**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**O impacto da intervenção com suplementação de ácido
alfa-lipóico e alfa-tocoferol no controle da resistência à
insulina e outros componentes da síndrome metabólica
em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**

Andréia Madruga de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Saúde Pública para obtenção
do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Nutrição.

Orientadora: Profa. Assoc. Patrícia Helen
de Carvalho Rondó.

São Paulo

2008

O impacto da intervenção com suplementação de ácido alfa-lipóico e alfa-tocoferol no controle da resistência a insulina e outros componentes da síndrome metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Andréia Madruga de Oliveira

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Saúde Pública.

Área de Concentração: Nutrição.

Orientadora: Profª. Dra. Patrícia Helen de Carvalho Rondó.

São Paulo
2008

Dedico este trabalho a...

*meu marido **ROBERTO**, obrigada pelo total apoio, força, compreensão, Amor e presença constante em todos os momentos, principalmente nas turbulências..., não tem jeito, a vida também é feita delas, mas, dividindo com você, tudo fica bem mais fácil...*

*minhas filhas **ISABELLA** e **CAMILLA**, que **DEUS** me incumbiu de cuidar e amar incondicionalmente. Com um imenso prazer dividirei os frutos deste trabalho com vocês. Que eu possa conseguir recompensar os momentos de ausência. Amo muito vocês...*

*meus pais **SIDNEY** e **CARMEN**, pelo enorme esforço que vocês fizeram quando me proporcionaram estudar; meus irmãos **MARCO ANTÔNIO** e **MICHELLE**, os quais **DEUS** colocou em um lugar tão especial na minha vida, sempre ao meu lado. O Amor que nos une encurta as distâncias...*

*todos os **DIABÉTICOS** que atenderam prontamente ao meu convite, participando ativamente desta jornada comigo. Agradeço a vocês pela receptividade, disposição, colaboração e principalmente pela total confiança que depositaram em mim...
obrigada!*

Agradecimento Especial

*“Somos todos anjos com uma só asa.
E só poderemos voar quando abraçados uns aos outros”.*

Luciano de Crescenzo

*À Profa. Dra. **Patrícia Helen de Carvalho Rondó**,
querida orientadora, por conduzir e dividir comigo mais
uma conquista. Sou grata pelo acolhimento, pelas
oportunidades que me confiou, pelo exemplo de
profissional e pelos momentos de alegrias, desabafos e
choros (poucos), que ultrapassaram as fronteiras da
Academia.*

Muito obrigada mesmo!

Agradecimentos

”Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.

Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”.

Antoine de Saint-Exupéry

Agradecer é, antes de tudo, um ato de humildade, assim como de reconhecimento a todos aqueles que compartilharam comigo a realização deste trabalho. Ao que me lançou um olhar de apoio, ao que me falou uma palavra de incentivo, ao que me fez um gesto de compreensão. Ao que fez a crítica e me apontou possibilidades, ao que foi exigente e esclarecedor, aos que me inspiraram e aos que acreditaram em mim. De maneira muito especial, agradeço algumas destas inúmeras presenças que possibilitaram meu caminhar:

***Deus** de todos nós, obrigada por me fazer sentir sua presença; obrigada pelo seu amor e cuidado incessantes para comigo; obrigada por me ajudar a abrir as portas que encontrei; obrigada pelas pessoas que colocastes em meu caminho...*

***Dr. Homero D’Abronzo**, por facilitar a acessibilidade, seleção e recrutamento dos pacientes e também pelas suas sugestões e questionamentos sempre muito bem vindos.*

Dra. Beatriz Sayeg Freire, pelas valiosas sugestões, ainda na fase de preparação deste trabalho.

Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso, agradeço com carinho especial todas as sugestões, o convívio e a atenção dispensada.

Prof. Dr. José Maria Pacheco de Souza, pela sua valiosa orientação estatística, paciência e dedicação aos alunos.

Equipe de profissionais das Policlínicas e do NIS de Jundiaí-SP, especialmente ao Dr. Hélio Caetano de Mello e Enfermeira Isabel que fizeram com que o trabalho de campo se tornasse possível.

Relthy cápsulas moles, que ao entender as necessidades especiais do projeto, tornou possível o encapsulamento dos antioxidantes.

Símone e Rosana, que fizeram com que eu me sentisse capaz e segura nas determinações plasmáticas das vitaminas.

Querida colega Vanessa Illison, por estar sempre disposta a colaborar e por me acompanhar prontamente em várias fases deste trabalho.

Às colegas de Pós-Graduação, em especial Julie Cristie, Jesuana, Joilane, Silmara, Lígia, Adriana, Débora e Carolina, o convívio diário, as trocas de experiências e de conhecimento me proporcionaram muito carinho e apoio durante este período.

Aos demais Docentes e Funcionários do Departamento de Nutrição e da Comissão de Pós-Graduação, pela atenção, apoio e carinho durante todos estes anos.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio à pesquisa concedido, fundamental para a execução deste projeto - Projeto 04/04108-1.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa de estudos de doutorado concedida.

RESUMO

Oliveira AM. **O impacto da suplementação com ácido α -lipóico e α -tocoferol no controle da resistência à insulina e outros componentes da Síndrome Metabólica de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.** São Paulo, 2008. [Tese de Doutorado – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo].

Introdução. Concomitantemente com as doenças infecto-contagiosas e as carências nutricionais, o diabetes mellitus tipo 2 é reconhecidamente um importante problema de Saúde Pública, se consideradas as limitações que impõem à qualidade de vida dos indivíduos e aos elevados custos sociais decorrentes dos tratamentos, perda de produtividade e abreviação da expectativa de vida. Uma das características que predispõe à doença na população é a presença da Síndrome Metabólica caracterizada, entre outros fatores, pela obesidade central, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e resistência à insulina. Além da terapia medicamentosa usual, e apesar de alguns resultados controversos, o uso dos antioxidantes tem demonstrado individualmente o seu papel na redução do estresse oxidativo e melhora da ação da insulina na utilização da glicose pelos diversos tecidos do corpo. **Objetivos.** Avaliar o impacto da intervenção com suplementação combinada dos antioxidantes ácido lipóico e α -tocoferol nos componentes da Síndrome Metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. **Metodologia.** Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo. Durante 16 semanas, 102 pacientes portadores de diabetes tipo 2 foram estudados. Todos eram usuários do Sistema de Saúde do Município de Jundiaí/SP. Quatro grupos foram formados, sendo o grupo nº. 1 placebo (n=26), o grupo nº. 2 suplementado com α -tocoferol-800mg/dia (n=25), o grupo nº. 3 suplementado com ácido α -lipóico-600mg/dia (n=26) e o grupo nº. 4 suplementado com os dois antioxidantes (n=25). Em todos os participantes do estudo foram determinados antes e após a suplementação com os antioxidantes: níveis de α -tocoferol, glicose e insulina de jejum, frações lipídicas, taxa de excreção de albumina urinária e PCR, além da antropometria e pressão arterial. O efeito da suplementação foi analisado através da diferença encontrada após a suplementação por análise de variância, comparando-se as diferenças entre os grupos e dentro dos grupos. **Resultados.** A média de idade dos pacientes foi de $61,2 \pm 8,5$ anos, sendo 64,7% do sexo feminino. Antes da

suplementação, 17,6% dos 102 diabéticos apresentavam hipovitaminose E (deficientes) e 57,8% (níveis baixos). Os níveis plasmáticos aceitáveis foram determinados em 24,5% da população estudada. Após a suplementação, a deficiência foi detectada em 15,7%, níveis baixos em 37,2% e aceitáveis em 47,1%. Nos grupos que tomaram a vitamina E, existiu uma diferença significativa ($p < 0,001$) nos níveis pré e pós-suplementação, sendo que nestes houve uma redução de 71% e 60% nos níveis de deficiência dos grupos 2 e 4, respectivamente ($< 2,2 \mu\text{mol/L}$ / mmol/L). Em relação ao índice de massa corporal (IMC), apenas 9,8% dos diabéticos eram eutróficos antes da suplementação e mantiveram-se assim ao final do estudo. Antes da suplementação, a maioria da coorte (46,1%) encontrava-se com sobrepeso e 27,5% com obesidade grau I; após a suplementação estes índices passaram para 50% e 22,6% de sobrepeso e obesidade grau I, respectivamente. Após a suplementação, houve redução dos níveis de proteína C reativa (PCR), taxa de excreção de albumina urinária e frações lipídicas, além da redução da prevalência de pacientes que apresentavam níveis elevados destes indicadores, característicos da síndrome metabólica, mas esta diferença não foi significativa ($p > 0,05$). Embora tenha existido redução da “*Homeostasis Model Assessment*” (HOMA-IR) no grupo suplementado com ácido α -lipóico, quando comparado com o placebo, não houve diferença significativa entre estes índices antes e depois da suplementação. **Conclusões.** Os resultados do presente estudo mostraram que a suplementação com os antioxidantes, vitamina E (α -tocoferol) e ácido α -lipóico e o sinergismo de ambos não exerceu efeito positivo na resistência à insulina e nos componentes da síndrome metabólica em pacientes diabéticos tipo 2.

Descritores: Vitamina E, ácido α -lipóico, diabetes tipo 2, resistência à insulina, síndrome metabólica.

ABSTRACT

Oliveira AM. **The impact of α -lipoic acid and α -tocopherol supplementation in the control of insulin resistance and other metabolic syndrome components in patients with type 2 diabetes mellitus.** Sao Paulo, 2008. [PhD Thesis – School of Public Health, University of Sao Paulo].

Introduction. Associated with infect-contagious diseases and malnutrition, diabetes mellitus type 2 is admittedly an important problem of Public Health, if limitations affecting individuals' quality of living and high social costs further to treatments, losses in productivity and shortening of life expectancy are taken into account. One of the characteristics that predispose the population to diseases is the presence of Metabolic Syndrome, characterized, among other factors, by central obesity, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, high blood pressure and insulin resistance. In addition to the usual medicinal therapy and despite controversial results, the use of antioxidants has played an important role in the reduction of oxidative stress and in the improvement in the effect of insulin when glucose is used all over the body tissues. **Objectives.** To assess the impact of the introduction of combined antioxidant α -lipoic acid and α -tocopherol in the components of the Metabolic Syndrome in patients with type-2 Diabetes mellitus. **Methodology.** Double-blind, placebo-controlled, randomized trial. During 16 weeks, 102 patients with type-2 diabetes were analyzed. All patients were users of the local Health System of Jundiaí, Sao Paulo, Brazil. Four groups were formed. Group 1 was given placebo (n=26), whilst group 2 individuals were given a daily supplement of 800mg α -tocopherol (n=25). Group 3 individuals were given a daily supplement of 600mg α -lipoic acid. Finally, group 4 individuals were given both antioxidants (n=25). The following rates were checked before and after antioxidant supplementation for all participants of the trial: level of α -tocopherol, glucose and fast insulin, lipid fractions, rate of urinary albumin excretion and C-reactive protein (CRP), as well as anthropometry and blood pressure. The effect of the supplementation was analyzed through the difference detected after the supplementation through variance analysis, comparing the differences among and within the various groups. **Results.** The average age of the patients was 61.2 ± 8.5 years, 64.7% of them being female. Before the supplementation, 17.6% of the 102 diabetic patients displayed hypovitaminosis E

(deficient) and 57.8% (low levels). The acceptable plasmatic levels were detected in 24.5% of the sample. After the supplementation, the deficiency was detected in 15.7%, low levels in 37.2% and acceptable levels, in 47.1%. There was a significant difference ($p < 0.001$) in the levels before and after supplementation in the groups which were given vitamin E, though in these groups there has been a reduction of 71% and 60% in their deficiency levels in groups 2 and 4, respectively ($< 2, 2 \mu\text{mol/L}$ / mmol/L). With respect to their body mass index (BMI), only 9.8% of the diabetic had a normal BMI before the supplementation and remained as such till the end of the study. Before the supplementation, the majority of the cohort (46.1%) was overweight and 27.5% had level I obesity. After the supplementation, these indexes went up to 50% and 22.6% overweight and level I obesity, respectively. After the supplementation, there was a reduction in the levels of CRP, their rate of microalbuminuria and lipid fractions, as well as the reduction of prevalence of patients who presented high levels of these indicators, which is characteristic of the metabolic syndrome, however insignificant ($p > 0.05$). Even though there has been a reduction of the *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) in the group which received α -lipoic acid, compared with the group which received placebo, there was no significant difference in these indexes before and after the supplementation. **Conclusion.** The results obtained in this study have shown that antioxidant supplementation, namely with vitamin E (α -tocopherol) and α -lipoic acid and a combination of both, did not play a positive role in insulin resistance and in the components of the metabolic syndrome in patients with type-2 diabetes.

Descriptors: Vitamin E, α -lipoic, type-2 diabetes, insulin resistance, metabolic syndrome.

ÍNDICE

	Pág.
RESUMO	
ABSTRACT	
1. INTRODUÇÃO	16
1.1. Magnitude mundial e brasileira do diabetes mellitus	16
1.2. Definição, classificação e complicações do diabetes mellitus	18
1.3. Síndrome Metabólica	20
1.4. Antioxidantes	27
1.4.1. Ácido α -lipóico	27
1.4.2. α -Tocoferol (vitamina E)	31
2. OBJETIVOS	37
2.1. Objetivo Geral	37
2.2. Objetivos Específicos	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS	38
3.1. Delineamento	38
3.2. Local	38
3.3. Amostra	39
3.3.1. Critérios de inclusão	40
3.3.2. Critérios de exclusão	41
3.4. Amostragem	41
3.4.1. Composição dos grupos de pacientes	42
3.5. Execução da pesquisa	43
3.5.1. Recrutamento	43
3.5.2. Medidas de adesão ao tratamento	45
3.5.3. Obtenção das amostras de sangue e urina	46
3.5.4. Dosagens bioquímicas	47
3.5.5. Método de análise do α -tocoferol (vitamina E)	51
3.5.6. Questionário	54

3.5.7. Avaliação antropométrica	55
3.5.8. Avaliação da pressão arterial	57
3.5.9. Índice HOMA-IR	58
3.6. Análise Estatística	59
3.7. Questões Éticas	60
4. RESULTADOS	61
4.1. Abrangência do estudo	61
4.2. Características gerais da amostra	61
4.3. Principais problemas relatados durante o segmento	65
4.4. Concentração de α -tocoferol plasmático	66
4.5. Análise de variância (ANOVA)	70
4.5.1. Avaliação antropométrica	70
4.5.2. Variáveis bioquímicas	73
4.5.3. Análise de variância (ANOVA)	79
5. DISCUSSÃO	82
5.1. Características gerais da amostra (Intervenção e Placebo)	83
5.2. Concentração de α -tocoferol plasmático	84
5.3. Ácido α -lipóico e diabetes tipo 2	85
5.4. Avaliação antropométrica	86
5.5. Perfil lipídico e hipertensão	88
5.6. Microalbuminúria, Proteína C reativa (PCR) e índice HOMA-IR	92
5.7. Efeitos dos antioxidantes	96
6. CONCLUSÕES	100
7. REFERÊNCIAS	102
ANEXOS	122
Anexo I – Formulário de Entrevista	122
Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	127
Anexo III – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa da FSP-COEP	128

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1.1. Prevalência de Diabetes Mellitus (DM) em algumas Capitais Brasileiras - Prevalência (%)	17
Tabela 1.2. Comparação das definições de síndrome metabólica	22
Tabela 1.3. Prevalência da Síndrome Metabólica - Estudos Populacionais	23
Tabela 3.1. Critérios de classificação das frações lipídicas (adultos)	48
Tabela 3.2. Classificação do IMC (Kg/m^2)	56
Tabela 3.3. Classificação da PA (>18 anos)	58
Tabela 4.1. Número e percentual de diabéticos, segundo as características sócio-demográficas. Jundiaí, SP, 2007	63
Tabela 4.2. Distribuição dos grupos de diabéticos, segundo as características sócio-demográficas. Jundiaí, SP, 2007	64
Tabela 4.3. Eventos relatados e/ou apresentados durante o período de segmento. Jundiaí, SP, 2007	65
Tabela 4.4. Distribuição dos pacientes por grupo e de acordo com os níveis de vitamina E ($\mu\text{mol/L}$ / mmol/L) pré e pós-suplementação. Jundiaí, SP, 2007	67
Tabela 4.5. Valores médios, desvios padrão (DP), mínimo e máximo e intervalo de confiança-(95%) das variáveis antropométricas. Jundiaí, SP, 2007	71
Tabela 4.6. Análise de variância de acordo com as diferenças obtidas nas variáveis antropométricas. Jundiaí, SP, 2007	72

Tabela 4.7. Valores médios, desvios padrão (DP), mínimo e máximo e intervalo de confiança-(95%) das variáveis bioquímicas – PCR e microalbuminúria. Jundiaí, SP, 2007	73
Tabela 4.8. Análise de variância de acordo com as diferenças obtidas na PCR e microalbuminúria. Jundiaí, SP, 2007	74
Tabela 4.9. Valores médios, desvios padrão (DP), mínimo e máximo e intervalo de confiança-(95%) das variáveis bioquímicas – perfil lipídico. Jundiaí, SP, 2007	76
Tabela 4.10. Análise de variância de acordo com as diferenças obtidas nas variáveis bioquímicas – Perfil lipídico, PCR e microalbuminúria. Jundiaí, SP, 2007	77
Tabela 4.11. Valores médios, desvios padrão (DP), mínimo e máximo e intervalo de confiança-(95%) das variáveis bioquímicas – glicemia, insulinemia e HOMA-IR. Jundiaí, SP, 2007	78
Tabela 4.12. Análise de variância de acordo com as diferenças obtidas nas variáveis bioquímicas – Glicemia, insulinemia e índice HOMA-IR. Jundiaí, SP, 2007	79
Tabela 4.13. Valores médios, desvios padrão (DP), mínimo e máximo e intervalo de confiança-(95%) da pressão arterial. Jundiaí, SP, 2007	80
Tabela 4.14. Análise de variância de acordo com as diferenças obtidas na pressão arterial. Jundiaí, SP, 2007	81

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1.1. Classificação do diabetes mellitus	19
Figura 1.2. Geração de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio no diabetes tipo 2 – radicais livres	26
Figura 1.3. Estrutura química do ácido α -lipóico e ácido dihidrolipóico	28
Figura 1.4. Estrutura Química da Vitamina E (tocoferóis e tocotrienóis)	32
Figura 3.1. Mapa do Município de Jundiaí e indicação dos locais de recrutamento e suplementação	40
Figura 3.2. Fluxograma do recrutamento	44
Figura 4.1. Distribuição dos pacientes por grupo e de acordo com os níveis de vitamina E ($\mu\text{mol/L}$ / mmol/L) antes da suplementação. Jundiaí, SP, 2007	68
Figura 4.2. Distribuição dos pacientes por grupo e de acordo com os níveis de vitamina E ($\mu\text{mol/L}$ / mmol/L) depois da suplementação. Jundiaí, SP, 2007	69
Figura 4.3. Distribuição dos pacientes por grupo e de acordo com as diferenças nos níveis de vitamina E ($\mu\text{mol/L}$ / mmol/L). Jundiaí, SP, 2007	69
Figura 4.4. Distribuição da população segundo taxa de excreção urinária de albumina, pré e pós-suplementação. Jundiaí, SP, 2007	75

1. Introdução

1.1 Magnitude mundial e brasileira do diabetes mellitus

O diabetes mellitus (DM) é um problema crescente de saúde pública. Independentemente da idade, condição social e localização geográfica é considerada uma das principais síndromes de evolução crônica que acometem o homem contemporâneo, sendo atualmente como a principal causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo.

Fatores como a crescente urbanização, o envelhecimento demográfico, aumento da obesidade e a queda do nível de atividade física contribuem para o aumento do DM. No ano 2000 estimou-se em 170 milhões o número de diabéticos, sendo que países como Índia, China e Estados Unidos estavam entre os que tinham o maior número de diabéticos no mundo (WILD 2004).

A partir da segunda metade do século XX os brasileiros passaram por grandes modificações no seu estilo de vida, incorporando assim, os mesmos fatores que predisponem o surgimento de novos casos de diabetes na população adulta. Segundo revisão de SARTORELLI e FRANCO (2003), a prevalência do DM2 está aumentando exponencialmente, com características epidêmicas, particularmente nos países em desenvolvimento como o Brasil.

As estimativas de KING (1998), já alertavam que até o ano 2025 o número de casos de diabetes na população adulta sofrerá um acréscimo de 42%. De acordo com a

classificação mundial, dos 10 países com maior número de diabéticos no ano 2000 o Brasil ocupava a 8ª posição com cerca de 4,6 milhões de diabéticos. A previsão para 2030 é que o Brasil passe a ocupar a incômoda 6ª posição neste *ranking* com cerca de 11,3 milhões de pessoas diabéticas (WILD *et al.* 2004);

MALERBI & FRANCO (1992) desenvolveram um estudo de base populacional em nove capitais brasileiras e mostraram que a prevalência do diabetes é de 7,6%, sendo que as cidades das regiões Sul e Sudeste, consideradas de maior desenvolvimento econômico do país, apresentam maiores prevalências de DM e de tolerância à glicose diminuída, conforme apresenta a Tabela 1.1. Os principais fatores associados à maior prevalência do diabetes no Brasil foram a obesidade, o envelhecimento populacional e história familiar de diabetes.

