

# RELAÇÃO ENTRE ESTRESSE OXIDATIVO E SÍNDROME METABÓLICA<sup>1</sup>

## *RELATION BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND METABOLIC SYNDROME*

**Aline Gurski Bolzan<sup>2</sup> e Natielen Jacques Schuch<sup>3</sup>**

### RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por uma combinação de fatores de risco cardiovascular, incluindo dislipidemia aterogênica, intolerância à glicose, hipertensão e obesidade visceral, condições que estão intimamente associadas com resistência à insulina. Evidências sugerem um papel patogênico dominante do estresse oxidativo no dano e disfunção celular. O objetivo do presente estudo é revisar as principais questões relacionadas ao papel do estresse oxidativo como potencial marcador de risco para a SM, através da busca de artigos científicos originais e da revisão das bases de dados MedLine/Pubmed e LILACS. As evidências científicas sugerem que o estresse oxidativo parece ocupar um papel central nas manifestações da SM, incluindo disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade abdominal e hiperlipidemia, e desempenha um papel chave no aparecimento de doenças crônicas, tais como as doenças cardiovasculares (DCV), obesidade e principalmente no aparecimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Sua importância é apoiada nas alterações de marcadores do estresse oxidativo, tais como lipoperoxidação, carbonilação e da capacidade antioxidante, evidenciados por estudos em modelos animais e humanos.

**Palavras-chave:** radicais livres, obesidade, risco cardiovascular.

### ABSTRACT

*Metabolic Syndrome (MS) is characterized by a combination of cardiovascular risk factors, including atherogenic dyslipidemia, glucose intolerance, hypertension and visceral obesity, conditions that are closely associated with insulin resistance. Increasing evidence suggests a dominant pathogenic role of oxidative stress in cell damage and dysfunction. The objective of the present study is to review the main issues related to the role of oxidative stress as a potential risk marker for MS by searching for original scientific articles and reviewing MedLine / Pubmed and LILACS databases. Scientific evidence suggests that oxidative stress seems to play a central role in MS manifestations, including endothelial dysfunction, insulin resistance, abdominal obesity and hyperlipidemia, and plays a key role in the onset of chronic diseases such as cardiovascular diseases (CVD), obesity and especially in the appearance of Diabetes Mellitus type 2 (DM2). Its importance is supported by changes in oxidative stress markers, such as lipoperoxidation, carbonylation and antioxidant capacity, evidenced by studies in animal and human models.*

**Keywords:** free radicals, obesity, cardiovascular risk.

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida.

<sup>2</sup> Aluna do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: agbolzan@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora. Docente do Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida - Centro Universitário Franciscano. E-mail: natielen@yahoo.com.br

## **INTRODUÇÃO**

A Síndrome Metabólica (SM) refere-se a um conjunto de vários fatores de risco cardiovascular, incluindo obesidade abdominal, tolerância à glicose alterada, dislipidemia e hipertensão (GRUNDY et al., 2005; RAHIMI et al., 2014). A SM está associada a um aumento acentuado do risco de aterosclerose e a idade é um marcador de dano arterial, um fator de risco importante para a rigidez arterial, a qual tem sido associada a um índice aumentado de experimentar um evento cardiovascular (VLACHOPOULOS et al., 2010). Além disso, o estresse oxidativo foi relatado recentemente como um marcador de risco metabólico na população em geral, e sugeriu-se que esteja associado a patogênese subjacente à rigidez arterial (BRINKLEY et al., 2009; MURE et al., 2015).

O ataque oxidativo aos componentes essenciais das células é um mecanismo reconhecido como relevante na patogenia de várias enfermidades, tais como as doenças cardiovasculares, o diabetes mellitus e as doenças inflamatórias crônicas, como a asma, artrite, doenças reumáticas e também tem sido considerado importante na síndrome metabólica (NUNES; ABREU, 2012).

