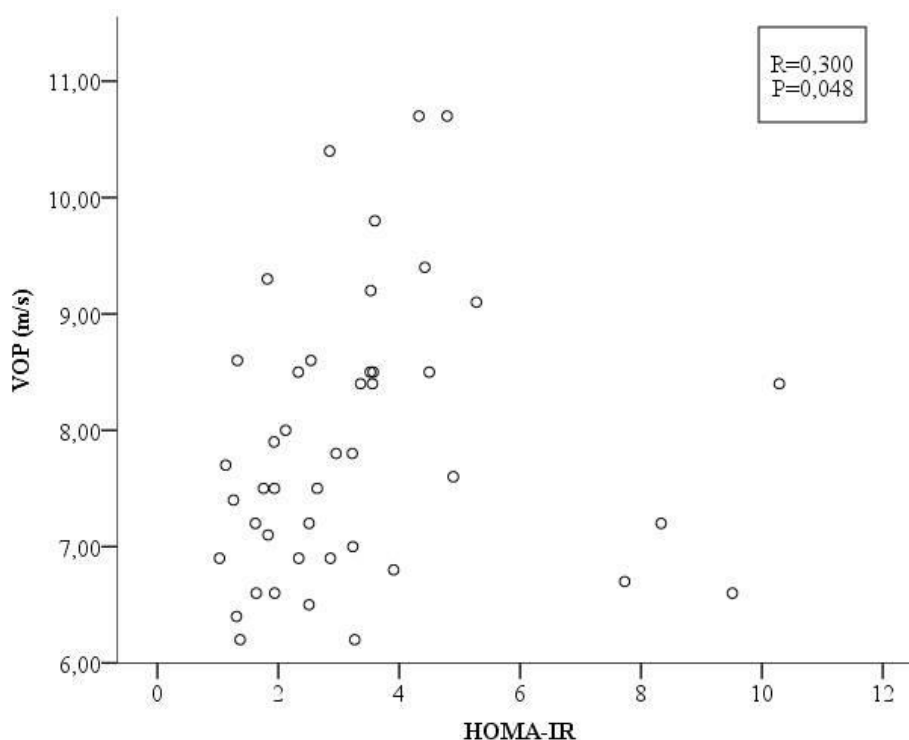


Figura 14 - Associação entre o índice HOMA-IR e a velocidade de onda de pulso (VOP) $R= 0,300$ e $P< 0,05$.

O índice HOMA-IR apresentou correlação significativa com as variáveis vasculares (VOP e RVP) e autonômica (ANSM), indicando a RI como um mecanismo em comum no prejuízo vascular e autonômico.

Tabela 4 - Sumário das correlações entre ANSM, VOP, RVP e HOMA-IR

	HOMA-IR	
	R	P
ANSM (disparos/min)	0,428	0,009
VOP (m/s)	0,300	0,048
RVP (u)	0,397	0,020

HOMA-IR, *homeostasis model assessment- insulin resistance*; ANSM, atividade nervosa simpática muscular; VOP, velocidade de onda de pulso; RVP, resistência vascular periférica.

Na análise de correlação linear univariada entre cada fator de risco da SMet e a VOP, os fatores glicemia de jejum, PAS, TG e HDL-c mostraram correlação significativa com a VOP. A idade também apresentou correlação positiva com a VOP (Tabela 5).

Tabela 5 - Correlação linear univariada entre os fatores de risco da SMet e VOP

	VOP	
	R	P
PAS (mmHg)	0,299	0,009
PAD (mmHg)	0,172	0,138
CA (cm)	0,200	0,084
TG (mg/dL)	0,361	0,001
HDLc (mg/dL)	-0,288	0,012
GLI (mg/dL)	0,335	0,003
Idade (anos)	0,422	<0,001

VOP, velocidade de onda de pulso; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c, *high density lipoprotein-cholesterol*; GLI, glicemia de jejum.

Na análise de regressão linear multivariada entre os fatores de risco da SMet que previamente apresentaram correlação significativa com a VOP, a glicemia e o triglicérides foram as variáveis preditoras da VOP ($R^2 = 0,261$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Regressão linear multivariada entre os fatores de risco da SMet e VOP

	VOP	
	β (95% IC)	P
PAS (mmHg)	0,166 (122 - 128)	0,124
TG (mg/dL)	0,305 (140 - 178)	0,011
HDLc (mg/dL)	-0,073 (42 - 48)	0,534
GLI (mg/dL)	0,232 (98 - 103)	0,031

VOP, velocidade de onda de pulso; PAS, pressão arterial sistólica; TG, triglicérides; HDL-c, *high density lipoprotein-cholesterol*; GLI, glicemia de jejum.

Porém, o fator idade é preditor da VOP e foi acrescentada ao modelo da análise de correlação. Nesse modelo, apenas idade e triglicérides permaneceram associados à VOP ($R^2=0,402$) (**Tabela 7**).

Tabela 7 - Regressão linear multivariada entre idade, fatores de risco da SMet e VOP

	VOP	
	β (95% IC)	P
PAS (mmHg)	0,179 (122 - 128)	0,068
TG (mg/dL)	0,219(140 - 178)	0,048
HDLc (mg/dL)	-0,166 (42 - 48)	0,128
GLI (mg/dL)	0,167 (98 - 103)	0,088
Idade (anos)	0,390 (47-50)	0,000

VOP, velocidade de onda de pulso; PAS, pressão arterial sistólica; TG, triglicérides; HDL-c, *high density lipoprotein-cholesterol*; GLI, glicemia de jejum.

A análise de correlação linear univariada mostrou associação dos fatores PAS, PAD, CA e glicemia de jejum com a atividade nervosa simpática (**Tabela 8**).