TABELA 1.1. PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS (DM) EM ALGUMAS CAPITAIS BRASILEIRAS – PREVALÊNCIA (%)

Capitais	DM Previamente Diagnosticado	DM Recém- diagnosticado
Belém	3,3	3,9
Fortaleza	2,3	4,2
João Pessoa	3,8	4,1
Recife	3,5	2,9
Salvador	4,8	3,1
Brasília	3,3	1,9
Rio de Janeiro	5,2	2,3
<i>São Paulo</i>	<i>4,7</i>	<i>5,0</i>
Porto Alegre	4,8	4,1

Fonte: MALERBI & FRANCO (1992)

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é a exteriorização da doença com maior prevalência, perfazendo cerca de 90% dos casos de diabetes. A idade de início do DM2 é variável, embora seja mais freqüente após os 40 anos de idade, com pico de incidência ao redor dos 60 anos (GROSS 2002).

Segundo a Associação Americana de Diabetes, alguns fatores de risco estão intimamente associados ao aparecimento da doença, tais como, história familiar positiva para DM2 em parentes de 1º ou 2º grau, grupo étnico de risco (índios Pima americanos, afro-americanos, hispânicos, asiáticos/habitantes de ilhas do pacífico), hipertensão arterial, dislipidemia, síndrome dos ovários policísticos (GABBAY 2003).

Gimeno et al. (2000) estudaram a comunidade nipo-brasileira e evidenciaram um aumento vertiginoso na prevalência do diabetes. Naquela comunidade, a taxa passou de 18,3% em 1993 para 34,9% em 1999. Este impacto evidencia as alterações do estilo de vida, em particular do padrão alimentar, associado a uma provável susceptibilidade genética.

1.2. Definição, classificação e complicações do diabetes mellitus

De acordo com a WHO (1999), o termo DM descreve uma desordem metabólica caracterizada por hiperglicemia e alteração do metabolismo dos carboidratos, dos lipídeos e das proteínas que estão relacionados com deficiências absolutas ou relativas da ação ou secreção da insulina. Ainda de acordo com os critérios da WHO, considera-se diabético uma pessoa com glicemia de jejum $\geq 7,0\text{mmol/l}$ (126mg/dl) ou se após 2 horas de ingestão de 75g glicose apresentar glicemia $\geq 11,1\text{mmol/l}$ (200mg/dl).

Em linhas gerais, o DM é classificado como descrito no quadro a seguir:

FIGURA 1.1. CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES MELLITUS

<p>1- Diabetes tipo 1:
destruição das células β, usualmente levando à deficiência completa de insulina, paciente propenso à cetoacidose</p> <ul style="list-style-type: none">a) auto-imune;b) idiopático. <p>2- Diabetes tipo 2:
Varia de uma predominância de resistência insulínica com relativa deficiência de insulina a um defeito predominantemente secretório, com ou sem resistência insulínica.</p> <p>3- Outros tipos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none">a) defeitos genéticos da função da célula β;b) defeitos genéticos da ação da insulina;c) doenças do pâncreas exócrino;d) endocrinopatias;e) indução por drogas ou produtos químicos;f) infecções;g) formas incomuns de diabetes imuno-mediado. <p>4- Diabetes Gestacional</p> |
|--|

Fonte: WHO, 1999 e ADA, 2007

Os pacientes com DM podem apresentar como sintomas característicos: polidipsia, poliúria, visão turva e perda de peso. Frequentemente, os sintomas da doença não são severos ou podem estar ausentes, e conseqüentemente a hiperglicemia crônica é suficiente para causar mudanças fisiológicas e funcionais por um longo período até que o diagnóstico seja estabelecido.

As conseqüências do DM a longo prazo acometem alterações micro e macrovasculares que levam a disfunção, dano ou falência de vários órgãos. As complicações crônicas incluem a nefropatia, retinopatia, neuropatia e disfunção autonômica que inclui a

disfunção sexual. As pessoas com diabetes têm um risco aumentado de doença coronariana, doença arterial periférica e doença vascular cerebral.

Os mecanismos biológicos pelos quais a hiperglicemia atua nestas enfermidades não estão totalmente explicados e são alvos de muitos estudos atuais. Entretanto, existem evidências de que a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina favorecem o estresse oxidativo, definido como a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (radicais livres) maior do que a capacidade de defesa antioxidante (RUHE e McDONALD 2001).

1.3. Síndrome metabólica

Historicamente, o termo síndrome metabólica (SM) existe há pelo menos 80 anos. A enorme gama de desordens metabólicas, fatores de risco para doenças cardiovasculares, foi descrita primeiramente na segunda década do século XX por Kylin, um médico sueco que relacionou a hipertensão, hiperglicemia e gota. Posteriormente, em 1947, Vague chamou a atenção para a obesidade predominantemente abdominal ou andróide (ECKEL *et al.* 2005). Na Suécia, estudos prospectivos mostraram a associação entre a obesidade central com aumento do risco para doenças cardiovasculares e mortalidade, além daquela encontrada com DM2 (OHLSON 1985; LAPIDUS 1984). Este grupo passou a usar a relação cintura quadril (RCQ), como marcador de deposição de gordura visceral. Na mesma época nos Estados Unidos, Kissebach e col. (1982) mostraram através do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) que a curva glicêmica era significativamente maior nos obesos centrais e estabeleceram um perfil de hiperinsulinemia neste grupo. No Japão, o grupo de Matsuzawa mensurou a gordura

abdominal através de tomografia computadorizada (TC) e mostrou que era o compartimento intra-abdominal (visceral) que mais se associava com a intolerância à glicose e com fatores de risco como hipertrigliceridemia (GODOY-MATOS 2005).

Em 1988, Gerald Reaven da Universidade de Stanford nos Estados Unidos unificou as anormalidades do metabolismo da glicose, dos lipídeos e a hipertensão com a resistência à insulina, associou-as ao risco de doenças ateroscleróticas e propôs o termo “Síndrome X”. Os pontos mais importantes descritos por Reaven para a Síndrome X incluíram: diminuição da disponibilidade do mediador insulina glicose, intolerância à glicose ou DM , hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis plasmáticos de HDL-colesterol e hipertensão (KRENTZ 2002).

As terminologias síndrome de resistência à insulina e/ou síndrome X passaram a ser utilizadas indistintamente, e mais tarde, definiu-se como SM.

Atualmente duas principais definições de SM têm sido utilizadas em pesquisas clínicas e/ou na prática clínica (Tabela 1.2). A definição da WHO (1999) inclui a intolerância à glicose ou a resistência à insulina (RI) como um componente essencial na definição do quadro de SM, agregado a pelo menos dois outros critérios e seus respectivos pontos de corte. A segunda definição, proposta pelo NCEP-ATP III (2001) não inclui os critérios de RI e considera possuir métodos mais facilmente utilizados na prática clínica, tanto para avaliar o paciente, quanto para definir a conduta mais adequada. Considera-se com SM o paciente que apresente pelo menos três dos critérios estabelecidos (SBC 2005).

Embora a definição do NCEP-ATP III tenha sido desenvolvida para facilitar o uso na prática clínica, neste estudo utilizaremos os critérios propostos pela NCEP-ATP III juntamente com o critério de RI proposto pela WHO (1999), pois disponibilizamos desde o início da intervenção dos exames laboratoriais necessários para esta definição.

TABELA 1.2. COMPARAÇÃO DAS DEFINIÇÕES DE SÍNDROME METABÓLICA

WHO, 1999	NCEP-ATP III
<ul style="list-style-type: none"> • Resistência à Insulina <i>E pelo menos dois de:</i> • Índice de massa corpórea (IMC): >30 kg/m² e/ou Razão cintura-quadril (RCQ): >0,90 (homens) e >0,85 (mulheres). • Triglicérides: >150mg/dl (1,7mmol/l) e/ou HDL-C <35mg/dl (0,9mmol/l)-homens e <39mg/dl (1,0mmol/l)-mulheres. • Pressão arterial: >140/90mmHg. • Microalbuminúria: ≥20µg/min ou alb/cr ≥30mg/g 	<p><i>Três ou mais dos seguintes critérios:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesidade central – circunferência da cintura: >102cm (homens) e >88cm (mulheres). • Triglicérides: >150mg/dl (1,7mmol/l) • HDL-C: <39mg/dl (1,0mmol/l) - homens e <51mg/dl (1,3mmol/l) - mulheres. • Pressão arterial: ≥135/85mmHg ou medicação anti-hipertensiva. • Glicemia de jejum: ≥110mg/dl (6,1mmol/l).

Fonte: ECKEL, 2005

TABELA 1.3. – ESTUDOS DE PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA

País	População	Idade	N (Total)	Prevalência (%)	Fonte (Ano)
EUA	México - americano	30 - 79	1656	31	Meigs <i>et al.</i> (2003)
EUA	Branco não-hispânicos	30 - 79	1081	23	Meigs <i>et al.</i> (2003)
China	Chineses	> 20	24329	9,5	Chuang <i>et al.</i> (2004)
Índia	Hindus	> 20	1091	30,8	Gupta <i>et al.</i> (2004)
EUA	Americanos	> 20	1677	26,7	Ford <i>et al.</i> (2004)
Brasil - BA	Afro- descendentes	25 - 87	240	30	Oliveira <i>et al.</i> (2006)

A hiperglicemia crônica é a maior causa das complicações crônicas dos pacientes com DM2 (doenças macrovasculares e complicações microvasculares), e o risco destas complicações aumenta na presença dos componentes da SM (ISOMAA *et al.* 2001).

O tratamento da hiperglicemia crônica baseia-se em três níveis ou estratégias:

- mudança no estilo de vida: dieta adequada visando manter o controle metabólico e pressórico, bem como para manutenção do peso ideal; exercício físico; suspensão do fumo e do álcool;
- hipoglicemiante oral: entre os medicamentos utilizados na modificação favorável do metabolismo da glicose no DM2 podemos citar aqueles que diminuem a produção hepática de glicose e aumentam a sensibilidade periférica à insulina (metformina); aumentam a secreção de insulina (sulfonilurêias); os que atuam retardando a absorção dos carboidratos (acarbose) e aqueles que

aumentam o transporte de glicose na musculatura esquelética estimulada pela insulina (tiazolidinedionas).

- Insulinoterapia: em casos específicos ou no insucesso das outras estratégias de controle glicêmico.

No DM2 ocorre também a depleção do sistema de defesa antioxidante celular, elevando os níveis de radicais livres e favorecendo o estado pró-oxidante e conseqüentemente o estresse oxidativo que causa dano tecidual e morte celular. O estresse oxidativo é definido em geral como um excesso de formação e/ou insuficiente remoção de moléculas altamente reativas como as espécies reativas de oxigênio e as espécies reativas de nitrogênio (TURKO *et al.* 2001 e MARITIM *et al.* 2003).

As evidências do estresse oxidativo em diabéticos estão baseadas nos estudos que dosaram marcadores de estresse oxidativo tais como a concentração de $\bullet\text{O}_2$ plasmático e tecidual e concentração de F_2 -isoprostano plasmático e urinário (CERIELLO *et al.* 2001 e OBERG *et al.* 2004).

Existem múltiplas fontes de estresse oxidativo em diabéticos incluindo as vias não-enzimáticas, enzimáticas e mitocondriais. As fontes não-enzimáticas do estresse oxidativo originam-se da bioquímica da glicose. A hiperglicemia pode diretamente causar o aumento da geração de espécies reativas de oxigênio; a glicose pode sofrer autooxidação e gerar radicais $\bullet\text{OH}$, entre outros (TURKO *et al.* 2001).

As fontes enzimáticas do aumento da geração de espécies reativas em diabéticos incluem NAD(P)H oxidase, xantina oxidase e óxido nítrico sintase (GUZIK *et al.* 2002).

A cadeia respiratória mitocondrial é outra fonte de geração não enzimática de radicais livres reativos. Durante o processo de fosforilação oxidativa que culmina na geração de ATP, o radical $\bullet\text{OH}$ sob condições normais é imediatamente eliminado pelos mecanismos naturais de defesa. Estudos conduzidos por NISHIKAWA *et al.* 2000 e BROWLEE *et al.* 2001, mostraram que a hiperglicemia induz a geração de radicais $\bullet\text{OH}$ a nível mitocondrial, sendo o “gatilho” inicial do círculo vicioso do estresse oxidativo no diabetes.

A figura 1.2. mostra esquematicamente a geração destas diferentes espécies reativas de oxigênio e nitrogênio em indivíduos portadores de DM2.

FIGURA 1.2. GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E DE NITROGÊNIO NO DM2 – RADICAIS LIVRES

Os realçados na cor cinza são algumas das mais importantes espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O oxigênio é convertido em $\bullet O_2^-$ pela ativação de vias enzimáticas e não-enzimáticas, que é transformado em H_2O_2 pela enzima superóxido dismutase (SOD), associada ao Mn na mitocôndria ou ao Cu no citossol. A H_2O_2 pode ser convertida em H_2O pela ação da catalase ou da glutatona peroxidase (GSH-Px) ou então para $\bullet OH$ depois da reação de Fenton com o Cu ou Fe. A glutatona redutase regenera a glutatona (GSH) e também ocorre a rápida reação do $\bullet O_2^-$ com o $\bullet NO$ para formar o $ONOO^-$.

Fonte: adaptado de Johansen et al. (2005).

Para evitar o excesso desta produção, bem como neutralizar os radicais livres, o organismo lança mão dos antioxidantes que são definidos como qualquer substância que, quando presente em baixa concentração, em comparação com as de um substrato oxidável, atrasa, evita danos oxidativos ou remove a molécula em questão. O termo “substrato oxidável” inclui todos os tipos de moléculas encontradas *in vivo* (HALLIWEL & GUTTERIDGE 2007).

Os antioxidantes contemplam as defesas enzimáticas e não-enzimáticas; no campo destas últimas podemos considerar as vitaminas A, C e E; glutatona; ácido α -lipóico; carotenóides; elementos traço como cobre, zinco e selênio; coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀); cofatores como ácido fólico, ácido úrico, albumina e vitaminas B₁, B₂, B₆ e B₁₂ (Vega-Lopez *et al.* 2004). Estes antioxidantes estão presentes nos tecidos tendo uma efetiva ação terapêutica, tanto no tratamento da resistência à insulina quanto DM2 e suas complicações. Alguns estudos atuais apontam o ácido lipóico e a vitamina E, além da vitamina C e glutatona, como os antioxidantes mais eficazes desta terapia (RUHE e McDONALD 2001; HENRIKSEN 2002), por este motivo destacamos a vitamina E, juntamente com o ácido α -lipóico, os protagonistas deste estudo.

1.4. Antioxidantes

1.4.1. Ácido α -lipóico

O ácido α -lipóico ou ácido lipóico de fórmula molecular C₈H₁₄O₂S é um composto dissulfídico sintetizado no fígado. Participa de vários complexos enzimáticos fundamentais para o metabolismo dos carboidratos, sendo um co-fator essencial nos complexos desidrogenase envolvidos na regulação do metabolismo deste nutriente, especialmente o da piruvato desidrogenase e α -cetoglutanato desidrogenase. Existe naturalmente como o isômero (R), biologicamente ativo, e o (S), o qual é encontrado em quantidades mínimas nos tecidos. O ácido lipóico é naturalmente sintetizado por humanos e outros animais. Para exercer sua potente ação antioxidante, exterminador de radicais livres, é necessário que assuma a sua forma reduzida (ácido dihidrolipóico) reação catalisada pela dihidropolina dehidrogenase (figura 1.3).

FIGURA 1.3. Estrutura química do ácido α -lipóico e ácido dihidrolipóico

Fonte: adaptado de Biewenga *et al.* (1997)

As quatro principais formas da sua ação:

- eliminador de espécies reativas de oxigênio (radicais livres);
- regenerador de antioxidantes endógenos, tais como, glutathiona, vitamina C, coenzima Q₁₀ e vitamina E;
- atividade quelante de metais;
- reparador de proteínas oxidadas.

O ácido lipóico é solúvel em lipídeos e em água e esta característica o torna altamente efetivo na redução dos radicais livres, tanto os lipídeos peróxidos nas membranas, quanto àqueles dispersos no citoplasma celular (EVANS & GOLDFINE 2000). PACKER *et al.* em 2001, consideram tanto o ácido lipóico quanto o ácido dihidrolipóico (forma reduzida) antioxidantes ideais, devido às suas características de eliminarem radicais livres, interagir seguramente com outros antioxidantes, capacidade de regeneração metabólica e boa biodisponibilidade.

Em estudo experimental BLUMENTHAL (1984), mostrou a ação hipoglicemiante do ácido lipóico na terapia DM2, atuando na função hepática. Em hepatócitos isolados, de ratos previamente alimentados, a administração de ácido lipóico causou uma redução dependente de concentração, em precursores da gliconeogênese (lactato, piruvato, alanina e glicerol). Esta redução na liberação hepática da glicose é atribuída ao seqüestro da coenzima A na mitocôndria, inibindo o fluxo de carbono na via glicogênica destas células.

Dois estudos multicêntricos, aleatorizados, duplo-cegos e placebo controlados, realizados na Alemanha, avaliaram os efeitos do ácido lipóico na neuropatia diabética. O primeiro estudo, denominado ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) envolveu 328 pacientes DM2 divididos em 4 grupos, com sintomas de neuropatia periférica (dor, queimação, parestesia e entorpecimento), submetidos à administração intravenosa de 1200, 600 e 100 mg de ácido lipóico e placebo por um período de 3 semanas. Os sintomas, avaliados através da HPAL (Hamburg Pain Adjective List) foram significativamente reduzidos nos grupos que receberam 1200 e 600 mg de ácido lipóico, quando comparados com o grupo recebendo placebo ($p < 0,01$). No outro estudo denominado DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie), 39 pacientes com DM2 receberam 800 mg/dia de ácido lipóico via oral ou placebo ($n=34$), durante 4 meses. O tratamento mostrou-se eficaz na melhora da disfunção autonômica cardíaca, diagnosticada pela redução da taxa de variabilidade cardíaca, houve uma melhora significativa ($p < 0,05$) em 2 dos 4 parâmetros da taxa de variabilidade cardíaca (ZIEGLER e GRIES 1997).

O efeito na melhora da sensibilidade à insulina, medido pela taxa de liberação metabólica para glicose, foi avaliado em um estudo multicêntrico placebo-controlado, onde 74 pacientes com DM2 foram aleatoriamente selecionados e cada grupo recebeu durante 4 semanas as seguintes doses de ácido lipóico via oral: 600mg (n=19), 1200mg (n=18), 1800mg (n=18) e placebo (n=19). Quando comparados com o placebo, os 3 grupos unificados com a denominação “tratamento efetivo”, tiveram um aumento significativo na utilização de glicose mediada pela insulina, após o tratamento com ácido lipóico (+27%; $p<0,01$). Os resultados sugerem que a administração oral de ácido lipóico pode melhorar a sensibilidade à insulina em pacientes com DM2 (JACOB et al. 1999).

MIDAUI e DE CHAMPLAIN (2002), compararam um grupo de ratos com alimentação suplementada com ácido lipóico e água glicosada, com outros dois grupos, um grupo recebendo água glicosada e alimentação normal e outro grupo recebendo água e dieta normal. Os resultados apontaram que a suplementação com ácido lipóico pode atenuar a elevação da pressão sanguínea e o desenvolvimento da resistência à insulina em ratos alimentados cronicamente com glicose. Os efeitos anti-hipertensivos e hipoglicêmicos do ácido lipóico associaram-se com suas propriedades antioxidativas, uma vez que preveniu a elevação do estresse oxidativo dos ratos suplementados, refletido pela produção normal de O_2^- na aorta e queda na atividade da glutathione peroxidase plasmática naquele grupo.

Não existe registro de toxicidade na administração de altas doses de ácido lipóico em humanos. Em geral, o ácido lipóico em doses de 600 mg/dia é bem tolerado e seguro. Doses maiores, como 1200 mg/dia (600 mg, 2 vezes/dia) por um período de 2 anos e 1800 mg/dia (600 mg, 3 vezes/dia) por um período de 3 semanas não resultaram em

efeitos adversos quando oferecidos a pacientes com neuropatia diabética (HENDLER *et al.* 2001).

1.4.2. α -Tocoferol (vitamina E)

A vitamina E, além das vitaminas A, D e K, integra o grupo de vitaminas lipossolúveis requeridas pelos animais para a normalidade da diferenciação e função celular. O termo vitamina E é uma denominação genérica para os 8 compostos homólogos e com atividades biológicas diferentes da vitamina, divididos em 2 grupos. O primeiro grupo é derivado do Tocol e inclui 4 dos 8 compostos, sendo o α -Tocoferol, β -Tocoferol, γ -Tocoferol e o δ -Tocoferol. Este grupo apresenta uma cadeia lateral saturada contendo 16 átomos de carbono. O segundo grupo deriva do Tocotrienol e da mesma forma contempla outras 4 formas de vitamina E com atividade biológica, sendo elas o α -Tocotrienol, β -Tocotrienol, γ -Tocotrienol e o δ -Tocotrienol. A diferença deste último grupo em relação às suas moléculas homólogas deve-se à insaturação da cadeia lateral de 16 carbonos existente no grupo dos Tocotrienóis. A posição do grupo metil em diferentes posições no anel aromático define os isômeros α , β , γ e δ (Figura 1.4).