O estresse oxidativo é resultante do desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e a capacidade de eliminação pelos sistemas protetores, denominados de sistemas antioxidantes (BADID et al., 2010). As espécies reativas tendem a ser eliminadas do organismo por um conjunto de enzimas antioxidantes, tais como glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), superóxido dismutase (SOD) e pela catalase (CAT) (MECCORD; FRIDOVICH, 1969).

Indivíduos com SM têm elevados níveis de dano oxidativo (peroxidação lipídica, níveis aumentados de malondialdeído (MDA), carbonilação de proteínas, evidenciado pela diminuição da proteção antioxidante (ARMUTCU et al., 2008). Portanto, níveis elevados de oxidação lipídica e baixos níveis de atividade antioxidante são encontrados em indivíduos com SM (FORD et al., 2003).

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

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Realizou-se a busca de artigos científicos originais e de revisão das bases de dados MedLine/Pubmed e LILACS.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### SÍNDROME METABÓLICA

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares que incluem a hiperglicemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL), circunferência da cintura elevada e hipertensão arterial (NCEP, 2002; OLUFADI; BYRNE, 2008, GRUNDY et al., 2005). Sua etiologia é multifatorial, estando ligada a fatores metabólicos, genéticos e ambientais. Entre os ambientais, a dieta é um dos principais fatores de risco associados com o aumento da prevalência de SM (I DIRETRIZ BRASILEIRA PARA O DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 2005).

Observa-se uma ampla variabilidade na prevalência da SM entre os diversos estudos, o que reflete os diferentes critérios diagnósticos utilizados. A falta de consenso para o diagnóstico da SM influencia as estimativas de risco para doenças cardiovasculares na população mundial. Além disso, a comparação entre os estudos epidemiológicos se torna limitada, pois a ocorrência da SM e dos fatores independentemente associados a ela pode variar conforme o critério diagnóstico escolhido (FREITAS et al., 2008).

O *National Cholesterol Education Program* (NCEP) e a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos, respectivamente, definiram os critérios de diagnóstico para SM, conhecidos como NCEP/ATPIII (GRUNDY et al., 2005), na qual há classificação da SM pela presença de pelo menos 3 dos seguintes critérios: Glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dl; Circunferência da cintura  $> 102$  ou  $88$  cm (homens e mulheres, respectivamente); Triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl; HDL  $< 40$  ou  $50$  mg/dl (homens e mulheres, respectivamente) e Pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg. Pela praticidade e simplicidade, a definição do NCEP/ATPIII é amplamente aceita e recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica.

### ESTRESSE OXIDATIVO

A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), entre outras espécies reativas, é parte integrante do metabolismo humano e observada em diversas condições fisiológicas. ROS e RNS têm importante função biológica, como na fagocitose, fenômeno em que essas espécies são produzidas para eliminar o agente agressor (VASCONCELOS et al., 2007).

O estresse oxidativo surge quando existe um desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e a geração de espécies ROS ou de RNS. Tal desequilíbrio resulta na oxidação de importantes biomoléculas, como os lipídios, proteínas, carboidratos e DNA (VALKO et al., 2007).

Substâncias oxidantes e antioxidantes são geradas a partir de reações de óxido-redução, onde a oxidação implica em ganho de elétron e a redução, em perda. A geração e a ação de substâncias oxidantes e

antioxidantes dependem desse sistema de óxido-redução. Alguns autores têm usado o termo desequilíbrio do sistema redox para se referir ao estresse oxidativo (POLI et al., 2008; SANTOS et al., 2009).

As espécies reativas, que são geradas tanto por sistemas enzimáticos como não enzimáticos, têm sido implicadas não apenas em grande número de processos fisiológicos, mas também não fisiológicos, durante a iniciação e progressão de doenças (ALDINI et al., 2007). Também denominadas radicais livres, as espécies reativas são altamente reativas e incluem: peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), hidroxil ( $\bullet$ OH), superóxido (O<sub>2</sub><sup>-•</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), singlet oxigênio (1O<sub>2</sub>) e óxido nítrico ( $\bullet$ NO), ácido hipocloroso, radical hidroperoxil, radical alcóxil (LO $\bullet$ ) e hidroperoxido [L(R)OOH].