Tabela 8 - Correlação linear univariada entre os fatores de risco da SMet e ANSM

	ANSM	
	R	P
PAS (mmHg)	0,417	0,001
PAD (mmHg)	0,403	0,002
CA (cm)	0,269	0,041
TG (mg/dL)	0,257	0,052
HDLc (mg/dL)	-0,205	0,123
GLI (mg/dL)	0,448	<0,001

ANSM, atividade nervosa simpática muscular; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c, *high density lipoprotein-cholesterol*; GLI, glicemia de jejum.

Na análise de regressão linear multivariada entre os fatores de risco da SMet que tiveram associação com a ANSM na correlação univariada, somente a glicemia se mostrou como fator preditor da ANSM (**Tabela 9**).

Tabela 9 - Regressão linear multivariada dos fatores de risco da SMet com a ANSM

	ANSM	
	β (95% IC)	P
PAS (mmHg)	0,287 (122 - 128)	0,108
PAD (mmHg)	0,096 (78 - 83)	0,589
CA (cm)	0,081(101 - 105)	0,505
GLI (mg/dL)	0,368 (98 - 103)	0,004

ANSM, atividade nervosa simpática muscular; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; CA, circunferência abdominal; GLI, glicemia de jejum.

O grupo SMet+GLI apresentou sobreposição dos prejuízos vascular e autonômico, sugerindo uma possível associação entre eles. Na tentativa de elucidar uma possível associação entre os sistemas nervoso e vascular, foi realizada a análise de correlação na qual foi observada associação entre diâmetro de carótida e ANSM (**Figura 15**), RVP e ANSM (**Figura 16**) e entre VOP e ANSM (**Figura 17**).

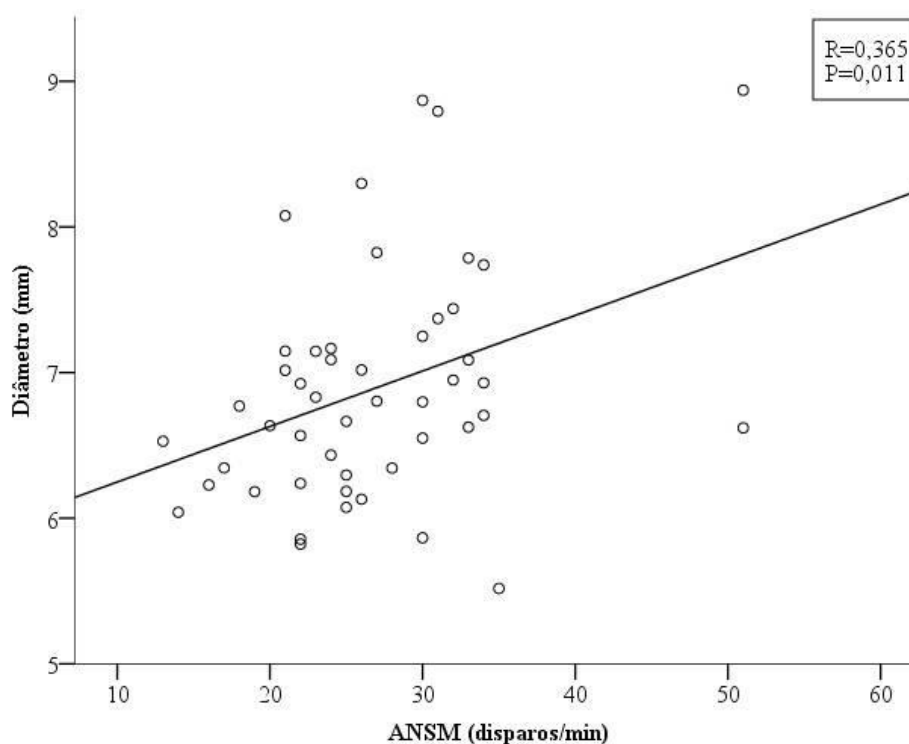


Figura 15 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e diâmetro da carótida. R= 0,365 e P = 0,011.

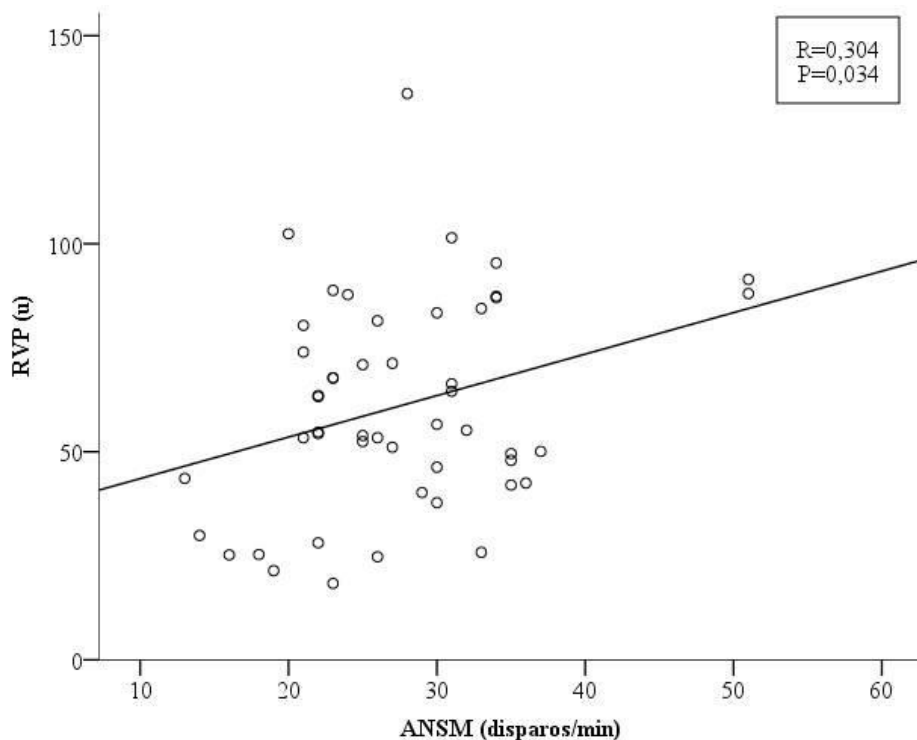


Figura 16 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a resistência vascular periférica (RVP). $R=0,304$ e $P=0,034$.