A vitamina E é um potente agente antioxidante dietético, essencial para o homem e um importante constituinte das membranas celulares de todos os tecidos. A absorção da vitamina E dá-se na porção superior do intestino delgado onde é capturada pelos quilomicrons na circulação linfática e levada ao fígado onde será incorporada à VLDL e distribuída em lipoproteínas de alta e baixa densidade, HDL e LDL respectivamente (GALLANGHER 2005).

É o agente mais importante na interrupção da cadeia de peroxidação lipídica *in vivo* iniciada pelos radicais livres. O α -tocoferol atua como doador de H para o radical peroxila, interrompendo a reação radicalar em cadeia.

FIGURA 1.4. Estrutura Química da Vitamina E (tocoferóis e tocotrienóis)

Fonte: adaptado de Halliwell e Gutteridge (2007)

O α -tocoferol, composto natural com maior atividade biológica de vitamina E, com 100% de atividade biológica, é conhecido através da Nomenclatura Química Internacional como 2R, 4R, 8R- α -tocoferol, ou em sua forma abreviada, RRR- α -tocoferol.

A absorção da vitamina E ocorre de forma similar à absorção dos lipídeos, no intestino delgado. Na ausência de ácidos biliares ou de secreções pancreáticas a absorção de vitamina E é prejudicada e na ausência de ambos, quantidades ínfimas de vitamina E serão absorvidas. A distribuição de α -tocoferol aos tecidos do corpo se faz através das lipoproteínas plasmáticas, podendo ocorrer através da hidrólise de quilomicrons e

VLDL ou via receptor de LDL. A excreção da vitamina E tem como principal via a fecal, podendo ser também urinária.

Os valores plasmáticos ou sorológicos das concentrações de α -tocoferol $<11,6 \mu\text{mol/l}$ normalmente indicam deficiência de vitamina E, valores entre $11,6$ e $16,2 \mu\text{mol/l}$ são considerados baixos e $>16,2 \mu\text{mol/l}$ referem-se à normalidade. Como existe uma forte correlação entre α -tocoferol e lipídeos plasmáticos totais, em particular com o colesterol, recomenda-se que as concentrações de α -tocoferol sejam lipídio-correlacionadas, usualmente os valores são expressos na razão α -tocoferol : colesterol, valores abaixo de $2,2 \mu\text{mol } \alpha\text{-tocoferol/mmol de colesterol}$ indicam um risco de deficiência. Os valores adequados para esta razão foram estimados por Gey KF (1995) como sendo $>5,2 \mu\text{mol/mmol}$.

De acordo com estudos experimentais, a toxicidade da vitamina E somente foi observada com a administração de mega-doses de all-rac- α -tocoferol adicionadas à dieta ou administrada isoladamente, 25000 mg/kg dieta e 2000 mg/kg peso corporal, respectivamente (IGARASHI 1993). Estudo duplo-cego em humanos diabéticos, administrando-se 2000 mg/dia de vitamina E por 6 semanas, nenhum participante apresentou sintomas adversos, apresentando colesterol, hormônios da tireóide e coagulação sanguínea normais. Elevadas doses de vitamina E, tais como 3200 mg/dia utilizadas em estudos humanos, também não apresentaram efeitos adversos, embora a ingestão destas mega doses de vitamina E possa afetar o tempo de protrombina em sujeitos com deficiência de vitamina (GAREWAL & DIPLOCK 1995).

GOLAY e FELBER (1994) sugeriram que a resistência dos tecidos periféricos à recepção da glicose é uma consequência da peroxidação lipídica permanentemente elevada e que esta oxidação acontece em decorrência das baixas concentrações de antioxidantes lipossolúveis, como a vitamina E. Os estudos mostrando que a suplementação com vitamina E melhora a resistência à insulina, sustentam esta afirmação.

Um estudo conduzido na Itália por PAOLISSO *et al.* (1993), investigou os efeitos glicometabólicos da administração oral de vitamina E em pacientes com DM2 (n=15) e em indivíduos saudáveis (n=10). Tanto os diabéticos quanto os controles, suplementados com vitamina E, tiveram ao final do estudo, respectivamente, significativas reduções da área sob a curva para glicose ($p<0,03$; $p<0,05$); aumento na utilização da glicose corporal total ($p<0,03$; $p<0,05$) e aumento do metabolismo não oxidativo da glicose ($p<0,02$; $p<0,05$). Os autores, portanto, concluem que a administração de vitamina E é uma ferramenta útil na redução do estresse oxidativo e melhora da ação da insulina.

SHARMA *et al.* (2000), avaliaram a presença de estresse oxidativo medindo os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em 30 pacientes diabéticos tipo 2 não controlados, sendo que 15 indivíduos saudáveis serviram como controles. Após o controle do diabetes os níveis de TBARS foram significativamente reduzidos ($p<0,001$), embora os valores tenham permanecido maiores na comparação com o grupo controle, indicando uma redução parcial na peroxidação lipídica. A avaliação dos resultados pós-suplementação não evidenciou redução significativa nos níveis de glicemia ($p>0,05$),

entretanto, os níveis de TBARS foram significativamente reduzidos ($p<0,001$). A vitamina E promoveu a redução do estresse oxidativo, comprovando a sua utilidade na redução dos danos às células e aos tecidos induzidos pelos radicais livres, sugerindo sua utilização, juntamente com a terapia convencional, na prevenção das complicações crônicas da doença.

De maneira similar, GOKKUSU *et al.* (2001), investigaram em população turca (diabéticos tipo 2 $n=40$; controles $n=30$), o *status* oxidante e antioxidante plasmático de pacientes diabéticos tipo 2 e o efeito da suplementação de um mês com vitamina E (800 UI/dia), no estresse oxidativo (níveis de TBARS), sistema de defesa antioxidante e ação da insulina. Ao final do estudo, todas as frações lipídicas do grupo diabético foram significativamente reduzidas ($p<0,05$) quando comparadas com os valores iniciais. A vitamina E também reduziu significativamente a glicose de jejum e elevou os níveis de insulina de jejum e reduziu os níveis de TBARS ($p<0,01$, $p<0,001$ e $p<0,001$, respectivamente). Os pesquisadores concluíram que a suplementação com vitamina E melhora a função das células β , possivelmente pela indução da capacidade antioxidante do organismo e/ou redução da resistência periférica à insulina nos pacientes com DM2.

Para analisar os efeitos da vitamina E sobre a glicação da proteína sérica total (frutosamina), hemoglobina glicosilada (HbA1c) e os níveis séricos de glicose, colesterol total, triglicérides, LDL-C, HDL-C, apolipoproteína A1 e apolipoproteína B, GOMEZ-PEREZ (1996) randomizaram 60 DM2 para receber 1200 mg / dia de vitamina E ou placebo, por dois meses. Os resultados do estudo mostraram que os níveis de glicose no soro, frutosamina, HbA1c, colesterol total, HDL-C, LDL-C, Apo A1 e Apo B

não variaram significativamente com a suplementação de vitamina E, em comparação com o placebo.

Para testar o efeito da vitamina E na redução do estresse oxidativo e da resistência à insulina em pacientes DM2, SKRHA *et al.* (1999) suplementaram 11 pacientes com 600 mg/dia de vitamina E durante 3 meses. O estudo concluiu que as doses elevadas de vitamina E não reproduziram o efeito desejado nas variáveis analisadas, e ainda deterioraram a ação da insulina em DM2.

MARANGON *et al.* (1999), comparou a medida do estresse oxidativo, suplementando 31 pacientes com ácido α -lipóico (600 mg/dia, n=16), vitamina E (400 UI/dia, n=15) e dos dois juntos, durante 4 meses. No final do estudo, não houve redução dos marcadores do estresse oxidativo na combinação dos dois antioxidantes, também não existiu diferenças significantes nas medidas antropométricas e do perfil lipídico.

Os estudos avaliando a suplementação de vitamina E e ácido lipóico mostram resultados ainda controversos sobre o efeito antioxidante, redução da deficiência à insulina e parâmetros metabólicos envolvidos no quadro do DM2. Diante deste quadro, este estudo pretende avaliar o efeito da intervenção com os antioxidantes vitamina E e ácido lipóico no tratamento da resistência à insulina e indicadores da SM em pacientes com DM2.

2. Objetivos

2.1 Geral

Avaliar o impacto da suplementação com os antioxidantes ácido lipóico e vitamina E nos indicadores da SM em pacientes portadores de DM2.

2.2 Específicos

- Avaliar o impacto da suplementação isolada e combinada dos antioxidantes na resistência à insulina, detectada através do método HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) em pacientes com DM2;
- Determinar os níveis de vitamina E sérica dos pacientes com DM2 antes e depois da suplementação com os antioxidantes;
- Avaliar o efeito da suplementação com os antioxidantes nos parâmetros bioquímicos dos indicadores da SM dos pacientes com DM2 antes e depois da intervenção;
- Através da tomada de medidas antropométricas antes e depois da suplementação com os antioxidantes, verificar se existiu alteração na antropometria dos pacientes com DM2.

3. Materiais e Métodos

3.1. Delineamento

Ensaio clínico aleatorizado, duplo-cego e controlado com placebo.

3.2. Local

O estudo foi realizado na cidade de Jundiaí, São Paulo. Jundiaí está situada a 49 quilômetros, da capital do estado de São Paulo e possui cerca de 340 mil habitantes, distribuídos em uma área de 432 km², sendo 112 km² área urbana e 228,6 km² área rural, tendo como principais produtos agrícolas a uva, o morango e o pêssego. O acesso à cidade é feito pelas rodovias Anhangüera, Bandeirantes e Dom Gabriel Paulino Couto. O município faz limite com 11 municípios: Várzea Paulista, Campo Limpo Paulista, Franco da Rocha, Cajamar, Pirapora do Bom Jesus, Cabreúva, Itupeva, Louveira, Vinhedo, Itatiba e Jarinú (IBGE, 2005). Tanto o recrutamento quanto a intervenção dos participantes ocorreram nas dependências das Policlínicas do Retiro e Hortolândia e do Núcleo Integrado de Saúde (NIS) - Ambulatório de Especialidades de Jundiaí. Os locais para os procedimentos foram escolhidos por conveniência, pois contavam com salas específicas para os diferentes procedimentos, amplo espaço para a disposição dos equipamentos necessários e da equipe treinada para a coleta dos dados, contava também com amplas salas de espera o que possibilitou maior conforto aos pacientes em uma eventual espera. Com exceção do NIS, as demais policlínicas apresentavam disponibilidade de acesso e coleta de dados aos finais de semana.

3.3. Amostra

No total, 102 adultos portadores de DM2 com idades variando entre 38 e 75 anos, na época do recrutamento, participaram do estudo. Todos os participantes faziam parte do cadastro de pacientes do Núcleo Integrado de saúde (NIS) de Jundiaí, de acordo com os dados de A1C anteriormente capturados pelo Dr. Homero D’Abronzio. Todos os pacientes utilizavam as dependências do NIS ou das Policlínicas do Retiro e Hortolândia para atendimento de saúde. O recrutamento e intervenção ocorreram nas Policlínicas citadas (44 pacientes) e nas dependências do NIS (68 pacientes). As Policlínicas de Saúde e o NIS são mantidos pela Prefeitura do Município de Jundiaí (PMJ) através da Secretaria de Municipal de saúde (SMS), realizando atendimento médico-ambulatorial, exames e distribuição de medicamentos à população. Os pacientes foram distribuídos nos locais de acordo com a proximidade com a residência. A figura 3.1. apresenta o mapa da cidade com a localização aproximada das policlínicas e do NIS.

FIGURA 3.1. MAPA DO MUNICÍPIO DE JUNDIAÍ E INDICAÇÃO DOS LOCAIS DE RECRUTAMENTO E SUPLEMENTAÇÃO.

3.3.1. Critérios de inclusão

Participaram do estudo os pacientes com DM2 com pelo menos 2 anos de diagnóstico da doença, pacientes com idade ≥ 35 anos e sem presença de episódios de cetoacidose e com resultado do teste de A1c inferior a 9% (dados do último exame realizado nos 4 meses anteriores à coleta). Os pacientes incluídos foram firmemente instruídos a dar

continuidade normal ao tratamento dietoterápico, medicamentoso e recomendações médicas recebidas antes do início da pesquisa.

3.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes com diabetes DM2 que recebiam insulinoterapia no momento ou no seguimento da pesquisa, aqueles que tomavam suplementos vitamínicos que incluíam ácido lipóico e vitamina E na sua formulação, pacientes grávidas no momento do recrutamento e aquelas que por ventura engravidassem no decorrer do estudo, os fumantes que consumissem mais do que 10 cigarros/dia, pacientes que consumiam bebidas alcoólicas diariamente, presença de insuficiência renal crônica e com doenças cardiovasculares (infarto ou acidente vascular cerebral anteriores), aqueles que apresentassem descompensação do DM2 por quadro infeccioso, necessidade de mudança no tipo de tratamento ou introdução de nova medicação, pacientes com parentes de 1º grau com história de doença auto-imune e aqueles com resultado do exame de A1c superior a 9%.

3.4. Amostragem

Conforme tema e objetivo deste trabalho, será avaliada a resistência à insulina (RI) como um dos componentes da SM metabólica. A presença e alteração da RI será avaliado através do índice HOMA – Homeostasis Model Assessment; desta maneira, o cálculo do tamanho da amostra baseou-se em ensaio clínico anterior que avaliou, entre outros parâmetros, a resistência à insulina utilizando o mesmo indicador antes e após suplementação com vitamina E (MANZELLA *et al.* 2001).

No levantamento bibliográfico realizado, não foi encontrado estudo similar utilizando ácido lipóico, portanto o cálculo da amostra será baseado no estudo que realizou intervenção com a vitamina E comparando seus resultados com grupo semelhante utilizando placebo. O tamanho da amostra foi estimado segundo HULLEY (2003), a partir da magnitude estimada do efeito (E/S) da variável de desfecho (HOMA-IR), definida como o quociente entre a magnitude de efeito (E) e o desvio padrão da variável de desfecho (S), magnitude do efeito da variável HOMA-IR=3,14. Estabelecendo-se $\alpha=0,05$ e $\beta=10\%$, a amostragem ficou estabelecida da seguinte maneira: oitenta e quatro (84) pacientes divididos em 4 grupos de 21 pacientes, considerando-se uma margem de 30% decorrente de desistências ou perdas, estabeleceu-se então um total de 108 pacientes divididos em 4 grupos de 27 pacientes

3.4.1. Composição dos grupos de pacientes

Neste estudo foram formados quatro (4) grupos de pacientes portadores de DM2. A escolha dos integrantes de cada grupo, assim como o tipo de tratamento que cada grupo receberia foi realizado de forma aleatória, através da geração de números aleatórios do programa Microsoft Excel[®]. Tratou-se de um estudo duplo-cego, onde tanto o pesquisador quanto o paciente não souberam o tipo de tratamento que estavam recebendo no período da intervenção. Esta informação ficou durante todo o tempo de intervenção sob responsabilidade de uma pessoa que não fez parte de nenhuma outra etapa do estudo e nunca conheceu nenhum dos integrantes do mesmo. No início da

intervenção, cada paciente recebeu um número, de 1 a 4 conforme sorteio anterior, e recebeu o tipo específico de intervenção indicado em frascos numerados.

Os pacientes receberam o tratamento com um ou dois tipos de antioxidantes ou placebo por um período de quatro meses (16 semanas).

- 28 pacientes receberam suplemento composto de 600 mg/dia de ácido lipóico e 800 mg/dia de vitamina E;
- 28 pacientes receberam suplemento composto de 600 mg/dia de ácido lipóico;
- 28 pacientes receberam suplemento composto de 800 mg/dia de vitamina E;
- 28 pacientes receberam placebo.

3.5. Execução da Pesquisa

Os dados dessa pesquisa foram colhidos no período de setembro de 2005 e fevereiro de 2006. Os locais estabelecidos foram estudados em momentos diferentes; os participantes frequentadores das policlínicas Hortolândia e do Retiro foram avaliados e suplementados inicialmente e por último todas as etapas foram executadas nos participantes do NIS. Todos os procedimentos foram executados de igual maneira nesses locais e obedeceram as diversas etapas, descritas a seguir:

3.5.1.Recrutamento

Os pacientes portadores de DM2 foram selecionados e recrutados a partir do banco de dados de pacientes diabéticos cadastrados no NIS, fornecido pela PMJ - SMS. A figura 3.2 apresenta o fluxograma de recrutamento da amostra.

FIGURA 3.2. FLUXOGRAMA DO RECRUTAMENTO

O convite para a participação feito pelo telefone foi acompanhado da explicação do projeto e dos procedimentos necessários. O dia para colheita dos dados ficou determinado de acordo com a disponibilidade de cada participante.

Os diabéticos contatados que concordaram em participar e que obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão compuseram os grupos da pesquisa. Quando o diabético não se enquadrava no perfil da pesquisa as razões eram explicadas.

No dia da colheita de dados e distribuição de suplementos, a pesquisadora e o participante assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo I).

3.5.2. Medidas de adesão ao tratamento

Uma das grandes preocupações surgidas antes do início da intervenção foi com relação à adesão dos diabéticos ao tratamento. Devido ao fato de que pacientes portadores de doenças crônicas, entre elas o diabetes, falham na tomada de sua medicação, alguns questionamentos foram feitos como por exemplo:

- 1- Como garantir a adesão desta população durante as 16 semanas?
- 2- Em troca do benefício da análise minuciosa individual, feita através de antropometria e exames laboratoriais, alguns poderiam continuar no protocolo, porém sem ingerir as cápsulas contendo os antioxidantes.

Primeiramente, para garantir a adesão ao tratamento, algumas medidas foram tomadas:

- Durante o estudo, a Pesquisadora responsável teve contato direto com os pacientes recrutados, fazendo parte de reuniões, esclarecendo todas as questões referentes à intervenção e estimulando a continuidade do tratamento.
- Foi feito contato por telefone, a cada semana. Durante o telefonema foram lembrados da importância da continuidade do tratamento.

- O contato, por telefone ou pessoalmente, sempre era feito com a mesma pessoa, desta maneira foi gerado um vínculo de confiança e liberdade para sanar dúvidas relativas ao projeto e da sua patologia principal.

3.5.3. Obtenção das amostras de sangue e urina

Sangue

Amostras de sangue foram colhidas em jejum de 12 horas, no início da manhã, por punção venosa periférica utilizando-se o sistema de colheita à vácuo com o auxílio de adaptadores plásticos B&D Vacutainer[®], salvo em casos de hipersensibilidade do paciente; neste caso foram utilizadas seringas e agulhas descartáveis (B&D Vacutainer[®]). As técnicas de enfermagem que executaram a coleta de sangue tinham experiência comprovada de mais de 20 anos na função, assegurando o mínimo de desconforto para o paciente no momento da punção. Cada participante cedeu 16 mL de sangue para as análises laboratoriais. Os tubos primários e aqueles contendo as amostras de plasma continham identificação de cada participante. Após a centrifugação a uma velocidade de 3000rpm/8 minutos (Centrífuga TOMY, modelo IC-15 AN, Tominaga Works LTD, Tóquio, Japão) em temperatura ambiente, o plasma foi aliquoteado, mantido sob refrigeração e transportado para a FSP/USP onde ficou armazenado em freezer (-70°C). As aliquotas foram encaminhadas para serem analisadas no Laboratório Central FM/USP em um período máximo 48 horas, ficando sob a responsabilidade da Dra. Leila Antonangelo, Coordenadora da Comissão de Ensino e Pesquisa HCFMUSP. Os procedimentos e material utilizado para coleta, manuseio e descarte do sangue obedeceram às normas de biossegurança (CDC 1999).

Os procedimentos para a coleta, preparo e armazenamento das amostras seguiram as orientações definidas pela Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas – FM/USP. Os métodos utilizados nas análises seguem a seguir, com o exame correspondente.

3.5.4. Dosagens bioquímicas

- **Insulina**

As concentrações de insulina plasmática de jejum foram analisadas através do método Imunofluorimétrico, utilizando os *kits* AutoDELFIA Insulina – BO80-101 (PerkinElmer do Brasil - Wallac Oy, Turku, Finlândia).

Valor de referência para Insulina jejum - $\leq 25,00 \mu\text{U/ml}$ (valor de referência do laboratório – Laboratório Central HCFMUSP).

- **Proteína C reativa (PCR)**

A PCR plasmática foi determinada através de Imunonefelometria CardioPhase, utilizando o sistema BN (Dade Behring – USA).

Valor de referência para PCR (mg/L), conforme o risco de desenvolver doença cardiovascular: $<1,0$ (baixo); $1,0-3,0$ (moderado); $>3,00$ (alto).

(PEARSON *et al.* 2003).