Sob condições normais, as células possuem um sistema antioxidante de eliminação de radicais livres, que limitam a superprodução de espécies reativas e reparam os danos celulares. Este sistema é constituído por vários componentes endógenos e exógenos e enzimas antioxidantes, que são capazes de inativar as espécies reativas (GUPTA et al., 2006). Porém, o comprometimento ou saturação dos sistemas antioxidantes são fatores determinantes para o acúmulo de espécies reativas e surgimento do estresse oxidativo, e conduz à oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos (BIRBEN et al., 2012; HALLIWELL; WHITEMAN, 2004).

A relação entre estresse oxidativo e processos fisiológicos acontece por causa da propriedade que os radicais livres tem de reagir com ácidos graxos poli-insaturados, servindo como iniciadores do processo de peroxidação lipídica (LPO) (LIMA; ABDALLA, 2001). Vários parâmetros são utilizados a fim de mensurar o LPO, como a dosagem do malonaldeído (MDA) a partir do método de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), que é bastante utilizado como biomarcador do estresse oxidativo (BARBOSA et al., 2010).

Existem, também, inúmeros tipos de modificação oxidativa em proteínas. Os produtos de proteína mais comuns à oxidação em amostras biológicas são os derivados de carbonilo de proteínas que são quimicamente estáveis e servem como marcadores de estresse oxidativo (VASCONCELOS et al., 2007).

As principais enzimas que participam da redução do processo de estresse oxidativo são: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx) (AVELAR et al., 2015). As enzimas antioxidantes são a linha de frente na defesa contra o estresse oxidativo e sua atividade alterada tem sido relacionada com a presença de SM em vários estudos (KOTANI; TANIGUCHI, 2011; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2010; YOUNG et al., 2014).

## ESTUDOS CLÍNICOS E EXPERIMENTAIS

Vários estudos relatam que a condição oxidativa causada pela superprodução de espécies reativas desempenha um importante papel no desenvolvimento de SM e no aparecimento de sintomas relacionados. A resistência à insulina é considerada a base da SM e o estresse oxidativo exerce papel

importante na sua etiologia e complicações relativas (TELES et al., 2015). Além disso, a disfunção endotelial é uma característica chave da SM e está intimamente relacionada com a resistência à insulina. Essa relação funcional parece ser resultado, em parte, da indução do estresse oxidativo pela hiperinsulinemia (ARCARO et al., 2002).

O aumento de ROS e RNS pode levar à ativação de serina-quinases que fosforilam proteínas, conduzindo à resistência insulínica. Além disso, é relatado que ROS e RNS estimulam a sinalização pró-inflamatória, que fosforila resíduos de serina de substratos da cadeia de sinalização da insulina, levando à resistência insulínica (SCHENK et al., 2008).

Estudo conduzido por Gottlieb et al. (2010) sugere a hipótese da associação entre SM e estresse oxidativo, uma vez que foram observados níveis elevados de moléculas geradas e associadas com esse estresse, tais como a lipoproteína de baixa densidade oxidada (Ox-LDL) e o anti anticorpo e lipoproteína de baixa densidade oxidada (antiOx-LDL), bem como moléculas envolvidas na resposta inflamatória, como a proteína C reativa-ultra sensível (PCR-us) e a interleucina-6 (IL-6) nas pessoas com SM, quando comparados ao grupo controle.

Em estudo transversal comparativo com 113 indivíduos idosos, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo de estresse oxidativo em idosos com SM, quando comparados a idosos saudáveis. Observou-se que indivíduos com 5 componentes da SM tinham 10 vezes maior risco de desenvolver estresse oxidativo que os indivíduos com 1 componente (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2010).