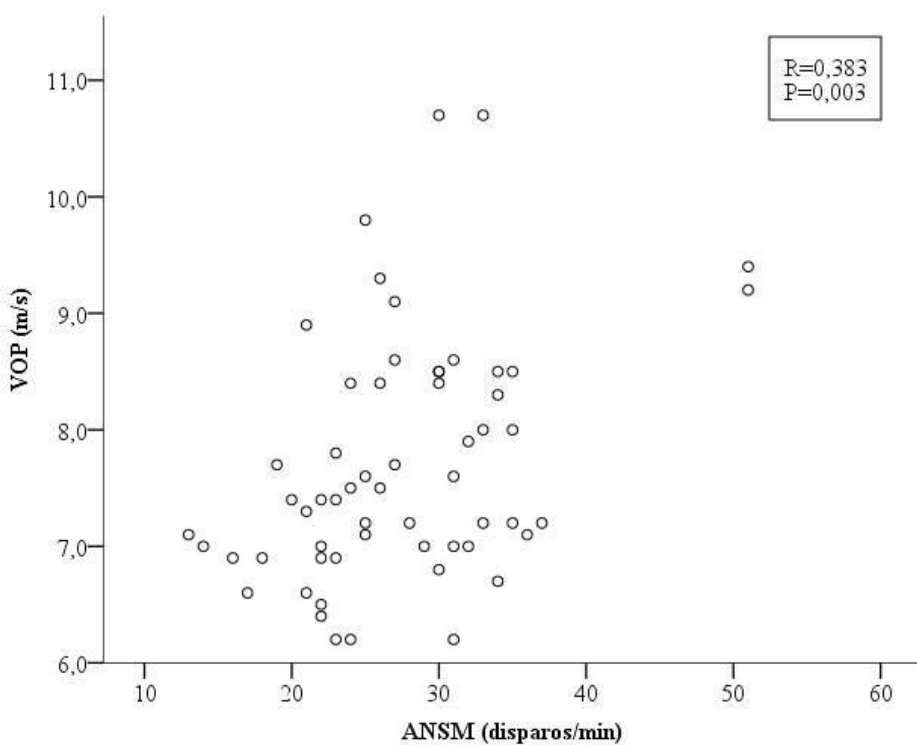


Figura 17 - Associação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a velocidade de onda de pulso (VOP). Teste de correlação de *Spearman*. $R=0,383$ e $P=0,003$.

5.DISSCUSSÃO

Notavelmente, mostramos que, mesmo na ausência da DM-2, o fator de risco glicemia de jejum aumentada adiciona prejuízo autonômico e vascular aos pacientes com SMet. A resistência vascular periférica (RVP) do grupo SMet+GLI foi maior que no CS. Além disso, o grupo SMet+GLI mostrou maiores níveis de velocidade de onda de pulso (VOP) que os grupos SMet-GLI e CS. O prejuízo vascular esteve presente nos pacientes com SMet+GLI, mesmo havendo similaridade nos outros fatores de risco no grupo SMet-GLI.

No intuito de analisar os mecanismos envolvidos no prejuízo vascular, foram analisados os níveis de ADMA e da atividade nervosa simpática. Em relação à ADMA, não foi possível identificar sua participação no prejuízo vascular, uma vez que os níveis plasmáticos de ADMA foram semelhantes entre os grupos e não apresentaram associação com outras variáveis. Estudos prévios corroboram com esses resultados, demonstrando não haver associação entre ADMA e VOP (88-90). Por outro lado, encontramos relação entre a hiperativação simpática e o prejuízo vascular na presença de pequenas mudanças na glicemia de jejum nos pacientes com SMet. Além da associação estatística entre glicemia e atividade nervosa simpática (ANSM), a ANSM estava aumentada em ambos os grupos com SMet em relação ao CS e estava elevada no SMet+GLI também em relação ao SMet-GLI, deixando claro o aumento progressivo da ANSM nos grupos estudados, isto é, a ANSM foi maior no grupo SMet-GLI em relação ao CS, e ainda maior no grupo SMet+GLI em relação aos grupos SMet-GLI e CS.

O aumento da rigidez arterial geralmente é acompanhado pela alteração estrutural, avaliada principalmente pelo aumento da espessura da camada íntima-média (EIM) carotídea. A relação entre glicemia e alteração estrutural é controversa na literatura. Ainda que a associação da glicemia com a EIM não esteja presente em indivíduos normoglicêmicos(91), já foi demonstrado que o aumento da EIM de carótida tem maior progressão em diabéticos não diagnosticados, evidenciando que níveis aumentados de glicemia aceleram o espessamento da camada íntima-média da parede da artéria carótida (92). Em outro estudo (93), em pacientes com DM-2 a EIM apresentou resultados similares aos indivíduos saudáveis. Nossos pacientes apresentaram valores de EIM semelhantes entre os grupos SMet e também comparados ao CS. Contudo, parece haver prejuízo estrutural de artérias centrais do grupo SMet+GLI em

relação ao CS, evidenciado pelo diâmetro de carótida aumentado nesses pacientes e a sua associação com a ANSM. Em pacientes com SMet já foi demonstrado que a apneia obstrutiva do sono adiciona prejuízo funcional e estrutural nas carótidas, pois nos indivíduos com SMet e apneia obstrutiva do sono não apenas o diâmetro de carótida estava aumentado, mas também a VOP e a EIM (94). Nesse mesmo estudo, os grupos com e sem apneia foram semelhantes em relação aos fatores de risco da SMet e diferiam apenas quanto à presença da apneia obstrutiva do sono.