- **Frações lipídicas**

Todas as frações lipídicas foram realizadas no sistema analítico Roche/Hitachi 917 (Roche Diagnostics - DE), utilizando os métodos descritos a seguir:

- Concentrações plasmáticas de triglicerídeos, dosadas pelo método colorimétrico enzimático GPO-PAP.
- Concentrações plasmáticas de colesterol total, dosadas pelo método colorimétrico enzimático CHOD-PAD.
- Concentrações plasmáticas de HDL e LDL-Colesterol, dosadas pelo método colorimétrico enzimático homogêneo sem precipitação/pré-tratamento. Para as amostras que tiveram resultado de triglicerídeos < 400 mg/dL o LDL-colesterol foi estimado pela fórmula de Friedewald:

$$\text{LDL-C} = \text{CoIT} - \text{HDL-C} - (\text{Trig}/5).$$

A Tabela 3.1 descreve os critérios de classificação das frações lipídicas que seguiram as determinações da SBC - IV DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS (2007).

TABELA 3.1. CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO FRAÇÕES LIPÍDICAS (ADULTOS)

VALORES PARA ADULTOS (mg/dL)			
	Desejável	Limítrofe	Risco
CT	<200	200 – 239	>240
LDL-c	<130	139 – 159	>160
HDL-c	>40	—	—
TG	<150	—	>150

Fonte: IV Diretrizes Brasileiras sobre dislipidemias, (2007)

Para as análises de insulina PCR e rações lipídicas foram colhidos 8 mL de sangue em tubo contendo gel. Após a centrifugação imediata, o plasma foi acondicionado em tubos

de polipropileno resistentes à criogenia e mantidos sob refrigeração em caixa de isopor contendo gelo seco.

- **Glicose**

O método empregado para determinação da glicemia jejum foi o colorimétrico enzimático GOD-PAD, realizado no sistema analítico Roche/Hitachi 917 (Roche Diagnostics - DE). Quatro mL de sangue colhidos em tubo contendo fluoreto (inibição enzimática da glicose). A centrifugação das amostras ocorreu em até 1 hora após colheita. Cada amostra de plasma foi transportada para tubo de polipropileno resistente à criogenia e mantida em caixas de isopor contendo gelo seco.

Valores de referência para glicemia jejum, de acordo com a AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2007):

- Normal: $\leq 100\text{mg/dL}$
- Intolerância à glicose: 101-125mg/dL
- Diabetes: $\geq 126\text{mg/dL}$

- **Vitamina E**

Para a dosagem da vitamina E foram colhidos 4 mL de sangue em tubos secos, sem anticoagulante e envolvidos em papel alumínio para evitar a exposição e degradação da vitamina E pela ação da luz (TALWAR et al. 1998). A centrifugação das amostras para a separação do plasma ocorreu em até 30 minutos após a colheita. Após a centrifugação

(1600 rpm por/10 min), o plasma foi aliqotado em tubos tipo “eppendorf” de cor âmbar e transferido, no ambiente em penumbra, para recipientes de isopor contendo gelo seco. Posteriormente, as amostras seguiram para a FSP/USP onde ficaram armazenadas em freezer (-70°C) até o início das dosagens que ocorreram no Laboratório de Micronutrientes da FSP (ARNAUD *et al.* 1991).

Todos os procedimentos de preparação das amostras e análise da vitamina E citados acima, foram realizados pela pesquisadora deste estudo.

Urina

Cada participante recebeu um frasco previamente identificado, específico para coleta de urina isolada. Os frascos com as amostras foram mantidos em uma caixa térmica de temperatura controlada contendo gelo artificial.

- **Taxa de Excreção de Albumina Urinária (microalbuminúria)**

Para a determinação da microalbuminúria em amostra isolada, segue-se a expressão:

microalbuminúria = índice albumina / creatinina em amostra isolada de urina (mg de albumina/g de creatinina).

Determinou-se a albumina urinária pelo método de nefelometria utilizando o nefelômetro BN (Dade Behring – USA) e a creatinina urinária foi analisada pelo método cinético em aparelho de automação.

Neste caso, considera-se um valor normal quando estiver abaixo de 30 mg/g e a ocorrência de microalbuminúria quando os valores estiverem entre 30 e 300mg/g (RODICIO 1998).

3.5.5. Método de análise do α -tocoferol (vitamina E)

As concentrações de α -tocoferol plasmático pré e pós intervenção de todos os diabéticos foram analisadas no Laboratório de Micronutrientes da FSP/USP; todas as análises referentes à este antioxidante foram realizadas pela pesquisadora deste estudo.

Os valores plasmáticos ou sorológicos das concentrações de α -tocoferol $<11,6 \mu\text{mol/l}$ indicam deficiência de vitamina E, valores entre 11,6 e 16,2 $\mu\text{mol/l}$ são considerados baixos e $>16,2 \mu\text{mol/l}$ referem-se aos valores aceitáveis/normais (SAUBERLICH 1999).

O transporte sangüíneo do α -tocoferol é feito através das lipoproteínas do plasma, portanto, existe uma forte correlação entre o α -tocoferol e lipídeos plasmáticos totais, em particular com o colesterol, dessa maneira recomenda-se que as concentrações deste antioxidante sejam lipídio-correlacionadas. Usualmente os valores são expressos na razão α -tocoferol/colesterol, valores abaixo de 2,2 $\mu\text{mol } \alpha\text{-tocoferol/mmol de colesterol}$ indicam um risco de deficiência (THURNHAM *et al.* 1986). Os valores adequados para esta razão foram estimados por GEY (1995), como sendo $>5,2 \mu\text{mol/mmol}$.

A análise do α -tocoferol foi realizada em equipamento de HPLC (High Performance Liquid Chromatograph) da marca Shimadzu, sendo a separação realizada através de coluna Sinergy Fusion 4 μ - RP 80 150X4, 6mm e Security Guard – HPLC Guard Cartridge System – KJO 4282 (pré-coluna) ambos da marca Phenomenex® mediante comando do System Controller SCL-10AVP da marca Shimadzu e software Class-vp 6.12 SP 5.

A fase móvel para separação do α -tocoferol foi composta por 70% Acetonitrila (Vetec), 10% Metanol (Merck) e 20% Diclorometano (Merck), ressaltando-se que todos os reagentes utilizados na análise foram grau HPLC. O α -tocoferol foi bombeado a um fluxo isocrático de 1,2mL/min através do Solvent Delivery Module LC-10ADVP (Shimadzu) até o final da corrida que ocorreu aos 5min. O tempo de retenção do α -tocoferol ocorreu aos 3,8 min e foi identificado pelo detector UV – visível SPD-10AVP (Shimadzu) com lâmpada de Deutério (D₂) a um comprimento de onda de 292nm de absorbância (ARNAUD e col., 1991).

A interpretação dos níveis de α -tocoferol dos pacientes com DM2 foi realizada através de comparações com a curva de calibração (padrões de referência injetados previamente) abrangendo diferentes concentrações. A curva foi construída com as concentrações de α -tocoferol entre 2-49 μ mol/L, visto que um adulto em condições normais apresenta concentrações plasmáticas entre 11,6 – 30,8 μ mol/L (MEYDANI, 1995).

Para a confecção da solução padrão de α -tocoferol (400 μ M), pesou-se em um balão volumétrico de 100mL 215,3 mg do padrão de α -tocoferol (Sigma/USA, T3251-25g) e diluiu-se em 100ml de etanol (Vetec). A concentração da solução padrão foi aferida com o auxílio do espectrofotômetro utilizando a absorbância específica em 292 nm para

o α -tocoferol ($A_{1\text{cm}}^{1\%}$, 75,8) e após a checagem a solução foi estocada em freezer – 70°C abrigado de luz. A solução padrão de α -tocoferol foi diluída com etanol em sete diferentes concentrações, sendo considerado o ponto A o de maior concentração e o G o de menor concentração, que foram posteriormente injetados no HPLC para a construção da curva.

Após o cálculo das concentrações do padrão, parâmetros como tempo de retenção, concentração dos picos da curva, programação de corrida bem como integrações dos picos dos cromatogramas foram configuradas no HPLC antes do início da corrida da curva e das amostras.

Para a extração do α -tocoferol da amostra, 200 μ l do plasma foi colocado em um micro tubo âmbar de 2,0 mL juntamente com 200 μ l da solução de etanol (Vetec) com BHT (Merck) a 0,125%. A mistura foi agitada por 5 s no vórtex (Biomixer- MVS-1) e em seguida colocados 500 μ l de hexano (Merck) e novamente agitado no vórtex por 2 minutos. A mistura foi centrifugada a 700xg numa centrífuga eppendorf® (Centrifuga 5415C) por aproximadamente 5 minutos e, após 250 μ l do sobrenadante foi retirado e estocado em outro micro tubo de 0,5 mL limpo, onde o resíduo foi evaporado com auxílio de nitrogênio e reconstituído em 200 μ l de fase móvel. A amostra ficou em ambiente refrigerado até o momento da injeção no cromatógrafo.

A injeção de um volume de 50 μ L dos pontos da curva e das amostras foi realizada manualmente em um injetor de amostras marca Rheodyne. Antes da injeção, os micro tubos foram agitados em Vórtex garantindo, assim, a completa homogeneização da amostra e do padrão.

As amostras de plasma foram descongeladas à temperatura ambiente e em penumbra para evitar a degradação da vitamina E. A preparação era feita somente no dia da análise, desta maneira não se produzia estoque de amostras para injeção em dias subsequentes. Antes do início das análises das amostras, foram realizadas injeções de alguns pontos da curva previamente preparados, e processadas em branco (somente com fase móvel) reduzindo-se ao mínimo a retenção de substâncias na coluna e aferindo a boa repetibilidade do HPLC. A cada 5 injeções de plasma, realizava-se nova injeção de padrão.

A seringa utilizada na injeção era lavada com fase móvel (no mínimo 8 vezes) para evitar a contaminação entre uma amostra e outra. Durante o processo de análise, não era realizada nenhuma etapa suplementar de limpeza, pois no HPLC não existe a possibilidade de sobreposição de amostras, uma vez que terminado o tempo estabelecido na programação o excedente é desprezado.

3.5.6. Questionário

Após a coleta do sangue, os pacientes fizeram um lanche e responderam um questionário elaborado especificamente para este estudo, visando à obtenção de informações para caracterizar a amostra, fatores demográficos, socioeconômicos, comportamentais e dados sobre antecedentes pessoais e familiares de doenças cardiovasculares, renais e outras, bem como o uso de medicamentos e suplementos vitamínicos (Anexo II).

3.5.7. Avaliação antropométrica

Após as colheitas de sangue, urina e aplicação do questionário realizou-se a avaliação antropométrica dos participantes. As variáveis medidas foram:

- **Peso e Altura**

O peso foi determinado em quilogramas (kg), utilizando-se balança eletrônica digital da marca *Soehnle*, com capacidade máxima de 150kg e precisão de 100g. No momento da pesagem, os indivíduos selecionados mantiveram-se descalços e com roupas leves.

A altura foi medida em metros (m) através de estadiômetro fixo em parede, marca *Stanley* com precisão de 0,1cm. Os pacientes foram medidos descalços, com os pés e os calcanhares juntos, região glútea e ombros encostados no antropômetro. A cabeça foi posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano do orifício externo do ouvido (Plano ou ângulo de Frankfurt) e mantendo os braços relaxados (JELLIFFE e JELLIFFE 1989).

Para a classificação das medidas de peso e altura, utilizou-se o Índice de Massa Corporal (IMC), obtido pela divisão do peso pela altura ao quadrado; a classificação baseou-se nos pontos de corte estabelecidos pela WHO (2000). Tabela 3.2, a seguir:

TABELA 3.2. CLASSIFICAÇÃO DO IMC (Kg/m²)

IMC (Kg/m ²)	Classificação
<18,5	Baixo peso
18,5 - 24,9	Eutrófico
25 - 29,9	Excesso de peso
30 - 34,9	Obesidade (I)
35 - 39,9	Obesidade (II)
>40	Obesidade (III)

Fonte: WHO, (2000)

- **Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal/cintura**

Circunferência da cintura (CC): a circunferência da cintura foi medida em centímetros (cm); uma fita métrica inelástica foi posicionada na parte mais estreita do tronco, no nível da cintura “natural” na menor curvatura localizada no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Considera-se a CC o índice antropométrico mais representativo da gordura intra-abdominal e de aferição mais simples e reprodutível. Para a classificação da CC de risco para doenças cardiovasculares ou complicações metabólicas, foram utilizados os seguintes pontos de corte segundo sexo:

- CC ≥ 88 cm para mulheres
- CC ≥ 102 cm para homens

SBC (2005), HAN (1995), WHO (1999).

- **Medida da circunferência do pescoço**

A medida foi realizada com o paciente em pé, com a coluna ereta e a cabeça no plano de Frankfurt na horizontal. A fita inelástica foi aplicada na menor circunferência do pescoço logo acima da proeminência laríngea (pomo de Adão).

3.5.8. Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi aferida por método auscultatório, utilizando-se um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e adequação do manguito à circunferência braquial. A medição foi realizada no braço direito de cada paciente, com os mesmos na posição sentada e obedecendo-se pelo menos cinco minutos de repouso antes da primeira aferição. A pressão sistólica (PAS) correspondeu aos primeiros ruídos arteriais (fase I dos sons de *Korotkoff*) com a desinsuflação do manguito, e a pressão diastólica (PAD) correspondeu ao seu desaparecimento (fase V dos sons de *Korotkoff*) (SBC – V DIRETRIZES BRASILEIRAS HIPERTENSÃO 2006). Três medidas consecutivas foram realizadas em cada paciente, com intervalo de cinco minutos entre uma medida e outra; o valor final foi a média aritmética das três medidas.

A Tabela 3.3 a seguir, descreve a classificação da PA para pessoas maiores de 18 anos segundo recomendação da SBC (2006).

TABELA 3.3. CLASSIFICAÇÃO DA PA (>18 ANOS)

Classificação	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130 - 139	85 - 90
Hipertensão Estágio I	140 - 159	90 - 99
Hipertensão Estágio II	160 - 179	100 - 109
Hipertensão Estágio III	>180	>110

Fonte: V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, (2006)

3.5.9. Índice HOMA-IR

O índice de resistência à insulina, expresso em porcentagem, foi detectado através do método HOMA (Homeostasis Model Assessment), elaborado por MATTHEWS *et al.* (1985). O referido índice é calculado pela fórmula abaixo:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \text{glicose de jejum [mmol/L]} \times \text{insulina de jejum [\mu\text{UI/ml}]} \div 22,5$$

Valores de HOMA-IR abaixo de 2,71% indicam alta sensibilidade à insulina, entretanto, valores de HOMA-IR acima de 2,71% indicam baixa sensibilidade à insulina (resistência à insulina).

O ponto de corte para HOMA utilizado no presente trabalho indicativo de resistência à insulina será de 2,71%. Esse percentual foi proposto em um estudo brasileiro que incluiu 1317 pessoas sem fatores de risco conhecidos para a resistência à insulina (GELONEZE *et al.* 2006). De acordo com revisão atualizada, consiste em estudo único em população brasileira.

3.6. Análise Estatística

Inicialmente os dados foram armazenados em planilha Excel[®] (Microsoft Office 2003). Como recurso estatístico, a análise dos dados foi realizada utilizando-se os programas Epi-Info, versão 3.3.2. e Stata, versão 9.

Para todos os testes estatísticos realizados neste estudo considerou-se o nível de significância (α) de 5%.

Para a descrição da amostra, composta pelos quatro grupos de pacientes diabéticos utilizou-se as frequências absolutas e relativas, médias, desvios padrão e intervalo de confiança.

As variáveis de interesse foram analisadas e os valores representam a diferença que se encontrou antes e após a suplementação de vitamina E e ácido α -lipóico.

Todas as variáveis respostas foram testadas quanto à sua normalidade. Posteriormente utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) para analisar as diferenças de médias das variáveis contínuas de interesse. Quando, em alguma variável, existiu algum pressuposto que não satisfizesse a realização da ANOVA, realizou-se transformação logarítmica ou raiz quadrada nas variáveis em questão. As análises das diferenças de proporção das variáveis categóricas foram feitas através do teste χ^2 (qui quadrado).

A análise de variância que fez a comparação entre os grupos e dentro dos grupos utilizou o teste de Bonferroni, para quatro amostras independentes. Para análise de duas amostras independentes foi utilizado o teste *t de Student* pareado, utilizando-se as médias obtidas de cada indivíduo, antes e depois da intervenção.

3.7. Questões Éticas

O desenvolvimento do estudo seguiu os requisitos da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE 1997) e as normas internas da Faculdade de Saúde Pública – USP, que regulamentam pesquisas envolvendo seres humanos.

Todos os pacientes com DM2 selecionados foram informados a respeito da pesquisa a ser desenvolvida, sua finalidade, objetivos e metodologias, considerando-se que a participação dos mesmos somente se efetivou mediante assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido em duas vias, uma para o paciente e uma para a pesquisadora.

Também foi esclarecido que o abandono à pesquisa poderia ser feito a qualquer momento, sem prejuízo ou penalidade de qualquer natureza; sendo resguardada a integridade do paciente e garantida a privacidade dos dados e informações obtidas.

O projeto obteve aprovação dos Comitês de Ética e Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e da Prefeitura Municipal de Jundiaí, através da Secretaria de Municipal de saúde daquele Município (ANEXO III).

4. Resultados

4.1. Abrangência do estudo

O presente estudo incluiu 102 adultos portadores de DM2, todos os participantes eram cadastrados no Núcleo Integrado de Saúde (NIS) de Jundiaí, São Paulo. Ao todo, 250 pacientes foram selecionados para posterior contato e destes, 138 não participaram do estudo, 74 pacientes recusaram-se a participar, 32 pacientes enquadravam-se nos critérios de exclusão de acordo com auto-relato durante o contato telefônico, 21 haviam progredido para tratamento de insulinoterapia e 11 haviam falecido na época do contato. Após o início do estudo 10 pacientes deixaram de participar, sendo 8 desistências e 2 tratamentos com insulina injetável.

Quarenta e nove pacientes foram recrutados e suplementados nas Policlínicas do bairro Retiro e Hortolândia e 63 foram recrutados e suplementados nas dependências do NIS.

4.2. Características gerais da amostra

Os resultados a seguir referem-se à amostra final de 102 pacientes diabéticos que foram divididos aleatoriamente em 4 grupos recebendo tipos diferentes de tratamentos.

As Tabelas 4.1 e 4.2 apresentam as características sócio econômicas e demográficas dos grupos acompanhados, sendo que na Tabela 4.1 os dados são apresentados para a totalidade da amostra ($n = 102$) e na Tabela 4.2 os mesmos dados são apresentados separadamente, por grupo.

De acordo com os dados apresentados, verifica-se que aproximadamente dois terços dos pacientes diabéticos era composto por mulheres e que em sua maioria (63,7%) tinham mais de 60 anos. No que se refere ao estado civil, 65,6% dos diabéticos era casado ou mantinha uma relação estável. A maioria da coorte era composta de pessoas fora do mercado de trabalho, pois 77,5% delas compuseram os grupos de aposentados e desempregados. No que se refere à escolaridade, verificou-se que a maioria havia cursado pelo menos o ensino fundamental completo ou incompleto (71,5%). Mais da metade da amostra (55,9%) contava com uma renda *per capita* menor do que 1 salário mínimo mensal, sendo que a maior parte ou 41,2% era mantida com uma renda inferior a 0,6 salários mínimos *per capita* por mês (variação durante a intervenção: R\$ 300,00 a R\$ 350,00), razão pela qual pode se considerada como uma população de baixo poder aquisitivo. A maioria da coorte era composta de não fumantes apenas 10,8% reportou o hábito, sendo relatado o consumo de 1 a 4 cigarros/dia.

TABELA 4.1. NÚMERO E PERCENTUAL DE DIABÉTICOS, SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS. JUNDIAÍ, SP, 2007.

Variáveis	N	(%)
Sexo		
Feminino	66	64,7
Masculino	36	35,3
Idade (anos)		
39 – 49	10	9,8
50 – 59	27	26,5
60 – 69	48	47,1
≥ 70	17	16,6
Estado civil		
Solteiro	12	11,8
Casado	67	65,6
Separado	12	11,8
Viúvo	11	10,8
Ocupação		
Não trabalha	32	31,4
Trabalha	23	22,5
Aposentado	47	46,1
Escolaridade		
Nenhuma	12	11,8
Ensino Fundamental	73	71,5
Ensino Médio	6	5,9
Superior	11	10,8
Renda per capita (SM)		
< 0,59	42	41,2
0,60 – 0,99	15	14,7
1,00 – 1,40	24	23,5
1,50 – 3,00	21	20,6
Hábito de fumar		
Sim	11	10,8
Não	91	89,2
Total	102	100

TABELA 4.2. DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS DE DIABÉTICOS, SEGUNDO AS CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS. JUNDIAÍ, SP, 2007.