Kotani e Taniguchi (2011) investigaram a associação entre o estado oxidativo, SM e idade em 140 homens japoneses, os quais foram divididos em dois grupos: grupo 1, <60 anos e grupo 2, ≥ 60 anos. Não houve diferença significativa nos níveis de estresse oxidativo entre os sujeitos com e sem SM no grupo 2 (≥ 60). No entanto, no grupo 1 (<60), os indivíduos com SM exibiram níveis de estresse oxidativo significativamente maiores que aqueles sem essa síndrome. Como o envelhecimento é uma condição oxidativa, de fato, o grupo 2 mostrou níveis mais elevados de estresse oxidativo em relação ao grupo 1. Assim, pode ser confuso distinguir claramente se o estado oxidativo mais elevado entre os idosos está relacionado com as patologias decorrentes do envelhecimento.

Vávrová et al. (2013) avaliou a atividade de enzimas antioxidantes em 40 indivíduos com SM e 40 voluntários, da mesma idade e sexo, sem SM. Os indivíduos com SM apresentaram um estresse oxidativo aumentado e uma defesa antioxidante diminuída em relação ao grupo controle. Para Youn et al. (2014) o aumento da produção de ROS induz o desenvolvimento de obesidade e SM, provavelmente devido à regulação da inflamação vascular e ao aumento da adipogênese.

Yubero-Serrano et al. (2013) investigou a relação entre o número de componentes da SM e o grau de estresse oxidativo em 91 pacientes, os quais foram divididos em quatro grupos, com base no número de componentes da SM, e medidos LPO, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, SOD e GPx. As atividades de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e LPO foram menores em sujeitos com 2 ou 3 componentes da SM do que nos indivíduos com 4 ou 5 componentes. As atividades de SOD e GPx foram menores em indivíduos com 2 componentes do que nos

sujeitos com 4 e 5, sugerindo que indivíduos com mais componentes podem ter um nível de estresse oxidativo superior. Além disso, a associação entre a atividade da SOD e os componentes da SM pode indicar que essa variável poderia ser o biomarcador de estresse oxidativo mais relevante em pacientes que sofrem com essa síndrome.

Em contraste, Abdilla et al. (2007) não encontrou uma relação entre o número de componentes da SM e estresse oxidativo em adultos. Sánchez-Rodríguez et al (2010) sugerem que o envelhecimento pode ser um fator que aumenta a vulnerabilidade do estresse oxidativo em idosos com SM.

## CONCLUSÃO

As evidências científicas sugerem que o estresse oxidativo parece ocupar um papel central nas manifestações da SM, incluindo disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade abdominal e hiperlipidemia e desempenha um papel chave no aparecimento de doenças crônicas, tais como as DCV, obesidade e principalmente no aparecimento de DM2. Sua importância está apoiada nas alterações de marcadores do estresse oxidativo, tais como lipoperoxidação, carbonilação e da capacidade antioxidante, evidenciados por estudos em modelos animais e humanos.

O papel do estresse oxidativo na SM ainda não está totalmente esclarecido, mas a sua importância nesse processo reside principalmente nas manifestações associadas à síndrome, tais como aterosclerose, hipertensão, obesidade e resistência à insulina. Por esse motivo, tem sido sugerido que o estresse oxidativo pode ser um evento primário e desencadeador da SM, e não um evento subsequente.

Desta forma, é fundamental considerar o impacto do estilo de vida sobre a funcionalidade do metabolismo, onde o desequilíbrio energético, promovido pela dieta inadequada associada ao sedentarismo, pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, aumentar o risco do surgimento de distúrbios metabólicos.

Portanto, uma vez que os estudos indicam que o estresse oxidativo está associado com muitos componentes da SM, como resistência à insulina, hipertensão, aumento dos lipídeos e de marcadores inflamatórios e de disfunção endotelial, é de fundamental importância aprofundar as investigações sobre variações genéticas, dietéticas e de estilo de vida, associadas ao estresse oxidativo, para melhor esclarecer estas interações que envolvem a etiopatogenia da SM, visando a prevenção das morbimortalidades associadas à mesma.

## REFERÊNCIAS

ABDILLA, N. et al. Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. **Journal of Human Hypertension**, v. 21, n. 1, p. 68-75, 2007.



ALDINI, G. et al. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. **Medicinal Research Reviews**, v. 27, n. 6, p. 817-868, 2007.