Nosso grupo SMet+GLI apresentou maiores valores para o índice HOMA comparado ao CS. Além disso, somente no grupo SMet+GLI todos os pacientes apresentaram RI de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, 2014(31). Adicionalmente, o índice HOMA apresentou correlação positiva com a VOP e com a RVP, sugerindo o envolvimento da RI no prejuízo vascular em artérias centrais e periféricas. Contudo, o interesse do presente estudo foi estudar se em estágios iniciais de alteração glicêmica, quando há diminuição da tolerância a glicose, a função vascular já estaria comprometida nos pacientes com SMet, e para isso os grupos foram divididos considerando a glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL. De fato, demonstramos que a presença da glicemia aumentada adiciona prejuízo nas funções vascular e autonômica nos pacientes com SMet, mesmo na ausência do DM-2.

Os limiares de índice glicêmico para determinar o prejuízo vascular podem depender da população estudada. Estudos prévios demonstraram que tanto em pacientes diabéticos como em hipertensos a RI prejudica as propriedades elásticas da artéria e a função vascular (11, 24, 95, 96). Nossos achados reforçam os achados em estudo anterior, o qual demonstrou que, em pacientes não diabéticos e pareados quanto aos outros fatores de risco, as alterações na glicemia (97) estão associadas ao aumento da VOP. Sabe-se que a hiperglicemia aguda aumenta o estresse oxidativo através do prejuízo causado no relaxamento vascular dependente do endotélio(98). Cronicamente, a hiperglicemia altera a razão colágeno/elastina na parede arterial, através do aumento da produção de produtos finais da glicação avançada (AGEs).

A VOP não mostrou associação com a glicemia no estudo de Sengstock DM et al.(95). Sendo assim, os autores sugeriram que algum mecanismo, diferente do

acúmulo de AGEs deflagrado pela exposição vascular à hiperglicemia, esteja envolvido nessa relação.

Nosso estudo traz luz a essa questão. Encontramos que a hiperativação simpática é, ao menos em parte, um importante mecanismo envolvido.

O envolvimento da ANSM com as alterações na função e estrutura vasculares não está totalmente esclarecido. Sabe-se que a atividade nervosa simpática (ANS) influencia a função vascular por múltiplos mecanismos, entre eles a vasoconstrição alfa adrenérgica, o aumento da pressão arterial, as alterações metabólicas e a hipertrofia das células musculares lisas (91), que está envolvida no remodelamento da parede vascular, aumentando a tonicidade vascular. Além disso, é conhecido que a ANS e a função vascular possuem vias de regulação em comum. Dessa forma, mecanismos relacionados à disfunção endotelial podem permear a associação entre a rigidez arterial e o tráfico simpático. Nesse aspecto, merecem destaque o óxido nítrico (NO), espécies reativas de oxigênio, a endotelina e o sistema renina angiotensina (99). Em indivíduos com resistência à insulina, as vias dependentes da fosfoinositídeo 3-quinase (PI3-K), que regula a produção do NO (vasodilatador) e da proteína quinase ativada por mitogênese (MAPK), que regula a secreção de endotelina -1 (ET-1, vasoconstritor), estão prejudicadas, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de ET-1 e diminuindo a biodisponibilidade do NO (100). O aumento da ET-1, por sua vez, eleva a ANSM (99, 101).

A associação entre ANSM e VOP foi mostrada na literatura em indivíduos jovens treinados(102), em homens saudáveis(103) e em mulheres na menopausa. Interessantemente, mulheres na idade fértil apresentam essa associação negativa, sugerindo que o fator protetor vascular da mulher atua de alguma forma no retardamento do envelhecimento arterial. Em acordo com esses achados, encontramos associação da ANSM e VOP e também entre a ANSM e RVP nos pacientes com SMet e CS de ambos os sexos. Adicionalmente, mostramos haver associação entre ANSM e GLI. Esses dados revelam que alterações glicêmicas prejudicam a função autonômica, e a ANS está envolvida no prejuízo vascular.

Indivíduos com SMet apresentam prejuízo na função e estrutura vascular. O fator de risco cardiovascular glicemia de jejum alterada parece ser o principal agravante desse prejuízo. O aumento da ANSM apresentou fundamental

participação no desenvolvimento do prejuízo vascular, intermediada pela resistência à insulina.

A relação entre ativação simpática e SMet é evidente, no entanto, a discussão sobre qual seria a gênese do problema, conhecida como dilema “o ovo-e-a-galinha”, vem intrigando cientistas há muitas décadas.

O consumo alimentar em excesso poderia ser responsável por aumentar a ANS (104), dessa forma, a obesidade seria a causa inicial do distúrbio autonômico, levando ao quadro da SMet.

O aumento na ANS poderia ser ativado pela hiperinsulinemia dos pacientes resistentes à insulina, segundo Reaven G (21). Esse aumento na ANS seria o pano de fundo para o desenvolvimento da SMet, uma vez que a ANS aumentada levaria à hipertensão. Nossos dados estão alinhados com essa teoria, já que, de fato, a presença da glicemia alterada aumentou a ANSM dos pacientes com SMet. Esses mesmos pacientes tiveram maior prejuízo vascular. O prejuízo vascular, por sua vez, é um dos focos iniciais da hipertensão (105, 106).

Há ainda a teoria de que o prejuízo vascular (rarefação vascular), oriunda possivelmente do aumento da atividade nervosa simpática, estaria levando à hipertensão e à RI (17).

Para Masuo K et al.(107), a ANS estaria levando à hiperinsulinemia e a decorrente hipertensão. Nesse estudo os indivíduos foram acompanhados por dez anos, no entanto, a população estudada era de japoneses, o que dificulta expandir o resultado para outras populações. Alguns anos mais tarde, o mesmo grupo sugeriu que o aumento da ANS de obesos estaria mais relacionado ao aumento da PA do que da glicemia (19).