Variáveis	Grupo 1 (n=26)		Grupo 2 (n=25)		Grupo 3 (n=26)		Grupo 4 (n=25)		Total (n=102)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo											
Feminino	15	57,7	17	68,0	16	61,5	18	72,0	66	64,7	0,72 ^a
Masculino	11	42,3	8	32,0	10	38,5	7	28,0	36	35,3	
Idade (anos)											
39 – 49	1	3,8	3	12,0	3	11,5	2	8,0	10	9,8	0,44 ^b
50 – 59	6	23,0	8	32,0	9	34,7	4	16,0	27	26,5	
60 – 69	13	50,0	11	44,0	11	42,3	13	52,0	48	47,1	
≥ 70	5	19,2	3	12,0	3	11,5	6	24,0	17	16,6	
Estado civil											
Solteiro	3	11,5	3	12,0	4	15,4	2	8,0	12	11,8	0,11 ^a
Casado	15	57,7	18	72,0	20	77,0	14	56,0	67	65,6	
Separado	4	15,4	2	8,0	1	3,8	4	16,0	12	11,8	
Viúvo	4	15,4	2	8,0	1	3,8	5	20,0	11	10,8	
Ocupação											
Não trabalha	7	26,9	6	24,0	9	34,6	10	40,0	32	31,4	0,61 ^a
Trabalha	7	26,9	5	20,0	7	27,0	4	16,0	23	22,5	
Aposentado	12	46,2	14	56,0	10	38,4	11	44,0	47	46,1	
Escolaridade											
Nenhuma	3	11,5	3	12,0	3	11,5	3	12,0	12	11,8	0,90 ^a
Ens.Fundamental	20	77,0	18	72,0	18	69,3	17	68,0	73	71,5	
Ens. Médio	1	3,8	1	4,0	1	3,8	3	12,0	6	5,9	
Superior	2	7,7	3	12,0	4	15,4	2	8,0	11	10,8	
Per capita (SM)											
< 0,59	13	26,0	9	36,0	7	26,9	13	57,0	42	41,2	0,99 ^a
0,60 – 0,99	4	15,4	3	12,0	4	15,4	4	16,0	15	14,7	
1,00 – 1,40	3	11,5	8	32,0	9	34,6	4	16,0	24	23,5	
1,50 – 3,00	6	23,1	5	20,0	6	23,1	4	16,0	21	20,6	
Hábito fumar											
Sim	24	92,3	22	88,0	23	88,5	22	88,0	11	10,8	0,95 ^a
Não	2	7,7	3	12,0	3	11,5	3	12,0	91	89,2	

^a χ^2 (qui Quadrado)

^b ANOVA com teste de Bonferroni

4.3. Principais problemas relatados durante a intervenção

Nos quatro meses de intervenção, os diabéticos relataram vários sinais e sintomas, grande parte deles decorrentes da própria patologia. De forma geral, os eventos mais freqüentes relatados e/ou apresentados pelos pacientes da amostra, durante o período de acompanhamento, foram: poliúria (90,2%), nictúria (79,4%), fraqueza (71,6%) e sonolência (69,6%). A Tabela 4.3 apresenta na íntegra os eventos relatados.

TABELA 4.3. EVENTOS RELATADOS E/OU APRESENTADOS PELOS DIABÉTICOS DURANTE O PERÍODO DE INTERVENÇÃO. JUNDIAÍ, SP, 2007.

EVENTO	n	%
Poliúria	92	90,2
Nictúria	81	79,4
Fraqueza	73	71,6
Sonolência	71	69,6
Cansaço físico	70	68,2
Sudorese	68	66,7
Tontura	66	64,7
Polifagia	63	61,7
Polidipsia	62	60,8
Cefaléia	62	60,8
Visão turva	62	60,8
Fome súbita	60	58,8
Taquicardia	54	52,9
Tremores	48	47,1

Vale ressaltar que durante a intervenção, todos os participantes foram orientados de forma freqüente e consistente que o tratamento anterior, prescrito pelo médico, deveria ser seguido sem qualquer modificação. Todos foram orientados quanto à manutenção de sua dieta habitual e ao uso dos medicamentos prescritos para o controle do diabetes ou para o controle das patologias associadas. Estas orientações foram dadas nos vários contatos que a equipe manteve com os pacientes, por telefone ou pessoalmente.

4.4. Concentrações de α -tocoferol plasmático

A Tabela 4.4 apresenta a distribuição de pacientes de cada grupo de acordo com as categorias de deficiência da vitamina E juntamente com as médias das concentrações, antes e após a suplementação. As faixas de concentração da vitamina E são apresentadas na razão $\mu\text{mol/L}$ de vitamina E : mmol/L de colesterol. Observa-se o aumento significativo de vitamina E nas concentrações plasmáticas nos grupos que tomaram este antioxidante durante a intervenção, grupos 2 e 4, desta maneira podemos verificar que os pacientes efetivamente ingeriram as cápsulas contendo o tratamento proposto ($p < 0,001$). Em pesquisa clínica é bastante questionável a adesão ao tratamento principalmente em pacientes com doenças crônicas. Os valores médios dos níveis de vitamina E estão descritos com seu respectivo desvio padrão.

Os valores da tabela a seguir (4.4) e subseqüentes, descrevem as variáveis com os valores das medições realizadas antes e depois da suplementação com os antioxidantes e separados pelo grupo a qual o participante pertenceu:

Analisando a Tabela 4.4, verificamos a redução dos casos de deficiência e baixos níveis de vitamina E nos grupos que ingeriram a vitamina durante o intervenção. No grupo 2, reduziu-se de 76% dos participantes enquadrados entre deficientes e com níveis baixos para 32% e os níveis ótimos passaram de 24% para 68% dos participantes. No grupo 4 as faixas de deficiência e níveis baixos passaram de 84% para 40% dos integrantes e os níveis ótimos ou adequados da vitamina que foram inicialmente verificados em apenas 16% dos diabéticos, ao final do estudo 60% passaram a integrar esta faixa.

TABELA 4.4. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR TRATAMENTO RECEBIDO E DE ACORDO COM OS VALORES DE REFRÊNCIA PARA VITAMINA E ($\mu\text{mol/L}$ / mmol/L) PRÉ E PÓS-SUPLEMENTAÇÃO. JUNDIAÍ, SP, 2007.

Vit.E $\mu\text{mol/L}$ / mmol/L	PLACEBO		VIT E + AL		AL		VIT E	
	Pré n (%)	Pós n (%)	Pré n (%)	Pós n (%)	Pré n (%)	Pós n (%)	Pré n (%)	Pós n (%)
<2,2 DEFICIENTE	3 (11,5)	6 (23,1)	7 (28,0)	2 (8,0)	3 (11,5)	6 (23,1)	5 (20,0)	2 (8,0)
2,2 – 5,1 BAIXO	15 (57,7)	12 (46,2)	12 (48,0)	6 (24,0)	16 (61,5)	12 (46,2)	16 (64,0)	8 (32,0)
>5,2 ACEITÁVEL	8 (30,8)	8 (30,8)	6 (24,0)	17 (68,0)	7 (26,9)	8 (30,8)	4 (16,0)	15 (60,0)
Média Vit. E (DP)	5,16 (3,36)	4,54 (2,97)	3,84 (2,00)	10,10 (8,99)	4,9 (2,96)	4,54 (3,06)	4,33 (3,70)	7,95 (5,77)
Valor <i>p</i>	0,48		<0,001		0,67		0,001	
Total	26 (100%)		25 (100%)		26 (100%)		25 (100%)	

Teste *t de Student*

As figuras 4.1 e 4.2 ilustram as concentrações de vitamina E dos diabéticos antes e após a intervenção e a figura 4.3 ilustra a diferença encontrada nas mesmas concentrações. As figuras expressam a mediana das concentrações e a segmentação dos quartis separados por grupo.

FIGURA 4.1. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPO E DE ACORDO COM OS NÍVEIS DA RAZÃO VITAMINA E ($\mu\text{mol/L}$)/COLESTEROL (mmol/L) ANTES DA SUPLEMENTAÇÃO. JUNDIAÍ, SP, 2007.

FIGURA 4.2. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPO E DE ACORDO COM OS NÍVEIS DA RAZÃO VITAMINA E ($\mu\text{mol/L}$)/COLESTEROL (mmol/L) DEPOIS DA SUPLEMENTAÇÃO. JUNDIAÍ, SP, 2007

FIGURA 4.3. DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES POR GRUPO E DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS NOS NÍVEIS DA RAZÃO VITAMINA E ($\mu\text{mol/L}$)/COLESTEROL (mmol/L). JUNDIAÍ, SP, 2007

4.5. Análise de Variância (ANOVA)

A ANOVA fez comparações entre os quatro grupos, de forma global. Posteriormente, foi aplicada a fórmula de Bonferroni, para comparações de pares das médias.

Como cada indivíduo foi medido duas vezes, antes e depois da intervenção, para cada indivíduo foi definido o valor da variável diferença (Δ); desta maneira, a ANOVA comparou as quatro médias de Δ .

As distribuições das Δ nem sempre ocorreram de forma normal, para tanto, usou-se antes da análise a transformação logarítmica $\ln(x)$, para depois definir a Δ . Quando esta transformação foi feita, $\Delta_{\ln} = \ln(x)_{(depois)} - \ln(x)_{(antes)}$, a ANOVA comparou as quatro médias de $\Delta_{\ln}$.

4.5.1. Avaliação antropométrica

Antes e após a intervenção foram coletadas as variáveis antropométricas para o cálculo do IMC, circunferência da cintura e circunferência do pescoço. A Tabela 4.5, na página seguinte, apresenta os valores médios com os respectivos desvios padrão, os valores mínimos e máximos e o intervalo de confiança-95% da população estudada. Por grupo correspondente.

TABELA 4.5. VALORES MÉDIOS, DESVIOS PADRÃO (DP), MÍNIMO E MÁXIMO E INTERVALO DE CONFIANÇA-(95%) DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS. JUNDIAÍ, SP, 2007

VARIÁVEIS	PRÉ-SUPLEMENTAÇÃO			PÓS-SUPLEMENTAÇÃO		
	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%
IMC (Kg/m²)						
Grupo 1	30,0 (4,9)	22,7/44,9	30,8-28,1	29,7 (5,1)	21,0/45,2	27,7-31,6
Grupo 2	30,2 (4,3)	22,7/43,9	31,8-28,5	30,1 (4,4)	21,6/44,0	28,4-31,9
Grupo 3	30,0 (6,7)	21,5/53,3	32,5-27,4	31,6 (7,0)	21,2/53,7	28,9-34,3
Grupo 4	28,8 (5,3)	18,0/40,3	26,7-30,8	28,4 (5,0)	16,6/39,6	26,4-30,3
CC Fem (cm)						
Grupo 1	94,8 (13,5)	80,6/130,0	88,0-101,6	95,6 (13,7)	73,0/126,0	88,7-102,5
Grupo 2	99,1 (9,7)	84,0/107,0	94,5-103,7	98,1 (8,8)	85,0/116,0	93,9-102,3
Grupo 3	103,7 (10,7)	85,0/123,3	98,5-108,9	102,8 (12,7)	80,0/124,0	96,6-109,0
Grupo 4	97,0 (15,5)	73,5/130,0	89,9-104,1	97,2 (15,4)	73,0/124,5	90,1-104,3
CC Masc (cm)						
Grupo 1	104,8 (9,6)	96,0/127,6	99,2-110,4	103,2 (9,2)	92,0/123,0	97,8-108,6
Grupo 2	106,2 (15,9)	91,1/139,6	95,2-117,2	106,4 (18,0)	89,0/143,0	93,9-118,9
Grupo 3	102,6 (15,6)	78,0/137,0	93,0-112,2	101,2 (15,4)	85,0/135,0	91,7-110,7
Grupo 4	95,2 (11,6)	72,5/111,0	86,6-103,8	96,0 (10,6)	76,0/111,0	88,2-103,8
CP (cm)						
Grupo 1	38,1 (4,5)	31,0/49,0	36,4-39,3	37,9 (4,5)	30,0/49,5	36,2-39,6
Grupo 2	38,4 (3,8)	32,5/48,5	36,9-39,8	38,1 (3,8)	32,0/48,0	36,6-39,6
Grupo 3	39,4 (3,6)	34,0/49,0	38,0-40,8	30,0 (3,1)	34,0/47,0	31,2-28,8
Grupo 4	37,1 (3,4)	32,0/44,0	35,7-38,4	36,6 (2,7)	31,5/41,5	35,5-37,6

IMC = índice de massa corporal; CC = circunferência da cintura; Fem = feminino; Masc = Masculino;
CP = circunferência do pescoço

Conforme verificado na distribuição da tabela acima, a circunferência da cintura nas mulheres encontrava-se acima do ponto de corte (≥ 88 cm) e não foi observada redução deste parâmetro no final do estudo. Em relação aos homens, as médias dos grupos 3 e 4 estavam mais próximas dos valores compatíveis com redução do risco cardiovascular e dos distúrbios da homeostase glicose-insulina. A circunferência do pescoço apresentou valores médios menores após a suplementação, porém a diferença não foi significativa.

De acordo com a classificação do IMC (WHO 2000), a maioria dos pacientes manteve-se na faixa de sobrepeso, seguida pela faixa de obesidade grau I de acordo com o momento pré e pós-suplementação.

TABELA 4.6. ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS OBTIDAS NAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS. JUNDIAÍ, SP, 2007

Fonte de variação	SQ	GL	QM	F	p
Índice de Massa Corporal (IMC)					
Entre os grupos	2,55316	3	0,85105	0,40	0,75
Dentro do grupo	206,08461	98	2,10290		
Total	208,63776	101	2,06572		
Circunferência cintura/abdominal (CC)					
Entre os grupos	26,015	3	8,672	0,37	0,77
Dentro do grupo	2253,343	98	22,993		
Total	2279,358	101			
Circunferência Pescoço (CP)					
Entre os grupos	0,56366	3	0,18789	0,11	0,95
Dentro do grupo	167,20654	98	1,70619		
Total	167,77019	101	1,66109		

SQ=soma dos quadrados; GL=graus de liberdade; QM=quadrado médio; F=variância

A Tabela 4.6, apresentou a descrição da ANOVA para as variáveis antropométricas, IMC, circunferência abdominal e circunferência do pescoço. Os dados da Tabela mostraram que não existiu diferença significativa entre os momentos pré e pós-suplementação ($p>0,05$). O uso dos antioxidantes não exerceu efeito significativo nas variáveis após a suplementação com vitamina E, ácido lipóico e o sinergismo de ambos.

4.5.2. Variáveis bioquímicas

- PCR e Microalbuminúria

TABELA 4.7. VALORES MÉDIOS, DESVIOS PADRÃO (DP), MÍNIMO E MÁXIMO E INTERVALO DE CONFIANÇA-(95%) DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – PCR E MICROALBUMINÚRIA. JUNDIAÍ, SP, 2007

VARIÁVEIS	PRÉ-SUPLEMENTAÇÃO			PÓS-SUPLEMENTAÇÃO		
	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%
PCR						
(mg/dL)						
Grupo 1	5,0 (10,6)	0,51-54,3	0,9-9,1	3,6 (5,4)	0,29-25	1,5-5,7
Grupo 2	3,2 (2,5)	0,30-7,8	2,3-4,1	2,7 (3,4)	0,28-15,9	1,4-4,0
Grupo 3	5,2 (7,2)	0,26-30,6	2,5-7,9	5,9 (9,5)	0,21-39,7	3,5-8,3
Grupo 4	3,9 (4,2)	0,15-14,1	2,3-5,5	4,7 (6,2)	0,16-26,8	2,3-7,1
μAlbuminúria						
(mg/g)						
Grupo 1	37,6(57,7)	3,5-266,1	15,5-59,8	36,2(54,15)	2,5-244,3	15,4-57,0
Grupo 2	86,4(143,4)	6,1-597,7	30,3-142,6	60,1(108,2)	3,7-400,9	17,7-102,5
Grupo 3	68,9(128,1)	5,2-515,0	19,7-118,1	56,5(79,8)	2,1-272,7	25,88-87,2
Grupo 4	105,5(302,0)	4,4-1366,7	-12,8-223,8	39,9(97,1)	3,5-491,2	1,87-77,8

PCR = Proteína C Reativa; μAlbuminúria = microalbuminúria (amostra isolada)

Na Tabela anterior, 4.7, os valores médios da taxa de microalbuminúria apresentaram-se extremamente elevados no primeiro momento (pré-suplementação), como é o caso do grupo 4 em que estes valores estavam aproximadamente 3,5 vezes maiores do que a normalidade. Através de uma verificação caso a caso observamos que neste grupo em especial, apenas 6 indivíduos estavam com valores superiores a 30mg/g e os valores individuais muito elevados, como exemplo temos o valor máximo encontrado no grupo4 (1366,7mg/g).

TABELA 4.8. ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS OBTIDAS NAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – PCR E MICROALBUMINÚRIA. JUNDIAÍ, SP, 2007

Proteína C Reativa (PCR)					
Entre os grupos	31,82695	3	10,6089847	0,30	0,82
Dentro do grupo	3466,98696	98	35,377418		
Total	3498,81392	101	34,6417219		
Microalbuminúria (amostra isolada)^a					
Entre os grupos	59789,5235	3	19929,8412	0,95	0,42
Dentro do grupo	2065743,66	98	21079,0169		
Total	2125533,18	101	21044,883		

SQ=soma dos quadrados; GL=graus de liberdade; QM=quadrado médio; F=variância;

(^a) = raiz quadrada

A Tabela acima apresenta a descrição da ANOVA para as variáveis bioquímicas – PCR e microalbuminúria. Com os valores da probabilidade de F encontrados, não existiu diferença significativa dos valores medidos antes e depois da suplementação. Embora tenhamos encontrado diferenças nos valores médios das variáveis após a intervenção, pela análise de variância verificamos que uso dos antioxidantes não exerceu efeito significativo nas variações observadas no término do estudo.

A figura 4.4 apresenta a distribuição da população em geral de acordo com a taxa de excreção urinária de albumina (microalbuminúria) em amostra isolada. Observamos a manutenção das taxas de excreção abaixo de 30mg/g em 2/3 da população aproximadamente, nos dois momentos analisados ($p>0,05$).

FIGURA 4.4. DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO SEGUNDO TAXA DE EXCREÇÃO URINÁRIA DE ALBUMINA, PRÉ E PÓS-SUPLEMENTAÇÃO. JUNDIAÍ, SP, 2007

▪ Perfil lipídico

Foi realizada uma análise descritiva do perfil lipídico dos participantes, análise de colesterol total (CT), lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicerídeos (TG). Os valores expressos na Tabela 4.9 descrevem as médias e desvios padrão, os valores mínimos e máximos para cada variável e o intervalo de confiança de 95% entre as médias.

TABELA 4.9. VALORES MÉDIOS, DESVIOS PADRÃO (DP), MÍNIMO E MÁXIMO E INTERVALO DE CONFIANÇA-(95%) DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – PERFIL LIPÍDICO. JUNDIAÍ, SP, 2007

VARIÁVEIS	PRÉ-SUPLEMENTAÇÃO			PÓS-SUPLEMENTAÇÃO		
	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%
CT (mg/dL)						
Grupo 1	194,0 (53,9)	99/327	173,3-214,7	200,5 (58,5)	105/322	178,1-222,9
Grupo 2	199,2 (48,4)	103/309	180,3-218,1	191,2 (47,9)	112/326	172,5-209,9
Grupo 3	184,2 (62,0)	100/426	160,4-208,0	176,3 (40,3)	107/255	160,8-191,8
Grupo 4	196,1 (53,1)	74/318	175,3-216,9	189,1 (34,2)	118/250	175,7-202,5
HDL-c(mg/dL)						
Grupo 1	46,8 (12,1)	21/69	42,2-51,0	48,1 (14,6)	26/90	42,5-53,7
Grupo 2	44,0 (16,3)	4/74	37,7-50,3	45,2 (14,2)	19/68	39,7-50,7
Grupo 3	52,2 (22,3)	23/42	43,7-60,7	48,8 (14,6)	30/91	43,2-54,4
Grupo 4	49,0 (20,2)	18/112	41,1-56,9	48,4 (13,3)	28/78	43,2-53,6
LDL-c(mg/dL)						
Grupo 1	115,1 (54,7)	4/258	94,1-136,1	117,1 (59,0)	39/240	94,5-139,7
Grupo 2	129,9 (58,3)	66/350	107,1-152,7	113,0 (43,2)	21/219	96,1-129,9
Grupo 3	102,9 (38,5)	31/185	88,2-117,6	100,7 (36,1)	35/166	86,9-114,5
Grupo 4	117,7 (40,8)	37/184	101,8-133,6	109,6 (30,6)	61/173	97,7-121,5
TG (mg/dL)						
Grupo 1	200,8 (228,5)	26/1233	112,1-288,7	184,5 (172,1)	35/905	118,4-250,6
Grupo 2	222,8 (426,5)	64/2243	55,6-390,0	164,5 (92,1)	71/365	128,4-200,6
Grupo 3	149,9 (81,6)	53/413	118,6-181,2	133,4 (78,6)	36/416	103,2-163,6
Grupo 4	159,7 (78,7)	59/375	128,9-190,5	155,5 (69,8)	49/270	128,2-182,8

CT = colesterol total; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade; TG = triglicerídeos.

A Tabela 4.10 apresenta a descrição da ANOVA para as variáveis bioquímicas – Perfil Lipídico. Com os valores da probabilidade de F encontrados, também não existiu diferença significativa dos valores medidos antes e depois da suplementação. Embora tenhamos encontrado diferenças nos valores médios das variáveis após a intervenção, pela análise de variância verificamos que uso dos antioxidantes não exerceu efeito significativo nas variações observadas no término do estudo.