ARCARO, G. et al. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. **Circulation**, v. 105, n. 5, p. 576-582, 2002.

ARMUTCU, F. et al. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 46, n. 6, p. 785-790, 2008.

AVELAR, T. M. et al. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 4, p. 231-239, 2015.

BADID, N. et al. Oxidant/antioxidant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. **Pathology Oncology Reserch**, v. 16, n. 2, p. 159-167, 2010.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 23, n. 4, p. 629-643, 2010.

BIRBEN, E. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **World Allergy Organization Journal**, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BRINKLEY, T. E. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults: the health, aging, and body composition study. **Hypertension**, v. 53, n. 5, p. 846-852, 2009.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 1, p. 3-28, 2005.

FORD, E. S. et al. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the third national health and nutrition examination survey. **Diabetes**, v. 52, n. 9, p. 2346-2352, 2003.

FREITAS, E. D. et al. Síndrome metabólica: uma revisão dos critérios de diagnóstico. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 403-411, 2008.

GOTTLIEB, M. G. V. et al. Association among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives and lipids biomarkers. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 2, p. 586-591, 2010.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GUPTA, N. et al. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 130, n. 4, p. 1069-1077, 2006.

HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 231-255, 2004.

KOTANI, K.; TANIGUCHI, N. The association between reactive oxygen metabolites and metabolic syndrome in asymptomatic Japanese men. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 3, n. 5, p. 247-251, 2011.

LIMA, E. S.; ABDALLA, D. S. P. Parra. Peroxidação lipídica: mecanismos e avaliação em amostras biológicas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 3, p. 293-303, 2001.

MCCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocuprein (hemocuprein). **The Journal of Biological Chemistry**, v. 244, n. 17, p. 6049-6055, 1969.

MURE, K. et al. Urinary 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  as a marker of metabolic risks in the general Japanese population: the ROAD study. **Obesity**, v. 23, n. 7, p. 1517-1524, 2015.

NCEP - THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, n. 25, p. 3143-3421, 2002.

NUNES, C. R.; ABREU, A. M. O. W. Influência dos radicais livres e envolvimento do processo inflamatório na aterosclerose. **Vertices**, v. 14, n. 3, p. 53-69, 2012.



OLUFADI, R.; BYRNE, C. D. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Pathology**, v. 61, n. 6, p. 697-706, 2008.

POLI, G., et al. 4-hydroxynonenal: a membrane lipid oxidation product of medicinal interest. **Medicinal Research Reviews**, v. 38, n. 4, p. 569-631, 2008.

RAHIMI, Y., et al. Genetic activation of pyruvate dehydrogenase alters oxidative substrate selection to induce skeletal muscle insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 111, n. 46, p. 16508-16513, 2014.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Oxidative Stress in Elderly Community-Dwelling Mexicans. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 56, n. 4, p. 302-307, 2010.

SANTOS, C. X. et al. Mechanisms and implications of reactive oxygen species generation during the unfolded protein response: roles of endoplasmic reticulum oxidoreductases, mitochondrial electron transport, and NADPH oxidase. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 10, p. 2409-2427, 2009.

SCHENK, S.; SABERI, M.; OLEFSKY, J. M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 9, p. 2992-3002, 2008.

TELES, Y. C. F. et al. O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. **Journal of The Health Sciences Institute**, v. 33, n. 1, p. 89-93, 2015.

VALKO, M. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007.

VASCONCELOS, E. S. et al. Método alternativo para análise de agrupamento. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v. 42, n. 10, p. 1421-1428, 2007.

VÁVROVÁ, L. et al. Altered Activities of Antioxidant Enzymes in Patients with Metabolic Syndrome. **Obesity Facts**, v. 6, p. 39-47, 2013.

VLACHOPOULOS, C.; AZNAOURIDIS, K.; STEFANADIS, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 13, p. 1318-27, 2010.

YOUN, J. Y. et al. Role of vascular oxidative stress in obesity and metabolic syndrome. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2344-2355, 2014.

YUBERO-SERRANO, E. M. et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 45, n. 6, p. 28, 2013.