Alinhado a essa teoria, em nosso estudo aqueles pacientes com glicemia alterada tiveram maior ANSM e maior prejuízo vascular, e o prejuízo vascular poderá futuramente aumentar a PA desses pacientes.

O aumento da VOP pode ser decorrente do aumento da RVP, portanto, seria esperado haver associação entre essas duas variáveis vasculares. Contudo, em nossa amostra não encontramos essa associação. Uma possível explicação para esse resultado pode ser devido a diferenças metodológicas e de magnitude de resposta de cada medida. Além disso, é possível que a explicação para a falta de correlação entre a RVP e a VOP esteja na diferença da anatomia dessas

estruturas. Os leitos vasculares centrais e periféricos apresentam características anatômicas distintas, que podem refletir em uma relação de estímulo-resposta diferente entre os leitos e nos mecanismos envolvidos em suas funções. É conhecido que os fatores relaxantes do endotélio agem na musculatura lisa e que a RVP é predominantemente endotélio dependente. Anatomicamente, as artérias centrais, mais calibrosas, possuem uma quantidade maior de fibras de elastina em relação ao músculo liso. A relação inversa está presente nas artérias menos calibrosas (periféricas), com maior quantidade de músculo liso.

A medida do fluxo sanguíneo muscular (FSM) de repouso possibilitou a investigação da RVP através da relação estabelecida entre o FSM com a pressão arterial média. No entanto, essa técnica é limitada para o estudo da resposta do endotélio vascular. A relação da atividade simpática vasoconstritora e formação de NO pode ser estudada através de condições onde se tem um aumento crônico da ANS, como realizado no presente estudo, em pacientes com SMet. A função endotelial, no entanto, é mais especificamente estudada em manobras de reatividade vascular que aumentem o tráfico simpático, como o exercício de *hand grip* ou estresse mental, ou ainda com a medição do FSM durante a hiperemia reativa. Esta última avalia a capacidade vasodilatadora dos vasos de resistência devido a fatores como a biodisponibilidade do NO produzido por uma camada endotelial saudável.

Boger et al.(65) demonstraram haver associação forte e negativa entre ADMA com a excreção urinária de nitrato e com a dilatação mediada pelo fluxo, a qual é padrão ouro para a avaliação da função endotelial. Além disso, em indivíduos com disfunção endotelial, ADMA está associada ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (108). Porém, não encontramos diferenças nos níveis de ADMA entre os grupos. Da mesma forma, alguns autores também não encontraram diferenças nos valores de ADMA em diferentes grupos (109).

Os fatores de risco da SMet estão associados a alterações estruturais e funcionais no sistema vascular, aumentando a rigidez arterial. Estudos como o de Bruno RM et al.(24) apontam para a DM-2 como importante fator de prejuízo vascular. Já foram demonstrados diferentes mecanismos envolvidos na associação da resistência à insulina, ou apenas da glicemia de jejum alterada e aumento da rigidez arterial.

No presente estudo, independente da GLI, todos os indivíduos com SMet tinham ANSM aumentada. O fator de risco GLI acrescentou um aumento na ANSM, levando a danos vasculares. Os dados reforçam a implicação clínica da SMet na morbidade e mortalidade cardiovascular. Estes dados revelam a importância dos níveis de glicemia aumentados como um dos principais fatores de risco da SMet, prejudicando a rigidez arterial e a resistência periférica via hiperativação simpática. Este estudo demonstra a importância das estratégias para diminuir os níveis de glicose, mesmo na presença de pequenas alterações na glicemia de jejum. Neste contexto, estudos anteriores demonstraram que o tratamento não medicamentoso, baseado em educação nutricional/ dieta e exercício físico poderiam prevenir a DM-2 (110-113) e seria uma boa opção para o tratamento de pequenas alterações na glicemia de pacientes com SMet sem DM-2.

5.1. Limitações do estudo

Reconhecemos algumas limitações em nosso estudo.

A ADMA como medida adotada para avaliação da função vascular é limitada pois, mesmo sendo um inibidor endógeno da eNOS, e por isso induzir a disfunção endotelial. No entanto, não avaliamos o principal mecanismo de disfunção endotelial que é o estresse oxidativo (63). Dessa forma, não é possível assumir que o endotélio não está prejudicado. Além disso, é possível que a amostra tenha sido insuficiente para analisar a ADMA e o HOMA-IR, devido à variabilidade dentro dessas variáveis.

6.CONCLUSÃO

Encontramos que, em pacientes com SMet que apresentam o fator de risco glicemia de jejum alterada, existe uma sobreposição de prejuízos autonômico e vascular. O prejuízo vascular parece ser mais pronunciado nas artérias centrais que nas artérias periféricas. Adicionalmente, a atividade nervosa simpática está envolvida no processo de deterioração vascular.

Os dados indicam que, o tratamento desse fator de risco pode ser relevante para inibir a progressão do risco cardiovascular.

7. ANEXOS

Anexo A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº
 APTO:
 BAIRRO: CIDADE

 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:

 BAIRRO: CIDADE:

 CEP: TELEFONE: DDD
 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Dieta Hipocalórica e Exercício Físico em Pacientes com Síndrome Metabólica e Apnéia do Sono**

PESQUISADOR: Dra. Ivani Credidio Trombetta
 CARGO/FUNÇÃO: Profa. Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício InCor - HC FMUSP
 INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CREF 019280-G e Nº Matr. HC: 26.097

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	Ž	RISCO MÍNIMO	x Ž	RISCO MÉDIO	Ž
RISCO BAIXO	Ž	RISCO MAIOR	Ž		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: A síndrome metabólica se caracteriza pela obesidade abdominal que favorece a apnéia obstrutiva do sono (interrupções da respiração durante o sono). Devido a isso, avaliaremos 40 indivíduos nos quais estudaremos a apnéia obstrutiva do sono e os efeitos da dieta e do exercício físico. Veremos se essas intervenções podem melhorar o padrão de sono e ajudar a diminuir as alterações presentes nesta doença.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Os procedimentos serão realizados no início, após 4 meses de período controle ou após 4 meses de dieta e treinamento físico.