TABELA 4.10. ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS OBTIDAS NAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – PERFIL LIPÍDICO. JUNDIAÍ, SP, 2007

Fonte de variação	SQ	GL	QM	F	p
Colesterol Total (CT)					
Entre os grupos	3848,85309	3	1282,95103	0,40	0,75
Dentro do grupo	314715,108	98	3211,37865		
Total	318563,961	101	3154,09862		
Lipoproteína de Alta Densidade (HDL)					
Entre os grupos	366,283137	3	122,094379	0,35	0,79
Dentro do grupo	34523,56	98	352,281224		
Total	34889,8431	101	345,443991		
Lipoproteína de Baixa Densidade (LDL)					
Entre os grupos	5138,4295	3	1712,80983	0,79	0,50
Dentro do grupo	211684,365	98	2160,04454		
Total	216822,794	101	2146,76034		
Triglicerídeos (TG)					
Entre os grupos	42113,6513	3	14037,8838	0,34	0,79
Dentro do grupo	4070368,44	98	41534,3718		
Total	4112482,09	101	40717,6444		

SQ=soma dos quadrados; GL=graus de liberdade; QM=quadrado médio; F=variância;

(^a) = raiz quadrada

▪ Glicose, insulina e índice HOMA-IR

Para o cálculo do índice HOMA-IR na Tabela 4.11, os valores de glicemia de jejum antes de serem inseridos na fórmula de cálculo foram convertidos de mg/dL para mmol/L (multiplicando-se pela constante 0,0555). Os valores isolados de glicemia de jejum aparecem em mg/dL. Segundo a ADA (2007), os valores médios para glicemia de

jejum dos dos grupos 1, 2 e 3 pré-suplementação são compatíveis com a classificação de diabetes. Após a intervenção, o grupo placebo manteve as médias inalteradas e os grupos suplementados, 2, 3 e 4 enquadraram-se na faixa de intolerância à glicose.

TABELA 4.11. VALORES MÉDIOS, DESVIOS PADRÃO (DP), MÍNIMO E MÁXIMO E INTERVALO DE CONFIANÇA-(95%) DAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – GLICEMIA, INSULINEMIA E HOMA-IR. JUNDIAÍ, SP, 2007

VARIÁVEIS	PRÉ-SUPLEMENTAÇÃO			PÓS-SUPLEMENTAÇÃO		
	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%
Glicemia						
(mg/dL)						
Grupo 1	134,6 (70,3)	51/320	107,4-161,8	134,3 (75,8)	61/345	105,2-163,4
Grupo 2	135,6 (63,6)	58/315	111,2-160,0	117,9 (32,0)	51/189	105,6-130,2
Grupo 3	134,0 (87,8)	57/508	100,3-167,7	120,8 (46,0)	61/246	103,1-138,5
Grupo 4	125,2 (57,3)	49/271	103,5-147,2	124,2 (52,1)	67/255	104,2-144,2
Insulinemia						
(mU/L)						
Grupo 1	12,7 (7,8)	3,2/31,9	9,8-15,6	12,7 (7,5)	2,5/28,5	9,9-15,5
Grupo 2	9,8 (4,8)	3,3/24,0	8,0-11,6	11,9 (7,6)	3,3/33,4	9,0-14,8
Grupo 3	13,1 (5,9)	4,6/28,5	10,8-15,4	12,2 (10,4)	2,5/56,6	8,3-16,1
Grupo 4	11,9 (9,4)	2,3/39,4	8,3-15,5	12,7 (8,3)	2,7/31,3	9,5-15,9
HOMA-IR						
Grupo 1	4,3 (3,8)	0,6/17,7	2,8-5,8	4,1 (3,5)	0,6/14,1	2,8-5,4
Grupo 2	3,2 (1,8)	0,6/7,8	2,5-3,9	3,3 (2,1)	0,8/7,5	2,5-4,1
Grupo 3	4,8 (5,6)	0,7/29,2	2,7-6,9	4,2 (5,5)	0,5/27,5	2,1-6,3
Grupo 4	3,5 (3,3)	0,5/13,4	2,2-4,8	3,9 (2,8)	0,6/10,5	2,9-4,9

HOMA-IR = “Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance”

TABELA 4.12. ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS OBTIDAS NAS VARIÁVEIS BIOQUÍMICAS – GLICEMIA, INSULINEMIA E ÍNDICE HOMA-IR. JUNDIAÍ, SP, 2007

Fonte de variação	SQ	GL	QM	F	p
Glicemia Jejum					
Entre os grupos	6215,663	3	2071,888	0,46	0,70
Dentro do grupo	437243,1	98	4461,664		
Total	443458,8	101			
Insulinemia Jejum					
Entre os grupos	129,844	3	43,281	0,72	0,54
Dentro do grupo	5852,685	98	59,721		
Total	5982,529	101			
Índice HOMA-IR^a					
Entre os grupos	0,184046287	3	0,61348762	0,37	0,77
Dentro do grupo	16,2749344	98	0,166070759		
Total	16,4589806	101	0,162960204		

SQ=soma dos quadrados; GL=graus de liberdade; QM=quadrado médio; F=variância;

(^a) = transformação logarítmica

A Tabela 4.12 acima, apresenta a análise de variância da glicemia de jejum, insulinemia de jejum e o índice HOMA-IR, variável de interesse na caracterização da resistência à insulina. Percebe-se que o uso da vitamina E, do ácido lipóico e do sinergismo dos dois antioxidantes não apresentou diferenças estatisticamente significantes após 16 semanas de suplementação.

4.5.3. Pressão arterial – PAS e PAD.

A Tabela 4.13 apresenta os dados da avaliação da pressão arterial dos diabéticos, mediante a aferição da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica

(PAD) antes e depois da suplementação com vitamina E e ácido α -lipóico. Verificou-se que os valores médios da PAS e PAD antes da suplementação, eram maiores do que os valores médios verificados após a suplementação.

De acordo com a SBC (2006), embora tenha existido uma redução nos valores médios em todos os grupos suplementados, em relação à PAS os pacientes encontravam-se e mantiveram-se no estágio de hipertensão estágio I (140-159mm/Hg). Em relação à PAD, antes da intervenção todos os pacientes encontravam-se no estágio de hipertensão estágio II e ao final do estudo passaram para as categorias de ótima (grupo 1; <80mm/Hg) e limítrofe (grupos 1, 2 e 3; <85mm/Hg).

TABELA 4.13. VALORES MÉDIOS, DESVIOS PADRÃO (DP), MÍNIMO E MÁXIMO E INTERVALO DE CONFIANÇA-(95%) DA PRESSÃO ARTERIAL. JUNDIAÍ, SP, 2007

VARIÁVEIS	PRÉ-SUPLEMENTAÇÃO			PÓS-SUPLEMENTAÇÃO		
	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%	Média (DP)	Mín/Máx	IC-95%
PAS (mm/Hg)						
Grupo 1	150,0 (24,0)	110,0-190,0	159,2-140,8	145,8 (24,9)	100,0-200,0	136,3-155,3
Grupo 2	155,6 (25,6)	110,0-230,0	145,7-165,5	145,6 (21,9)	110,0-212,0	137,0-154,2
Grupo 3	154,6 (28,6)	120,0-230,0	143,7-165,2	152,0 (21,6)	113,0-190,0	104,7-121,3
Grupo 4	148,4 (19,1)	120,0-200,0	140,9-155,9	143,7 (15,6)	118,0-173,0	137,6-149,8
PAD (mm/Hg)						
Grupo 1	94,3- (13,6)	70,0-120,0	89,1-99,5	78,1 (23,2)	10,0-103,0	69,2-87,0
Grupo 2	100,0 (18,7)	70,0-150,0	107,3-92,7	83,1 (18,2)	10,0-102,0	76,0-90,2
Grupo 3	98,1 (17,2)	70,0-150,0	91,5-104,7	81,1 (22,5)	10,0-105,0	72,3-89,9
Grupo 4	90,1 (14,4)	70,0-130,0	84,5-95,7	82,1 (11,4)	60,0-109,0	77,7-86,5

PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica

De acordo com a análise da ANOVA, ao serem analisadas as diferenças da pressão arterial em pacientes diabéticos tipo 2, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa após a suplementação com os antioxidantes ($p>0,05$). Tabela 4.14.

TABELA 4.14. ANÁLISE DE VARIÂNCIA DE ACORDO COM AS DIFERENÇAS OBTIDAS NA PRESSÃO ARTERIAL. JUNDIAÍ, SP, 2007

Fonte de variação	SQ	GL	QM	F	p
Pressão Arterial Sistólica (PAS)					
Entre os grupos	789,920784	3	263,306928	0,46	0,70
Dentro do grupo	55554,04	98	566,877959		
Total	56343,9608	101	557,860998		
Pressão Arterial Diastólica (PAD)					
Entre os grupos	1227,83756	3	409,279186	0,79	0,50
Dentro do grupo	50942,0154	98	519,816484		
Total	52169,8529	101	516,533197		

SQ=soma dos quadrados; GL=graus de liberdade; QM=quadrado médio; F=variância

5. Discussão

A SM metabólica é um grupo de fatores de risco, com origem em um metabolismo anormal, acompanhado de um risco aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica e DM2. Pacientes com SM metabólica tem de 1,5 a 3 vezes mais risco para doença cardiovascular e 5 vezes mais risco para desenvolver o DM2 (GELONEZE 2006, ISOMAA *et al* 2001, SCHMIDT *et al* 2005).

O DM2 é uma doença heterogênea cujos mecanismos fisiopatológicos envolvem duas situações principais: resistência periférica à insulina e disfunção da célula β pancreática. Além disso, o DM2 também possui um componente genético que está sujeito a influências do meio ambiente (dieta, atividade física, estresse oxidativo) cuja interação contribui para a manifestação clínica da doença (GIUGLIANO 1996).

Os indivíduos identificados como portadores de SM metabólica e DM2 devem ser orientados com muita ênfase com relação às mudanças no seu estilo de vida (dieta, exercícios físicos), com a garantia de que este é o tratamento de primeira linha, quando estes métodos falham, opções medicamentosas são consideradas. O tratamento coadjuvante com antioxidantes na busca de efeitos benéficos e da melhoria da qualidade de vida destes indivíduos têm sido proposto e disseminado nos meios clínicos e acadêmicos.

Neste contexto, torna-se pertinente o desenvolvimento de estudos que proponham aprofundar o conhecimento sobre a relação destas substâncias com a SM metabólica e DM2.

5.1. Características gerais da amostra (Intervenção e Placebo)

Nesta pesquisa, observou-se que os participantes dos grupos, tanto os de intervenção como o placebo, foram alocados de forma homogênea em relação às características socioeconômicas e demográficas, embora fossem pacientes provenientes de áreas distintas da cidade de Jundiaí. De acordo com as características deste estudo, ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo, não existiu nenhuma interferência na composição dos grupos.

Verificou-se o predomínio de participantes com idade superior a 60 anos, do sexo feminino e aposentados ou desempregados.

As condições de renda observadas neste estudo apresentam características compatíveis com as de populações pertencentes a estratos menos favorecidos. A renda *per capita* da maioria dos participantes era menor do que 1 salário mínimo mensal, sendo que destes, 41,2% mantinha-se com renda mensal inferior a 0,6 salários mínimos *per capita* por mês. Estes resultados refletem o perfil da desigualdade de renda que é uma característica marcante de toda a sociedade brasileira e é encontrada, também, entre os idosos. Segundo a Pesquisa nacional de Amostras por Domicílio (PNAD) de 2001 realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 41,4% dos idosos brasileiros estão em famílias com rendimento familiar *per capita* inferior a 1 salário mínimo e segundo a PNAD de 2004, 29,2% da população do estado de São Paulo apresentou de 1 a 2 salários mínimos como renda *per capita* mensal. Durante a intervenção o valor do salário mínimo brasileiro aumentou de R\$ 300,00 para R\$ 350,00.

Os dados de escolaridade revelam que 71,5% dos diabéticos estudaram 5 a 8 anos completos, o que corresponde ao ensino fundamental. Esta média é superior à média de estudo dos idosos, o resultado revela uma média muito baixa - apenas 3,4 anos (3,5 anos para os homens e 3,1 anos para as mulheres), estas médias referem-se aos idosos do Brasil em geral.

5.2. Concentração de α -tocoferol plasmático

Neste estudo, a avaliação das concentrações de α -Tocoferol (vitamina E) no plasma de diabéticos tipo 2 antes e após a suplementação com dose de 800mg/dia confirmou a eficácia da intervenção na recuperação da carência desta vitamina. Nos grupos que foram suplementados com vitamina E observou-se redução significativa da deficiência em 71% no grupo 2 e de 60% no grupo 4, suficiente para ultrapassar os níveis descritos como ótimos para esta vitamina ($>5,2 \mu\text{mol}/\text{mmol}$), segundo a classificação de GEY (1995).

Diversos estudos anteriores provaram a eficácia da administração de altas doses de vitamina E, variando de 600 a 1600 mg/dia, na recuperação de sua deficiência (REAVEN *et al.* 1995; PAOLISSO *et al.* 1993^{a e b}; SKRHA *et al.* 1999; CERILLO *et al.* 1991).

No atual estudo determinamos a prevalência de 74,5% de diabéticos com concentrações entre deficientes e baixas. De acordo com SALONEN *et al.* (1995), os baixos níveis de vitamina E são associados com o aumento da incidência de diabetes. Algumas pesquisas sugerem que pessoas com diabetes apresentam baixas concentrações de antioxidantes em resposta ao maior requerimento destas substâncias no combate do estresse oxidativo

produzido pela hiperglicemia (POLIDORI *et al.* 2000; SHARMA *et al.* 2000). Na revisão bibliográfica estes dados parecem conflitar com outros achados que sugerem que em pacientes diabéticos as concentrações de vitamina E estão inalteradas (MARTINOLI *et al.* 1993) ou então elevadas, como no estudo experimental conduzido por ASAYAMA *et al.* (1994).

5.3. Ácido α -lipóico e diabetes tipo 2

Dentre os novos tratamentos indicados para diabéticos, resistentes à insulina, tem sido merecedora de destaque a administração de ácido lipóico. Este ácido é transportado facilmente pelas membranas, sendo convertido em ácido dihidrolipóico, o qual exerce uma infinidade de ações celulares, representadas, principalmente, por proteger as células da ação dos radicais livres, promover a redução da peroxidação lipídica, atuar como cofator de múltiplos complexos enzimáticos, elevar a expressão do GLUT 4 na musculatura, bem como facilitar a captação de glicose mediada pela insulina (PAOLISSO *et al.* 1999).

Em nosso estudo, no intuito de avaliar as diferenças entre as variáveis de interesse da SM metabólica e da resistência à insulina antes e depois da suplementação, dois grupos foram suplementados com 600 mg/dia de α -lipóico, sendo que um destes foi suplementado com vitamina E e α -lipóico. As concentrações plasmáticas do ácido α -lipóico não foram determinadas, ao final o estudo foram calculadas as diferenças encontradas nas variáveis entre os dois momentos.

5.4. Avaliação antropométrica

Um aumento da gordura corporal é geralmente associado ao aumento do risco para doenças metabólicas como a hipertensão, dislipidemia e DM2 (WHO 2007). O Índice de massa Corporal (IMC) apoiado nos critérios determinados pela WHO (2000) foi utilizado para classificar os diabéticos do atual estudo.

Os resultados do IMC (pré e pós-suplementação) do presente estudo indicaram que a maior parte da população (46,1% e 50%) estava com sobrepeso, sendo o valor médio do IMC ($30,3 \pm 5,6 \text{ Kg/m}^2$ e $30,0 \pm 5,5 \text{ Kg/m}^2$), respectivamente. As outras faixas com as respectivas proporções foram: obesidade Grau I (27,5% e 22,6%), obesidade grau II (9,8% e 9,8%), obesidade Grau III (5,9% e 6,9%), indivíduos eutróficos (9,8% e 9,8%) e somente um participante tinha e continuou com baixo peso ao final do estudo (0,9%).

BAYS *et al.* (2007), analisaram os dados do *Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes* (SHIELD) com mais de 127 mil questionários em 2004 e do *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) que contou com 4257 participantes entre 1999-2002. A média de IMC no SHIELD foi de $27,8 \text{ Kg/m}^2$ e no NHANES foi de $27,9 \text{ Kg/m}^2$. Ao término da análise os pesquisadores concluíram que o aumento do IMC estava associado com o aumento da prevalência de DM, hipertensão e dislipidemia nos dois estudos ($p < 0,001$). Para cada condição, mais de 75% dos pacientes apresentaram $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. Em ambos os estudos, a prevalência das três doenças metabólicas ocorreu em todas as faixas de IMC, embora fosse mais prevalente nas faixas mais elevadas.

Valores médios similares de IMC foram relatados por ISOMAA *et al.* (2001), em estudo na Bósnia que avaliou a influência da SM metabólica no risco de complicações crônicas em 85 pacientes com diabetes tipo 2, os valores médios de IMC em diabéticos com a presença da SM metabólica foram de $30,8 \pm 4,4 \text{ Kg/m}^2$ e $32,3 \pm 5,4 \text{ Kg/m}^2$ para homens e mulheres, respectivamente.

Em uma coorte seguida por KUUSISTO *et al.* (2001) na Finlândia, com 229 diabéticos com idades acima de 60 anos de idade, objetivando investigar a relação entre a SM metabólica e doença coronariana nesta população, teve média de IMC de $29,1 \text{ Kg/m}^2 \pm 5,0$.

Entre os inúmeros métodos disponíveis para avaliar a obesidade central e realizável em estudos epidemiológicos, podemos citar a relação cintura quadril (RCQ) e a medida da circunferência da cintura (CC). Esta última tem mostrado ser um indicador mais seguro e reprodutivo da distribuição da gordura corporal, sendo apontada atualmente como o melhor preditor para o risco cardiovascular do que a obesidade generalizada (SIDNEY *et al.* 1999).

Atualmente muitos estudos corroboram para a ligação entre a adiposidade central ou visceral, e o aumento do risco de distúrbios metabólicos, morbidade e mortalidade (FARIA *et al.* 2002; NICKLAS *et al.* 2004).

Recentemente, foi divulgado que a CC é o melhor preditor das anormalidades metabólicas do que a medida da porcentagem de gordura avaliada pelo método da bio-

impedância em idosos e foi apontado como sendo o método com melhor correlação transversal com os componentes da SM metabólica (WANNAMETHEE *et al.* 2005; SHEN *et al.* 2006).

O projeto de pesquisa que originou este trabalho preconizou o uso da RCQ para o diagnóstico da obesidade centralizada, mas em virtude da atualização da revisão bibliográfica e da relevância dos achados, passamos a considerar o uso da CC. Neste trabalho, apresentamos os valores da CC para a população estudada com média de $98,7 \pm 2,8$ cm para as mulheres e $102,6 \pm 13,3$ cm para os homens. De acordo com os pontos de corte preconizados pela WHO e SBC ($CC \geq 88$ cm - mulheres; $CC \geq 102$ cm – homens), verificamos que 78,8% e 61,1% das mulheres e homens, respectivamente estavam na faixa de valores compatíveis com aumento do risco cardiovascular e dos distúrbios da homeostase glicose-insulina.

5.5. Perfil lipídico e pressão arterial

▪ Perfil lipídico

A presença de DM2 é um importante fator de risco para a ocorrência das doenças cardiovasculares (Infarto Agudo do Miocárdio - IAM e Acidente Vascular Cerebral - AVC). Pacientes com DM2 e/ou doença arterial coronariana apresentam um maior risco de mortalidade decorrente de um evento cardiovascular (IAM ou AVC). Embora seja recomendado que os fatores de risco cardiovasculares, principalmente a dislipidemia, sejam agressivamente tratados nestes pacientes (MOREIRA *et al.* 2006).

Para BRUNZELL & AYYOBI (2003) os pacientes com DM2 ou com SM metabólica apresentam como perfil lipídico característico a elevação das concentrações de triglicerídeos, LDL próximo dos valores de referência e baixos níveis de HDL. No estudo conduzido por JOHANNA *et al.* (2001) após seguimento de 7 anos em paciente idosos com diabéticos tipo 2, concluiu-se que o agrupamento dos componentes da SM metabólica, entre eles a hipertrigliceridemia e HDL-c reduzida, nestes pacientes predispõe o surgimento dos eventos cardiovasculares.

Os resultados do presente estudo apontaram a distribuição das frações lipídicas séricas em indivíduos portadores de DM2.

Os diabéticos avaliados apresentaram valores médios de HDL-c na faixa de normalidade ($47,6 \pm 14$ – $48,2 \pm 18,1$ mg/dL) e valores médios de triglicerídeos ($183,1 \pm 245,3$ – $159,6 \pm 11,3$ mg/dL) estavam superiores aos valores de referência propostos pela SBC nesta faixa etária, tanto no *baseline* quanto nas determinações finais portanto, a administração dos antioxidantes vitamina E e ácido lipóico não interferiu positivamente na redução desta fração.