Polissonografia: O sr(a) passará uma noite no Instituto do Coração, para realizar a polissonografia. Esse exame serve para avaliar o seu padrão de sono e ver se o sr(a) apresenta algum distúrbio do sono, como a “apnéia obstrutiva do sono”. Nesse exame serão colocados eletrodos (adesivos) no seu peito e cabeça. Esse aparelho permite que sejam observados aspectos respiratórios, detecção de movimentos do corpo durante a noite, além da atividade cerebral.

Ergoespirometria: O sr(a) respirará através de um bucal conectado a um aparelho (não respirará pelo nariz) e realizará uma sessão de exercício na bicicleta cuja carga iniciará baixa e irá aumentando até o máximo que o sr(a) aguentar, por aproximadamente 10 minutos. Essa avaliação serve para medir a sua capacidade física e ver como seu organismo (principalmente o seu coração e pulmão) responde ao esforço.

Coleta de sangue: será coletado sangue de uma veia do braço para medir os triglicérides, o colesterol total e frações, as gorduras presentes no sangue (ácidos graxos), além de outros hormônios e agentes inflamatórios. Após a coleta de sangue, você receberá um xarope com 75g de glicose para tomar, e amostras de sangue serão coletadas de meia em meia hora por 4 vezes (2 horas), para a medida da glicemia e insulina. O seu sangue será guardado em freezer para futura análise de todos estes elementos.

Avaliação da pressão arterial de 24 horas: Será colocado um aparelho de pressão automático no seu braço, ligado a um gravadorzinho preso ao cinto da calça. O Sr. (a) ficará com o aparelho que gravará a sua pressão arterial por 24 horas (1 dia).

Avaliação da composição corporal: Na posição deitada, serão colocados 2 eletrodos (adesivos) no seu peito do pé direito e no 2 dorso da sua mão direita (iguais aos usados no eletrocardiograma). Este exame medirá quantos quilos o seu corpo tem de gordura e de músculo.

Avaliação Neurovascular: Durante esse exame, serão realizadas as seguintes avaliações:

Avaliação dos quimiorreceptores periféricos e centrais: O sr(a) irá respirar (pela boca) através de um bucal, por 3 vezes, por um período de 5 minutos cada vez, uma mistura de gases que existe no ar, porém com concentrações um pouco diferentes das existentes no ar que o sr(a) respira. Isso é necessário para ver como o seu organismo reage a diferentes concentrações de oxigênio.

Microneurografia: serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna.

Pletismografia: serão colocados dois manguitos, semelhantes ao aparelho de pressão, um no braço e um no punho, e um elástico fino no antebraço, para medida da quantidade de sangue do vaso sanguíneo do antebraço.

Eletrocardiografia: serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração.

Finapress: será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial.

Cinta Respiratória: será colocada uma cinta logo abaixo do peito para se registrar continuamente a respiração.

Dieta hipocalórica: o sr(a) será orientado a realizar dieta hipocalórica e passará em consultas semanais para controle de peso. A dieta terá duração de 3 meses.

Treinamento físico: terá duração de 3 meses e será realizado três vezes por semana. O exercício será feito em bicicleta por até 40 minutos e mais 15 minutos de exercícios para fortalecimento de alguns músculos. O treinamento será realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (bloco II – 1º subsolo), do Instituto do Coração.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Polissonografia: risco mínimo.

Ergoespirometria: O fato do sr(a) respirar só pela boca nesse exame pode deixar a sua boca um pouco seca. Por ser um teste máximo, o sr(a) estará sujeito aos riscos que ocorrem quando o sr(a) faz um esforço (sua pressão pode aumentar exageradamente, podem ocorrer arritmias ou isquemia do coração), porém, quando o médico cardiologista que estará realizando seu exame observar qualquer alteração que envolva um risco maior para o sr(a), o teste será interrompido.

Coleta de sangue: O sr(a) poderá apresentar um hematoma no antebraço no local que foi coletado o sangue.

Avaliação da Pressão Arterial de 24 horas: O sr(a) poderá ter o seu sono atrapalhado, pois o aparelho apertará ligeiramente o seu braço a cada medida da pressão arterial (de 20 em 20 minutos).

Avaliação da composição corporal: risco mínimo.

Avaliação dos quimiorreceptores periféricos e centrais: Raramente, o sr(a) pode sentir tontura e batadeira no coração.

Microneurografia: Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, o sr(a) poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha. Após o exame, o sr(a) poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar no local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na

perna durante as duas primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos), essas sensações podem durar por um período de até 2-3 meses.

Pletismografia: risco mínimo.

Eletrocardiografia: risco mínimo.

Finapress: risco mínimo.

Cinta Respiratória: risco mínimo.

Polissonografia: risco mínimo.

Dieta hipocalórica: risco mínimo.

Treinamento físico: Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de ocorrerem arritmias, isquemia do coração ou lesões musculares. Contudo, todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais de Ed. Física especializados e haverá um médico cardiologista de plantão na Unidade para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

- Para o sr(a): A dieta hipocalórica levará a um emagrecimento. O treinamento físico melhorará sua condição física. As duas condutas trazem benefícios à saúde, pois podem ajudar a diminuir a pressão arterial, o colesterol, a obesidade, etc, melhorando a qualidade de sua vida.
- Para os pesquisadores: Melhor compreensão do controle neurovascular e sua relação com a apnéia obstrutiva do sono e os componentes quimiorreflexos, além dos efeitos da dieta e do treinamento físico no controle neurovascular na síndrome metabólica.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Nenhum.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O sr(a). terá:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

8.REFERÊNCIAS

1. Nock NL, Li L, Larkin EK, Patel SR, Redline S. Empirical evidence for "syndrome Z": a hierarchical 5-factor model of the metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures. *Sleep*. 2009;32(5):615-22.
2. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53 Suppl 3:S25-8.
3. 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.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Jama*. 2002;287(3):356-9.
5. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2966-70.
6. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report*. 2009(13):1-7.
7. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-4.
8. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(7):1143-52.
9. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S, Jr., et al. [Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals]. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):407-13.
10. Rigo JC, Vieira JL, Dalacorte RR, Reichert CL. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly community: comparison between three diagnostic methods. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(2):85-91.

11. Bortolotto LA. [Modifications of structural and functional properties of large arteries in diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(2):176-84.
12. Kim OY, Paik JK, Lee JY, Lee SH, Lee JH. Follow-ups of metabolic, inflammatory and oxidative stress markers, and brachial-ankle pulse wave velocity in middle-aged subjects without metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(5):382-8.
13. Tjonna AE, Rognmo O, Bye A, Stolen TO, Wisloff U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *J Strength Cond Res.* 2011;25(9):2552-8.
14. Dao HH, Essalihi R, Bouvet C, Moreau P. Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res.* 2005;66(2):307-17.
15. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(10):812-9.
16. Schlaich M, Straznicky N, Lambert E, Lambert G. Metabolic syndrome: a sympathetic disease? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(2):148-57.
17. Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, Andersson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation, and insulin resistance in hypertension. *Blood Press.* 1992;1(1):9-19.
18. 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.
19. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Weight gain-induced blood pressure elevation. *Hypertension.* 2000;35(5):1135-40.
20. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978;298(23):1295-301.
21. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283-303.

22. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):267-82, table of contents.
23. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond).* 1992;83(6):717-21.
24. Bruno RM, Penno G, Daniele G, Pucci L, Lucchesi D, Stea F, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction. *Diabetologia.* 2012;55(6):1847-55.
25. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2823-7.
26. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A, Feener EP, Hein KD, Igarashi M, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest.* 1999;104(4):447-57.
27. Eldor R, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. In vivo actions of peroxisome proliferator-activated receptors: glycemic control, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 2:S162-74.
28. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057-69.
29. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583.
30. Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, Andersson O, Brant DO. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm. *Hypertension.* 1993;21(5):618-23.
31. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes. Ltda. AF, editor. Rio de Janeiro 2014.

32. Levitzky YS, Pencina MJ, D'Agostino RB, Meigs JB, Murabito JM, Vasan RS, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(3):264-70.
33. Khoo MC, Oliveira FM, Cheng L. Understanding the metabolic syndrome: a modeling perspective. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2013;6:143-55.
34. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(6):874-81.
35. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-20.
36. Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? *Diabetes*. 1994;43(6):735-40.
37. Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*. 1985;28(3):119-21.
38. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes*. 2005;54(2):333-9.
39. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):12-9.
40. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, et al. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003;107(16):2089-95.
41. Jahn LA, Hartline L, Rao N, Logan B, Kim JJ, Aylor K, et al. Insulin Enhances Endothelial Function Throughout the Arterial Tree in Healthy But Not Metabolic Syndrome Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1198-206.

42. Rodriguez CJ, Miyake Y, Grahame-Clarke C, Di Tullio MR, Sciacca RR, Boden-Albala B, et al. Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2005;96(9):1273-7.
43. Nakhjavani M, Karimi-Jafari H, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, Ghadiri-Anari A. ADMA is a correlate of insulin resistance in early-stage diabetes independent of hs-CRP and body adiposity. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010;71(4):303-8.
44. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Galiano Leone G, Bruni R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension. *Int J Cardiol.* 2010;142(3):236-41.
45. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-536.
46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219.
47. Umpierre D, Stein R. Hemodynamic and vascular effects of resistance training: implications for cardiovascular disease. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(4):256-62.
48. Aires MM. *Fisiologia*. LC m, editor. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011.
49. Rodrigues SL, Baldo MP, Lani L, Nogueira L, Mill JG, Sa Cunha R. Body mass index is not independently associated with increased aortic stiffness in a Brazilian population. *Am J Hypertens.* 2012;25(10):1064-9.
50. Johansen NB, Vistisen D, Brunner EJ, Tabak AG, Shipley MJ, Wilkinson IB, et al. Determinants of aortic stiffness: 16-year follow-up of the Whitehall II study. *PLoS One.* 2012;7(5):e37165.

51. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38(3):429-33.
52. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, et al. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2010;55(4):855-61.
53. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, et al. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension*. 2005;45(2):187-92.
54. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999;99(18):2434-9.
55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
56. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
57. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1388-95.
58. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
59. Sauve M, Hui SK, Dinh DD, Foltz WD, Momen A, Nedospasov SA, et al. Tumor necrosis factor / sphingosine-1-phosphate signaling augments resistance artery myogenic tone in diabetes. *Diabetes*. 2016.
60. Brooks SD, DeVallance E, d'Audiffret AC, Frisbee SJ, Tabone LE, Shrader CD, et al. Metabolic syndrome impairs reactivity and wall mechanics of cerebral

resistance arteries in obese Zucker rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(11):H1846-59.

61. Jiang J, Zheng JP, Li Y, Gan Z, Jiang Y, Huang D, et al. Differential contribution of endothelium-derived relaxing factors to vascular reactivity in conduit and resistance arteries from normotensive and hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):393-8.

62. Matsumoto T, Goulopoulou S, Taguchi K, Tostes RC, Kobayashi T. Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes. *Br J Pharmacol*. 2015;172(16):3980-4001.

63. Munzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J*. 2010;31(22):2741-8.

64. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Frazzatto E, Alves MJ, et al. Gly16 + Glu27 beta2-adrenoceptor polymorphisms cause increased forearm blood flow responses to mental stress and handgrip in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(3):787-94.

65. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(18):1842-7.

66. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285(3):H974-82.

67. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, Ridker PM, Rajagopalan S. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol*. 2001;88(11):1264-9.