O tipo de dislipidemia que ocorreu nos diabéticos deste estudo merece atenção por estar de acordo com os postulados descritos acima e, portanto, compatível com o aumento do risco para o surgimento de doenças cardiovasculares (IAM e AVC). O *Copenhagen Male Study* (1998), mostrou que uma elevada concentração de triglicerídeos, em jejum, é um forte preditor de mortalidade da doença arterial coronariana, independentemente dos outros principais fatores de risco.

Ainda de acordo com a classificação da IV diretrizes brasileiras de dislipidemias e prevenção da aterosclerose da SBC (2007), observou-se similaridade dos resultados deste estudo com aqueles encontrados por UEHARA (1999) e SCHEFFEL *et al.* (2004). A alta prevalência de diabéticos com concentrações elevadas de triglicerídeos e HDL-c foram maiores, quando comparados com outro estudo de amostra regionalizada (SOUZA *et al.* 2003).

▪ Pressão arterial

No ano de 1980, quando Reaven descreveu a síndrome de resistência insulínica, ele sugeriu que por diferentes mecanismos, os efeitos da resistência à insulina e da hiperinsulinemia poderiam estar associados à patogenia da hipertensão arterial em pacientes diabéticos. Hoje, a avaliação da pressão arterial está presente em todos os estudos que avaliam as possíveis causas, tratamentos e associações do diabetes com outras co-morbidades.

Em relação aos resultados da presente pesquisa, os dados da pressão arterial apontaram que no *baseline*, metade da população estava com hipertensão-Estágio I. Considerando, respectivamente as medições iniciais e finais, 49,3% e 44,1% dos diabéticos estavam com pressão arterial diastólica (PAD) acima de 90 mm Hg. A pressão sistólica (PAS), nos dois momentos, determinou prevalências de 75,4% e 68,6%.

Os valores médios para PAD no *baseline* e final do estudo foram: $95,8 \pm 16,3$ mm Hg e $81,0 \pm 19,2$ mm Hg. Com relação à PAS as médias foram: $152,2 \pm 24,3$ mmHg e $146,8 \pm 21,2$ mm Hg. Ainda que tenhamos verificado a redução tanto nos valores médios, quanto na prevalência de diabéticos com hipertensão-Estágio I, não houve diferença

significante após o período de intervenção, desta maneira não observamos redução significativa da PA com o uso da terapia proposta, durante os quatro meses de intervenção.

O estudo de seguimento inglês que avaliou a associação da PAS com as complicações macro e micro vasculares em diabéticos tipo 2, apontou após 5 anos, que a PAS estava fortemente associada a tais complicações. A incidência de infarto do miocárdio aumentou de 18/1000 pacientes/ano no grupo com PAS <120 mm Hg, para 33/1000 pacientes/ano no grupo com PAS $\geq$ 160 mm Hg; nas complicações micro vasculares a incidência passou de 7 para 21/1000 pacientes/ano. Foi possível inferir que uma redução de 10 mm Hg na PAS, reduziria o risco entre 12% e 19% para macro e micro complicações (ADLER *et al.* 2000).

A relação entre diabetes e hipertensão foi avaliada em 3456 Californianos com idades variando entre 50-79 anos. Após ajuste pelas potenciais efeitos confundidores de idade, obesidade e medicação diurética determinou-se uma associação entre diabetes e hipertensão em homens e mulheres de todas as idades. Esta associação foi maior para pessoas com o maior número de evidências do diabetes, p.ex. histórico familiar e hiperglicemia de jejum (juntos). O ajuste para obesidade reduziu, porém manteve uma consistente associação. Diabetes e hipertensão estariam somente parcialmente ligadas pela obesidade, mas alguns dos riscos de doença cardíaca coronariana no diabetes seria, provavelmente, devido à hipertensão (BARRETT-CONNOR *et al.* 1991).

5.6. Microalbuminúria, Proteína C reativa e índice HOMA-IR

- **Microalbuminúria**

A nefropatia diabética é uma complicação importante do diabetes, pois acomete cerca de 30 a 40 % dos pacientes, associa-se a um aumento da mortalidade e evolui de forma progressiva para a perda da função renal. A presença da microalbuminúria, isto é, um aumento da excreção urinária de albumina entre 30 - 300mg/g de creatinina (amostra isolada) e na ausência de infecções do trato urinário, é um dos fatores predisponentes da resistência à insulina, SM metabólica e doença cardiovascular, principalmente da doença coronariana.

Uma meta-análise dos estudos das associações entre microalbuminúria e morbidade e mortalidade cardiovascular total nos pacientes com DM2 observou uma razão de risco de 1,8 (IC 95% 1,2-2,8) (MALERBI 1992). Dois grupos de pesquisadores independentes mostraram que os portadores de diabetes tipo 2 com hipertensão e/ou microalbuminúria foram mais insulino resistentes do que aqueles com níveis normais de pressão arterial e taxa de excreção de albumina (NOSADINI *et al.* 1992; GROOP *et al.* 1993). O estudo coordenado por NOSADINI (1992), mostrou que pacientes microalbuminúricos e insulino resistentes tiveram mais eventos coronarianos isquêmicos quando comparados com diabéticos tipo 2 normoalbuminúricos, após 6 anos de seguimento.

A WHO considera a presença de microalbuminúria como um dos componentes necessários para definir a SM metabólica, já que a resistência à insulina pode determinar

uma disfunção endotelial e, assim, aumentar a permeabilidade da membrana glomerular (GROSS 2003). No entanto não é consenso entre os autores se a microalbuminúria é causa ou efeito da lesão endotelial nos capilares glomerulares (CRUZ 2003).

Os diabéticos desta intervenção apresentaram prevalência de 32,4% e 30,4% de microalbuminúria nos momentos pré e pós-suplementação, respectivamente. As prevalências do atual estudo estão inseridas e de acordo com estudos e amostras similares, onde as prevalências variaram entre 25,9% e 45,1% (BAHIA *et al.* 1999; MANAVIAT *et al.* 2004; SCHEFFEL *et al.* 2004;).

Os valores médios do presente estudo foram: $74,2 \pm 179\text{mg/g}$ e $48,1 \pm 86,2\text{mg/g}$ para os momentos pré e pós-suplementação e a faixa de excreção variou entre 0,2 – 1366mg/g. Os valores são bastante expressivos no que se refere à presença de micro e macroalbuminúria. No estudo Inglês avaliando a relação de microalbuminúria e rigidez arterial, a taxa de excreção de albumina variou de 2,4 – 1836mg/g (SMITH *et al.* 2005).

▪ **Proteína C reativa (PCR)**

Já é conhecido que os diabéticos possuem maiores risco de desenvolver doenças cardíacas prematuras. Durante o desenvolvimento plaquetário, as células vasculares, como macrófagos/monócitos, células-T e células endoteliais, liberam mediadores inflamatórios, entre estes, os reagentes de fase aguda como é o caso da PCR, desencadeando um processo inflamatório contínuo na parede dos vasos (MUDALIAR & HENRY 2007).

Segundo PICKUP (2004), os indivíduos com diabetes e SM metabólica apresentam níveis mais elevados de PCR do que indivíduos diabéticos sem a síndrome. As análises do *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), mostram que um estado inflamatório brando e crônico não apenas está presente, mas prediz o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (SCHMIDT *et al.* 1999).

A prevalência de diabéticos no presente estudo com concentrações elevadas de PCR foi de 40,2% e 36,3% nos momentos pré e pós-suplementação, respectivamente. Os valores médios foram $4,4 \pm 6,8$ mg/L e $4,1 \pm 6,1$ mg/L antes e depois da suplementação. Muitos pacientes apresentaram valores de PCR extremamente elevados, chegando até 54,3mg/L, confirmando os dados descritos por FESTA (2000), onde indivíduos com meia idade e idade avançada, com 4 ou mais anormalidades da SM metabólica apresentavam valor até 15 vezes maiores, quando comparados com indivíduos sem anormalidades. Para a PCR, existiu redução dos valores médios antes e depois da suplementação com os antioxidantes, ainda que esta diferença não tenha apresentado significância estatística, resultado similar foi descrito por (UPRITCHARD *et al.* 2000).

Considerando-se os valores de referência descritos por Pearson (2003), os pacientes apresentaram valores médios compatíveis com um alto risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ($>3,00$ mg/L). Estas médias são similares às encontradas em outros estudos transversais e de intervenção (UPRITCHARD *et al.* 2000; PETERSSON *et al.* 2007).

- **Índice HOMA-IR**

A resistência à insulina é uma redução da função biológica da insulina caracterizada por requerer um alto nível de insulinemia para manter a homeostase metabólica. Desta forma, estaria envolvida na etiologia de várias enfermidades como o diabetes tipo 2, a doença coronariana e hipertensão arterial (FERRANNINI *et al.* 1997).

O modelo homeostático para resistência insulínica, HOMA-IR, utiliza os valores de glicose e a insulina sanguíneas de jejum. A fórmula utilizada para o cálculo do índice baseia-se no princípio de que, para um determinado nível de glicose, os níveis de insulina refletem a sensibilidade à insulina de um modo geral. Por ser de fácil realização é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos. A maioria dos trabalhos que utilizam o índice HOMA são ensaios terapêuticos que o utilizam como uma das medidas de desfecho, a qual se tornou efetiva (OLIVEIRA *et al.* 2005).

A prevalência de diabéticos insulino-resistentes ($\text{HOMA} > 2,7$), foi bastante elevada, 54,3% antes do tratamento e 49,7% ao final do estudo. Foi possível observar maior prevalência de resistência à insulina no sexo masculino. As médias dos índices dos momentos pré e pós-suplementação foram: $3,8 \pm 3,9$ e $3,7 \pm 3,3$, estes valores encontram similaridade com outros autores (BONORA *et al.* 2000; FÜLLERT 2002). Após quatro meses de suplementação, não existiu redução do índice HOMA-IR da coorte suplementada.

5.7. Efeitos dos antioxidantes

O DM está associado com um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (radicais livres) e uma redução das defesas antioxidantes, caracterizando um quadro de estresse oxidativo, que juntamente com outros fatores, pode ser responsável pelo surgimento e agravamento das complicações da doença. O controle glicêmico é o meio mais efetivo para prevenir e regredir estes agravos. Desta forma, os antioxidantes surgem como uma proposta de coadjuvantes na terapia do paciente diabético.

Muitos antioxidantes, sejam eles enzimáticos ou não, estão habilitados para desempenhar o papel de redutores do estresse oxidativo. Especificamente na terapia do DM2, a vitamina E (α -tocoferol) e o ácido α -lipóico ocupam um lugar de destaque. Ao longo das últimas duas décadas, os resultados de inúmeros estudos indicam que, além de promoverem a redução do estresse oxidativo em DM2, a ação destas substâncias pode gerar: a melhoria do controle glicêmico, redução da resistência à insulina, proteção de endotélio vascular, prevenção e/ou melhora das complicações macro e micro-vasculares, além de atuar na melhoria dos sintomas da poli-neuropatia diabética (CERIELLO *et al.* 1991; PAOLISSO *et al.* 1993a; PAOLISSO *et al.* 1993b; ZIEGLER *et al.* 1997; JACOB *et al.* 1999; SHARMA *et al.* 2000; MANZELLA *et al.* 2001; MIDADOUI *et al.* 2002).

O presente estudo avaliou o impacto da suplementação com os antioxidantes, vitamina E e ácido α -lipóico isoladamente e também testou o sinergismo de ambos na resistência à insulina e nos componentes da SM metabólica. Para a análise dos dados foi utilizada a diferença entre os valores pré e pós-tratamento, nas comparações entre os momentos,

somente as mudanças apresentadas foram utilizadas. Através da análise de variância (ANOVA), avaliamos a significância das diferenças que ocorreram entre os 4 grupos e entre os indivíduos que compuseram cada grupo.

Conforme apresentado no capítulo anterior, verificamos a ausência de diferenças significantes em todas as variáveis de interesse, desta forma os 4 diferentes tipos de tratamentos não promoveram efeitos na amostra de diabéticos tipo 2.

No final do estudo foram realizadas as análises das concentrações plasmáticas de vitamina E, com isso conseguimos identificar através das expressivas diferenças de concentrações plasmáticas da vitamina E, que os indivíduos dos grupos 2 e 4, efetivamente tinham seguido o tratamento. Em se tratando de desenho cego, todos foram tratados sem qualquer distinção, o que nos levou a inferir que os indivíduos dos grupos 2 e 3, que receberam o ácido α -lipóico, ainda que não tenha sido realizada adosagem das concentrações sanguíneas deste antioxidante, tiveram o mesmo comportamento.

Como visto anteriormente, vários ensaios clínicos mostram os efeitos benéficos da suplementação com vitamina E no controle glicêmico e resistência à insulina, porém outros estudos prévios não relataram nenhum efeito (REAVEN *et al.* 1995; GOMEZ-PEREZ *et al.* 1996), ou mesmo descrevem efeitos negativos (SKRHA *et al.* 1999).

Em termos efetivos, o “*Hearth Outcomes Prevention Evaluetion*” (HOPE), que incluiu 3654 diabéticos, concluiu que após 4,5 anos a suplementação com 400 UI/dia de

vitamina E, não resultou benefícios significantes nas variáveis cardiovasculares ou naquelas referentes à nefropatia (LONN *et al.* 2002).

Algumas explicações a respeito da falta de benefícios no HOPE, também podem ser transportadas para explicar a falta de efeitos do atual estudo. Uma das explicações deve-se ao fato de que os participantes do estudo foram de meia idade e idosos, deste modo, as complicações do diabetes nesta população já estariam agindo por um longo período, dificultando os efeitos da vitamina E, que seriam mais visíveis em pacientes com lesões de início mais recentes. Outra possibilidade se refere à dosagem de vitamina E utilizada nos estudos, alguns pesquisadores são favoráveis ao uso de megadoses de α -tocoferol (acima de 1200 mg/dia) para assegurar os benefícios. Tanto no HOPE, quanto no atual estudo as doses foram menores, 400 UI/dia e 800 mg/dia, respectivamente. Segundo OPARA (2002), doses suplementares de um único antioxidante, como a vitamina E, pode ser benéfica no diabetes. Por outro lado, os micronutrientes antioxidantes interagem uns com os outros em uma cadeia bioquímica de defesa contra as espécies reativas (p.ex. reciclagem), e o uso de doses elevadas de um único antioxidante poderia gerar um distúrbio no balanço antioxidante/pró-oxidante.

O ácido α -lipóico, assim como a vitamina E, é um potente eliminador de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. A administração oral do ácido α -lipóico em diabéticos tipo 2 aumenta significativamente a captação da glicose insulino-mediada, presumivelmente modulando a sensibilidade à insulina (JACOB *et al.* 1999). O ácido α -lipóico exerce um particular interesse na prevenção da disfunção nervosa, uma das principais complicações do diabetes, uma vez que promove a regeneração da fibra e estimula a produção do fator de crescimento do nervo (ZIEGLER *et al.* 1997).

Embora tenha tido sucesso em muitas das suas intervenções, ZIEGLER *et al.* (1999) em não verificou diferença nos sintomas da poli-neuropatia diabética após suplementar 509 diabéticos tipo 2 com ácido α -lipóico (600 mg/dia) por 6 meses, quando comparado com placebo.

Um trabalho comparou a medida do estresse oxidativo, suplementando 31 pacientes com ácido α -lipóico (600 mg/dia, n=16), vitamina E (400 UI/dia, n=15) e dos dois juntos, durante 4 meses. No final do estudo, além de não verificar a redução dos marcadores do estresse oxidativo na combinação dos dois antioxidantes, quando comparado com os tratamentos isolados, também não relatou diferenças significantes nas medidas antropométricas e do perfil lipídico (MARANGON *et al.* 1999).

Mesmo diante de resultados controversos dos estudos citados, com efeitos preventivos, neutros ou deletérios da terapia antioxidativa no DM2, existe uma grande necessidade e um campo da ciência bastante fértil, de renovar os conhecimentos e auxiliar na promoção da maior expectativa e qualidade de vida para os indivíduos portadores de DM2. Ainda que os resultados do presente estudo o coloquem entre aqueles que não apontam que a terapia com antioxidantes favoreça a redução da resistência à insulina ou melhore os indicadores da síndrome metabólica, a terapia complementar com os antioxidantes, com o intuito de prevenir ou tratar as complicações da doença, deve ser cada vez mais pesquisada e entendida.

6. Conclusões

Os resultados deste ensaio clínico em uma população de indivíduos portadores de DM2, no município de Jundiaí – SP, que avaliou o efeito da suplementação antioxidantes α -tocoferol e α -lipóico na Resistência à Insulina e nos componentes da SM Metabólica, permite-nos concluir que:

- ❖ O sinergismo da suplementação com os antioxidantes α -tocoferol e α -lipóico não apresentou diferenças significativas nos resultados dos componentes da SM metabólica. A administração conjunta de 800 mg/dia α -tocoferol e 600 mg/dia de ácido α -lipóico, não foi mais efetiva que o placebo nas diferenças dos resultados das variáveis de interesse.
- ❖ A prevalência de resistência à insulina na população estudada, calculada através do método HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) foi de 54,3% no *baseline* e de 49,7% ao final do estudo. Apesar da redução na prevalência do índice, os 3 tratamentos não foram mais efetivos que o placebo nesta redução.
- ❖ A suplementação com 800 mg/dia de α -tocoferol/dia proporcionou aumento significativo dos níveis plasmáticos desta vitamina nos indivíduos diabéticos tipo 2, fazendo com que atingissem os níveis satisfatórios de α -tocoferol.

- ❖ Ainda que a maioria dos parâmetros bioquímicos das variáveis de interesse tenha apresentado redução dos valores médios, a comparação das médias não apresentou diferenças significativas.

- ❖ As variáveis antropométricas não apresentaram modificação dos valores medidos no início e no final do estudo, portanto a comparação das médias não apresentou diferenças significativas.

7. REFERÊNCIAS

Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macro vascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36):prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:412-419.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(S1):S42-S47.

Arnaud J., Fortis I., Blachier S., Kia D., Favier A. Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and B-carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatograph. *J Chromatogr B Biomed Appl*. 1991;572:103-116.

Asayama K, Nakane T, Uchida N, Hayashibe H, Dobashi K, Nakazawa S. serum antioxidant status in streptozotocin-induced diabetic rat. *Horm Metab Res*. 1994;26(7):313-315.

Bahia L, Gomes MB, Cruz PM, Gonçalves MF. Doença arterial coronariana, microalbuminúria e perfil lipídico em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq bras Cardiol*. 1999;73(1):11-16.

Barret-Connor E, Criqui MH, Klauber MR, Holdbrook M. Diabetes and hypertension in a community of older adults. *Am J Epidemiol*. 1981;113:276-84.

Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract.* 2007;61(5):737-747.

Biewenga G, Haenen G, Bast A. An overview of lipoate chemistry. In: Fuchs J, Packer L, Zimmer G (editors). *Lipoic acid in health and disease*. New York, Marcel Decker, 1997, p. 1-32.

Blumenthal AS. Inhibition of gluconeogenesis in rat liver by lipoic acid. Evidence for more than one site of action. *Biochem J.* 1984;219:773-780.

Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, Saggiano F, Poli M, Perbellini S, Raffaelli A, Cacciatori V, Santi L, Targher G, Boonadona R, Muggeo M. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1135-1141.

Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001; 414(6865):813-820.

Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2003;115(8A):24S-28S.

Center for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and Biomedical Laboratories. National Institute of Health, Department of Health and Human Services. 4th Edition, 1999.

Ceriello A, Giugliano D, Quataro A, Donzella C, Dipalo G, Lefebvre PJ. Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. *Diabetes Care*. 1991;14:68-72.

Cerillo A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C: Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia*. 2001;44(7):834-838.

Chuang SY, Chen CH, Chou P. Prevalence of metabolic syndrome in a large health check-up population in Taiwan [abstract]. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67(12):611-20.

Cruz NS, Sartori MS, Santos ML. Microalbuminúria, glomerular hyperfiltration, and impaired glucose tolerance. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(2):158-165.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365:1415-1428.

Evans JL, Goldfine ID. α -Lipoic Acid: A Multifunctional Antioxidant That Improves Insulin Sensivity in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2(3):401-413.

Executive summary of the third report for the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285:2486-97.

Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res*. 2002;10:1203-1206.

Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity. *Hypertension*. 1997;30:1144-1149.

Festa A, D'Agostino Jr. R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerotic Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42-47.

Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2444-9.

Fuchs J, Packer L, Zimmer G, editors. *Lipoic acid in health and disease*. New York: Marcel Decker, 1997.

Füllert S, Schneider F, Haak E, Rau H, Badenhoop H, Lübken G, Usadel K-U, Konrad T. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension:

A double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(12):5503-5506.

Gabbay M, Cesarini PR, Dib SA. Diabetes melito do tipo 2 na infância e adolescência: revisão da literatura. *J Pediatr.* 2003;79(3):201-8.

Gallagher ML. Vitaminas. In: Mahan LK, Stump SE (editores). *Krause: alimentos, nutrição & dietoterapia* 11º ed. São Paulo: ROCA, 2005, p.84-87.

Garewal HS, Diplock AT. How “safe” are antioxidant vitamins? *Drug Safety.* 1995;13(1):8-14.

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;72:219-20.