68. Rondo PH, Freire MB, D'Abronzio FH, Macedo I, Chavez-Jauregui RN, Luzia LA. The relationship between arterial elasticity and lipid profile in people with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89(3):e62-5.

69. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):951-7.

70. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31.
71. Licht CM, de Geus EJ, Penninx BW. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2484-93.
72. Wulsin LR, Horn PS, Perry JL, Massaro JM, D'Agostino RB. Autonomic Imbalance as a Predictor of Metabolic Risks, Cardiovascular Disease, Diabetes, and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2443-8.
73. Toschi-Dias E, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves MJ, et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304(7):H1038-44.
74. Del Rio R, Quintanilla RA, Orellana JA, Retamal MA. Neuron-Glia Crosstalk in the Autonomic Nervous System and Its Possible Role in the Progression of Metabolic Syndrome: A New Hypothesis. *Front Physiol.* 2015;6:350.
75. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1083:129-52.
76. Straznicky NE, Grima MT, Sari CI, Karapanagiotidis S, Wong C, Eikelis N, et al. The relation of glucose metabolism to left ventricular mass and function and sympathetic nervous system activity in obese subjects with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):E227-37.
77. Straznicky NE, Eikelis N, Nestel PJ, Dixon JB, Dawood T, Grima MT, et al. Baseline sympathetic nervous system activity predicts dietary weight loss in obese metabolic syndrome subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):605-13.
78. Gamboa A, Okamoto LE, Arnold AC, Figueroa RA, Diedrich A, Raj SR, et al. Autonomic blockade improves insulin sensitivity in obese subjects. *Hypertension.* 2014;64(4):867-74.
79. Seravalle G, Grassi G. Sympathetic Nervous System, Hypertension, Obesity and Metabolic Syndrome. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016.

80. Moreira MC, Pinto IS, Mourao AA, Fajemiroye JO, Colombari E, Reis AA, et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? *Front Physiol.* 2015;6:234.
81. Casey DP, Curry TB, Joyner MJ, Charkoudian N, Hart EC. Acute beta-adrenergic blockade increases aortic wave reflection in young men and women: differing mechanisms between sexes. *Hypertension.* 2012;59(1):145-50.
82. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care.* 1994;17(2):152-4.
83. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(2):H469-75.
84. Bortolotto LA, Blacher J, Kondo T, Takazawa K, Safar ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens.* 2000;13(2):165-71.
85. 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.
86. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2012;30(3):445-8.
87. 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.
88. Paiva H, Kahonen M, Lehtimaki T, Raitakari OT, Jula A, Viikari J, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) has a role in regulating systemic vascular tone in young healthy subjects: the cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Hypertens.* 2008;21(8):873-8.

89. Serg M, Kampus P, Kals J, Zagura M, Muda P, Tuomainen TP, et al. Association between asymmetric dimethylarginine and indices of vascular function in patients with essential hypertension. *Blood Press*. 2011;20(2):111-6.
90. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):85.
91. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Age-associated arterial wall thickening is related to elevations in sympathetic activity in healthy humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(4):H1205-10.
92. Wagenknecht LE, Zaccaro D, Espeland MA, Karter AJ, O'Leary DH, Haffner SM. Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1035-41.
93. Zhang L, Yin JK, Duan YY, Liu X, Xu L, Wang J, et al. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:39.
94. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):249-54.
95. Sengstock DM, Vaitkevicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2823-7.
96. Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):12-9.
97. Ikonomidis I, Lambadiari V, Pavlidis G, Koukoulis C, Kousathana F, Varoudi M, et al. Insulin resistance and acute glucose changes determine arterial elastic properties and coronary flow reserve in dysglycaemic and first-degree relatives of diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):455-62.
98. de Koning EJ, Rabelink TJ. Endothelial function in the post-prandial state. *Atheroscler Suppl*. 2002;3(1):11-6.

99. Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol.* 2012;3:284.
100. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(1):5-12.
101. Bruno RM, Sudano I, Ghiadoni L, Masi L, Taddei S. Interactions between sympathetic nervous system and endogenous endothelin in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 2011;57(1):79-84.
102. Smith MM, Buffington CA, Hamlin RL, Devor ST. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and aortic wave reflection characteristics in aerobic- and resistance-trained subjects. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(12):2609-19.
103. Swierblewska E, Hering D, Kara T, Kunicka K, Kruszewski P, Bieniaszewski L, et al. An independent relationship between muscle sympathetic nerve activity and pulse wave velocity in normal humans. *J Hypertens.* 2010;28(5):979-84.
104. Landsberg L, Young JB. Fasting, feeding and regulation of the sympathetic nervous system. *N Engl J Med.* 1978;298(23):1295-301.
105. Folkow B, Hallback M, Lundgren Y, Sivertsson R, Weiss L. Importance of adaptive changes in vascular design for establishment of primary hypertension, studied in man and in spontaneously hypertensive rats. *Circ Res.* 1973;32:Suppl 1:2-16.
106. Folkow B. Structure and function of the arteries in hypertension. *Am Heart J.* 1987;114(4 Pt 2):938-48.
107. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Metabolic effects of long-term treatments with nifedipine-retard and captopril in young hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 1997;10(6):600-10.
108. Sydow K, Munzel T. ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl.* 2003;4(4):41-51.

109. Kelly AS, Gonzalez-Campoy JM, Rudser KD, Katz H, Metzigg AM, Thalin M, et al. Carvedilol-lisinopril combination therapy and endothelial function in obese individuals with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(2):85-91.
110. Rohling M, Herder C, Stemper T, Mussig K. Influence of Acute and Chronic Exercise on Glucose Uptake. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2868652.
111. Snitker S, Mitchell BD, Shuldiner AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes. *Lancet*. 2003;361(9351):87-8.
112. Lloyd CE, Barnett AH. Physical activity and risk of diabetes. *Lancet*. 2008;371(9606):5-7.
113. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.