Geloneze B. Síndrome metabólica: mito ou realidade? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(3):409-10.

Gey KF. Cardiovascular disease and vitamins. Concurrent correction of suboptimal plasma antioxidant levels may, as important part of optimal nutrition, help to prevent early stages of cardiovascular disease and cancer, respectively. *Bibliotheca Nutritio et Dieta.* 1995;72:75-91.

Gey KF. Ten-year retrospective on the antioxidant hypothesis of arteriosclerosis: threshold plasma levels of antioxidant micronutrients related to minimum cardiovascular risk. *J Nut Biochem*. 1995;6:206-236.

Gimeno SA, Ferreira SR, Cardoso MA, Franco LJ, Iunes M. Weight gain in adulthood and risk of developing glucose tolerance disturbance: a study of a Japanese-Brazilian population. *J Epidemiol*. 2000;10(2):103-110.

Giugliano D, Cerillo A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*. 1996;19:257-67.

Godoy-Matos AF. História da síndrome metabólica, definições e validação prospectiva. In: *Síndrome Metabólica*. São Paulo: Atheneu, 2005.

Gokkusu C, Palanduz S, Ademoglu E, Tamer S. Oxidant and antioxidant systems in niddm patients: influence of vitamin E supplementation. *Endocr Res*. 2001;27(3):377-86.

Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. *Diabete Metab*. 1994; 20:3-13.

Groop L, Ekstrand A, Fosblom G, Widen E, Groop PH, Teppo AM, Eriksson J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in type 2 (noninsulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1993;32:642-647.

Gross JL, Silveira SP, Camargo, JL, Rieichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Melito: Diagnóstico, classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab. 2002; 46(1):16-26.

Gross JL. Microalbuminúria e a síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2003;47(2):109-110.

Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. Int J Cardiol. 2004;97:257-61.

Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM: Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. Circulation. 2002;105(14):1656-1662.

Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 4th ed. Oxford: Clarendon Press, 2007.

Han TS, et al. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. BMJ. 1995;311:1401-1405.

Hendler SS, Rorvik DR, eds. PDR for Nutritional Supplements. Montvale: Medical Economics Company, Inc; 2001.

Henriksen EJ. Therapeutic effects of lipoic acid on hiperglycemia and insulin resistance. In: Cadenas E, Packer L, (editors). Handbook of Antioxidants. New York: Marcel Dekker; 2002. P. 535-547.

Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. Porto Alegre, RS: Artmed; 2003. Estimando o tamanho da amostra e o poder estatístico (Seção I, capítulo 6); p. 83-110.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio 2000: Indicadores Sociais. Rio de Janeiro; 2001.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostras de Domicílio 2003: Indicadores Sociais. Rio de Janeiro; 2004.

Igarashi O. Nutritional Requirement and Oral Safety. In: Mino M. et al (eds). Vitamin E Its Usefulness in Health and in Curing Diseases. Tokio, Japan Scientific Societies Press and Karger, 1993, p.131-142.

Isomaa B, Almagren P, Tuami T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associates with the metabolic syndrome. Diabetes Care. 2001;24:683-9.

Isomaa B, Henricsson M, Almgren O, Tuomi T, Taskinen M-R, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44:1148-1154.

Jacob S, Ruus P, Hermann R, Tritschler HJ, Maerker E, Renn W, Augustin HJ, Dietze GJ, Rett K. Oral administration of rac- α -lipoic acid modulates insulin sensitivity in patients with type-2 diabetes mellitus: a placebo-controlled pilot trial. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27(3/4):309-314.

Jelliffe DB e Jelliffe EFP. Community nutritional assessment, with special reference to less technically developed countries. 2nd ed. London: Oxford University Press, 1989.

Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen male Study. *Circulation*. 1998; 97:1029-1036.

Johanna K, Päivi L, Leena M, Markku L. Insulin resistance syndrome predicts coronary hearth disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1629-1633.

Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*. 2005;4(5):page number not for citation purposes.

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025 - prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.

Krentz AJ. *Insulin Resistance: a clinical handbook*. Oxford: Blackwell, 2002. Insulin resistance in clinical medicin; p. 50-118.

Kuusisto J, Lempäinen P, Mykkänen L, Markku L. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in Elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1629-1633.

Lapidus L, Bengtsson B, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follows up of participants in the population study of women in Gothenburg Sweden. *Br Med J*. 1984; 289:1257-1261.

Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care*. 2002;(25):1919-27.

Malerbi DA, Franco LJ. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 Yr. *Diabetes Care*. 1992;15:1509-1516.

Manzella D, Barbieri M, Ragno E, Paolisso G. Chronic administration of pharmacologic doses of vitamin E improves the cardiac autonomic nervous system in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(6):1052-7.

Marangon K, Devaraj S, Tirosh O, Packer L, Jialal I. Comparison of the effect of α -lipoic acid and α -tocopherol supplementation on measures of oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:1114-1121.

Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003;17(1):24-38.

Martinoli L, Di Felice M, Seghieri G, Ciuti M, De Giorgio LA, Fazzini A, Gori R, Anichini R, Franconi F. Plasma retinol and alpha-tocopherol concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus: Their relationship to microvascular complications. *Int J Vitam Nutr Res*. 1993;63(2):87-92.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419.

Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52(8):2160-7.

Meydani M. Vitamin E. *Lancet*. 1995;345:170-5.

Midaoui AEL, de Champlain J. Prevention of hypertension, insulin resistance, and oxidative stress by α -lipoic acid. *Hypertension*. 2002;39:303-307.

Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Brasil. Resolução 196, de 10 de outubro de 1996. Diário oficial 1997.

Mino M. et al (eds). Vitamin E Its Usefulness in Health and in Curing Diseases. Tokyo, Japan Scientific Societies Press and Karger, 1993.

Moreira RO, Santos RD, Martinez L, *et al.* Perfil lipídico de pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares na prática clínica diária. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(3):481-489.

Mudaliar S, Henry RR. Agentes antidiabéticos orais. In: Inzucchi SE, editor. *Diabetes mellitus*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007. p. 199-236.

Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M. Health, aging and body composition study. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: the Health, Aging and body Composition Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:741-749.

Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, et al.: Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-790.

Nosadini R, Cipollina MR, Solini A, Sambotaro M, Morocutti A, Doria A, Fioretto P, Brocco E, Muollo B, Frigato F. Close relationship between microalbuminuria and insulin resistance in essential hypertension and non-insulin-dependent diabetes melitus. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:356-363.

Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, Himmelfarb J: Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004; 65(3):1009-1016.

Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd L, *et al*. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes*. 1985; 34:1055-1058.

Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica. *J Bras Patol Med Lab*. 2005;41(4):237-43.

Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50:456-465.

Opara EC. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *J R Soc Health*. 2002;122:28-34.

Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition*. 2001;17(10):888-895.

Paolisso G, D'Amore A, Galzerano D, Balbi V, Giugliano D, Varricchio M, D'Onofrio F: Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not

insulin secretion in elderly type 2 diabetics patients. *Diabetes Care*. 1993b;16:1433-1437.

Paolisso G, D'Amore A, Giuliano D, Ceriello A, Varricchio M, D'Onofrio F. Pharmacologic dose of vitamin E improves insulin action in healthy subjects and non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Clin Nutr*. 1993a;57:650-656.

Paolisso G, Esposito R, D'Alessio MA, Barbieri M. Primary and secondary prevention of atherosclerosis: is there a role for antioxidants? *Diabetes Metab*. 1999;25:298-306.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JF, Cânon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.

Petersson H, Daryani A, Risérus U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6(10):1-7.

Polidori MC, Mecocci P, Stahl W, Parente B, Cecchetti R, Cherubini A, Cao P, Sies H, Senin U. Plasma levels of lipophilic antioxidants in very old patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16:15-19.

Reaven PD, Herold DA, Barnett J, Edelman S. effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein sub-fractions to oxidation and protein glycation in NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18:807-816.

Rodicio JL, Campo C, Ruilope LM. Microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int*. 1998; 54(Suppl 68):S-51-S-54.

Ruhe RC, McDonald RB. Use of Antioxidant Nutrient in the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes. *J Am Coll Nutr*. 2001;20(5):363S-369S.

Salonen JT, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Maenpaa PH, Korpela H, Kaplan GA, Lynch J, Helmrigh SP, Salonen R. Increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four-year study in men. *BMJ*. 1995;311:1124-1127.

Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(sup.1):S29-S36.

Sauberlich, HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status. 2. ed. CRC series in modern nutrition. CRC-Press, Boca Raton, 1999, 486p.

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia [homepage na internet]. Rio de Janeiro: departamento de aterosclerose da Sociedade brasileira de Cardiologia. V diretrizes brasileiras de hipertensão arterial – 2006. [acesso em 8 de novembro 2007]. Disp. em: http://www.sbn.org.br/Diretrizes/V_Diretrizes_Brasileiras_de_Hipertensao_Arterial.pdf

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. Arq Bras Cardiol. 2005; 84 (Supl 1).

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV diretrizes brasileiras de dislipidemias e prevenção da aterosclerose do departamento de hipertensão da Sociedade brasileira de Cardiologia. Arq Bras Cardiol. 2007; 88 (Supl 1).

Scheffel RS, Bortolanza D, Weber CS, Costa LA, *et al.* Prevalência de complicações micro e macrovasculares e de seus fatores de risco em pacientes com diabetes melitus tipo 2 em atendimento ambulatorial. Rev Assoc Med Bras. 2004;50(3):263-267.

Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, *et al.* the atherosclerosis risk in communities investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The atherosclerosis risk in communities study. Diabetes care. 2005;28:2013-8.

Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults

(Atherosclerosis Risk in Communities): a cohort study. *Lancet*. 1999;353:1649-1652.

Sharma A, Kharb S, Chugh SN, Kakkar R, Singh GP. Evaluation of oxidative stress before and after control of glycemia and after vitamin E supplementation in diabetic patients. *Metabolism*. 2000;49(2):160-162.

Shen W, Punyaniya M, Chen J, Gallanger D, Albu J, Pi-Sunyer X, Lewis CE, Grunfeld C, Heshka S, Heymsfield SB. Waist circumference correlates with metabolic syndrome indicators better than percentage fat. *Obesity*. 2006;14:727-736.

Sidney S, Lewis CE, Hill JO. Association of total and central adiposity measures with fasting insulin in a biracial population of young adults with normal glucose tolerance: the CARDIA study. *Obes Res*. 1999;7:265-272.

Skrha J, Sindelka G, Kvasnicka J, Hilgertova J. Insulin action and fibrinolysis influenced by vitamin E in obese type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract*. 1999;4:27-33.

Smith A, De Angelis L, Goldsmith D, Viberti G. Aortic pulse wave velocity and albuminuria in patients with type 2 diabetes, *J Am Nephrol*. 2005;16(4):1069-1075.

Souza JL, Chalita FEB, Reis, AFF, Teixeira CL, *et al*. Prevalência de diabetes mellitus e fatores de risco em Campos de Goitacazes, RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47 (1):69-74.

Talward D, Ha TKK, Cooney J, Brownlee C, Jo'Reilly D. A routine method for the simultaneous measurements of retinol, α -tocopherol and five carotenoids in human plasma by reverse phase HPLC. *Clin Chim Acta*. 1998;270:85-100.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157(21):2413-2446.

Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake AD & Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol-lipid ratios for the assessment of vitamin E status. *Ann Clin Biochem*. 1986;23:514-520.

Turko IV, Marcondes S, Murad F: Diabetes-associated nitration of tyrosine and inactivation of succinyl-CoA:3-oxoacid CoAtransferase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281(6):H2289-2294.

Uehara MH. Efeitos metabólicos e hemodinâmicos da metformina em pacientes com diabetes melitus tipo 2 e hipertensão arterial essencial [tese de doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de medicina da UNIFESP; 1999.

Uprichardt JE, Sutherland WHF, Mann JI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDC oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(6):733-738.

Vega-Lopez S, Devaraj S, Jialal I: Oxidative stress and antioxidant supplementation in the management of diabetic cardiovascular disease. *J Investig Med*. 2004; 52(1):24-32.

Wannamethee SG, Sharper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1313-1321.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27(5):1047-1053.

World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva; 1999.

World Health Organization. Obesity and Overweight Facts. Geneva; 2007. [acesso em 03 de novembro 2007]. Disponível em: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic – report of a WHO consultation on obesity. Geneva; 2000.

World Health organization. Prevenção de doenças crônicas: um investimento vital. Geneva; 2005. [acesso em 29 de outubro 2006]. Disponível em: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html

Ziegler D, Gries FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997; 46(2S):62S-66S.

Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau K-J, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α - lipoic acid. A 7 – month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-1300.

Ziegler D, Schatz H, Conrad F. Effects of treatment with the antioxidant α - lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care*. 1997;(20):369-73.

ANEXO I

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA**O impacto da intervenção com suplementação de ácido α -lipóico e α -tocoferol no controle da Resistência à Insulina e outros componentes da Síndrome Metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2****FORMULÁRIO DE ENTREVISTA**

ENTREVISTADO Nº |__|__|__|

Data: __/__/__

Nº Prontuário: _____

A. IDENTIFICAÇÃO

1. Nome completo: _____
2. Sexo: (0)F (1)M |__|
3. Data de nascimento: __/__/__
4. Endereço: _____ Nº _____
5. Cidade: _____ 6. Bairro: _____
7. CEP: _____ - _____ 8. Telefone: () _____
8. E.Civil: (0) Solteiro (1) Casado (2) Com companheiro (3) Viúvo (4) Separado
|__|

B. DADOS SÓCIO ECONÔMICOS

6. Ocupação: (0)Desempregado (1)Trabalha (2)Aposentado |__|
7. Renda familiar mensal: R\$ _____
(0) ≤ 1 SM (1) 1-2 SM (3) 3-4 SM (4) 5-7 SM (5) > 7 SM |__|
8. Quantas pessoas residem na casa? |__| |__|
9. Escolaridade:
(0) Nenhuma (1) primário incompleto (2) primário completo (3) gin. incompleto

(4) gin. completo (5) 2º grau incompleto (6) 2º grau completo (7) 3º grau incompleto

(8) 3º grau completo |__|

C. HÁBITOS

10. O Sr. (a) fuma? (0) Não (1) Sim |__|

11. Caso positivo, quantos cigarros em média por dia?

(0) Até 5 (1) 6-11 (2) 12 ou mais |__|

12. Há quanto tempo o Sr. (a) fuma? (em meses) |__| |__|

13. Se parou de fumar, há quanto tempo? (em meses) |__| |__|

14. O Sr. (a) costuma ingerir bebidas alcoólicas?

(0) Não (1) Às vezes (2) Frequentemente |__|

15. Quantidade (copo) (0)<1 (1)2-5 (2)>7 |__|

Tipo: (0) Fermentada (1) Destilada |__|

16. O Sr. (a) costuma tomar café?

(0) Não (1) Às vezes (2) Frequentemente |__|

17. Quantidade (copo) (0)<1 (1)2-5 (2)>7 |__|

D. ATIVIDADE FÍSICA

18. Quanto à sua atividade física:

	TIPO	DURAÇÃO	FREQÜÊNCIA
18.1 LABORATIVA			
18.2 RECREATIVA/LAZER			
18.3 TERAPÊUTICA			

(0)=Sedentária; (1)=Leve; (2)=Moderada.

E. HISTÓRIA DO DIABETES

19. Há quanto tempo o Sr. (a) tem diabetes? (anos)

(0)≤1 (1)1-2 (2)3-4 (3)5-7 (4)7-10 (5)11-15 (6)16-20 (7)>20 |__|

20. Como descobriu que tinha diabetes? _____

21. Tem casos de diabetes na família? (0) Não (Sim) |__|

22. Qual era o seu peso na época da descoberta do diabetes? _____ Kg

23. Qual era o seu peso antes do diabetes se manifestar? _____ Kg

24. Qual foi o tratamento utilizado, na época do diagnóstico? _____

25. O Sr. (a) já apresentou alguma complicação decorrente do diabetes?

(0) Não (1) (Sim) |__|

26. Se positivo. Qual?

27. VERIFICAÇÃO DE PRONTUÁRIO:

|__||__||__||__||__||__||__||

27.1 Retinopatia (0)

27.2 Nefropatia (1)

27.3 Neuropatia (2)

27.4 Cardiopatia (3)

27.5 Dislipidemias (4)

27.6 HAS (5)

27.7 Doença cerebrovascular (6)

27.8 MMII (7)

28. Se positivo, há quanto tempo (anos)?

(0) ≤1 (1) 1-2 (2) 3-4 (3) 5-7 (4) 7-10 (5) 11-15 (6) 16-20 (7) >20 (8) Não apresenta

|__|

29. Que tipo de tratamento o Sr. (a) faz atualmente?

(0) Dieta (1) Hipoglicemiante oral (2) Os dois juntos |__|

30. Se utiliza hipoglicemiante oral, qual? _____

31. (0) Não toma (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) mais |__|

32. Se utiliza anti-hipertensivo, qual? _____

33. (0) Não toma (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) mais |__|

32. O Sr. (a) toma algum tipo de vitamina? Qual? _____

(0) Não toma (1)1 (2)2 (3)3 (4)4 (5) mais

33. Quantas refeições o Sr. (a) faz por dia?

(0)1 (1)2 (2)3 (3)4 (4)5 (5)6 (6) mais

F. SINTOMAS DE HIPOGLICEMIA E HIPERGLICEMIA (Frequência)

<i>HIPOGLICEMIA</i>	MUITAS VEZES (3)	ALGUMAS VEZES (2)	RARAMENTE (1)	NUNCA (0)
Fraqueza				
Tontura				
Dor de cabeça				
Fome súbita				
Sudorese				
Tremores				
Taquicardia (batedeira)				

<i>HIPERGLICEMIA</i>	MUITAS VEZES (3)	ALGUMAS VEZES (2)	RARAMENTE (1)	NUNCA (0)
Polifagia (muita fome)				
Polidipsia (muita sede)				
Poliúria (urinar muito)				
Nictúria (urinar à noite)				
Sonolência				
Cansaço físico				
Visão turva				

FICHA DE AVALIAÇÃO (inicial I e final II)**ANTROPOMETRIA, BIOQUÍMICA E ANTIOXIDANTES**

Entrevistado N° |__|__|__| Data: __/__/__ N° Prontuário: _____

Nome completo: _____

G. DADOS ANTROPOMÉTRICOS

	PESO	ALTURA	CIRC. CINTURA	CIRC. QUADRIL
Medida 1				
Medida 2				
Medida 3				
Média				

34. IMC: _____ Kg/m².

35. Razão cintura/quadril: _____ cm.

36. Circunferência do pescoço: _____ cm.

H. PRESSÃO ARTERIAL

	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Medida 1		
Medida 2		
Medida 3		
Média		

37. Pressão Arterial Média: _____ / _____ mmHg.

I. DADOS BIOQUÍMICOS

38	39	40	41	42	43	44	45	46
GLIC	INSUL	COL TOT	COL HDL	TRIGLIC	μALBUM	HbA1C	PCR	HOMOCIS

J. ANTIOXIDANTE

47
VITAMINA E

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que voluntariamente participarei da pesquisa intitulada: **“O impacto da suplementação com ácido α -lipóico e α -tocoferol no controle dos componentes da Síndrome Metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2”**, sob responsabilidade da equipe coordenada pelos pesquisadores:

Andréia Madruga de Oliveira e Patrícia Helen de Carvalho Rondó. Nº _____

Fui esclarecido que:

- O objetivo da pesquisa é avaliar o efeito da suplementação conjunta dos dois antioxidantes citados no tratamento da resistência à insulina e dos componentes da Síndrome Metabólica em pacientes diabéticos tipo 2.
- Poderei integrar o grupo que receberá o tratamento ou que receberá placebo.
- Realizarei um exame para o qual serão necessárias 10 horas de jejum a partir do dia anterior, no momento inicial e final da pesquisa (após o tratamento com os antioxidantes). Neste exame será coletada uma amostra do meu sangue para dosagens laboratoriais necessárias para a pesquisa.
- Serei pesado e serão medidas minha estatura, circunferência da cintura e do quadril, nesta fase inicial e após o tratamento com os antioxidantes.
- Minha pressão sangüínea será medida 3 vezes na fase inicial e no término da pesquisa, sendo necessário um repouso de no mínimo 5 minutos entre uma medida e outra.
- Responderei a um questionário com questões referentes à minha doença, meus antecedentes familiares e minha condição financeira.
- Autorizo consulta ao meu prontuário, para obter informações referentes ao meu quadro clínico e minha evolução terapêutica.
- Esta pesquisa não envolve nenhum risco à minha integridade física.
- As informações obtidas são sigilosas e meu nome não será divulgado.
- Estou livre para desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem nenhum constrangimento ou prejuízo para mim, bem como posso solicitar esclarecimento sobre qualquer dúvida que surgir em relação a esta pesquisa.

Assinatura do Participante: _____

Pesquisador Responsável: _____

Jundiaí ____/____/____

Informações: Andréia Madruga de Oliveira ou Patrícia H. C. Rondó, Faculdade de Saúde Pública-USP; Av. Dr. Arnaldo, 715. São Paulo/SP. Tel. (11) 3066-7771/7705 R: 234.