

### RESUMO

Obesity, especially that of central distribution is associated with type 2 diabetes, high blood pressure, and dyslipidemia. The disturbance of the lipid metabolism manifests itself as increased triglycerides and decreased HDL-cholesterol blood levels. This association, called metabolic syndrome, is linked to atherosclerotic cardiovascular disease. In recent years, the definition of metabolic syndrome has been amplified to include microalbuminuria, high uric acid levels, and a defective fibrinolytic system. The authors discuss the cluster of these metabolic factors and its relationship to cardiovascular diseases

**Palavras-chave:** Síndrome X metabólica; *Diabetes Mellitus* Tipo II; Hipertensão.

### INTRODUÇÃO

Do ponto de vista clínico, a importância da obesidade decorre de sua elevada morbidade, na medida em que se associa a uma série de outras doenças e de sua elevada prevalência, não só nos países desenvolvidos como também naqueles em desenvolvimento, considerados emergentes, como é o caso do Brasil.

Não apenas a quantidade, mas também a distribuição da gordura corporal tem importância, do ponto de vista médico. O acúmulo de gordura em abdome, caracterizando a chamada obesidade central ou andróide, está frequentemente associado ao DM2 e a outras anormalidades, tais como HA e dislipidemia, que se caracteriza por elevados níveis plasmáticos de triglicérides e baixos níveis de colesterol HDL, e doença cardiovascular aterosclerótica.<sup>1,2,3,4</sup>

Acredita-se que a resistência insulínica seja o elo de ligação entre estas entidades as quais integram uma síndrome heterogênea, cuja diversidade de expressões clínicas está na dependência do substrato genético do indivíduo. Foi Reaven, em 1988, quem descreveu esta associa-

ção de entidades clínicas à qual deu o nome de síndrome X e que incluía intolerância à glicose, HA, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica.<sup>2</sup> Na atualidade, este conceito foi ampliado, incluindo agora outras comorbidades e recebendo o nome de síndrome metabólica.

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde sugeriu critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica, que incluem, além dos distúrbios do metabolismo da glicose, pelo menos dois dos seguintes itens: HA, com níveis pressóricos iguais ou superiores a 140/90 mm Hg, hipertrigliceridemia, com níveis plasmáticos de triglicérides iguais ou superiores a 150 mg/dl, níveis baixos de colesterol HDL, ou seja, níveis inferiores a 40 mg/dl e 35 mg/dl, nos sexos feminino e masculino, respectivamente; razão cintura-quadril acima de 0,90, no homem, e 0,85 na mulher e/ou índice de massa corporal acima de 30 kg/m<sup>2</sup> e a microalbuminúria, como excreção urinária de albumina superior a 20 µg/minuto.<sup>5</sup>

### INTOLERÂNCIA À GLICOSE

O mecanismo pelo qual a distribuição central da adiposidade estaria relacionada à hiperinsulinemia é alvo de intensos estudos. Acredita-se que o depósito visceral de triglicérides possua um turnover rápido, mais alto que o tecido adiposo de outras regiões. Dessa maneira, a gordu-

\* Professor Adjunto da Universidade Federal de Juiz de Fora  
Trabalho realizado na Fundação IMEPEN da Universidade Federal de Juiz de Fora  
Endereço para correspondência:  
Mônica Barros Costa  
Avenida Rio Branco, 2.288 / 707  
CEP: 36.010-901 Juiz de Fora - MG  
Tel/Fax: (32) 3215-4910  
e-mail: mbcosta@medicina.ufjf.br

Data de submissão: 22/10/2004  
Data de aprovação: 21/11/2005

ra visceral tem capacidade de liberar, na veia porta, grande quantidade de ácidos graxos, que acarreta conseqüências metabólicas desastrosas. Decorre desse aporte excessivo de ácidos graxos não só aumento na secreção hepática de lipoproteínas do tipo VLDL, que causaria a hipertrigliceridemia, mas também estímulo à gliconeogênese hepática, gerando tendência à hiperglicemia e, conseqüentemente, aumento da secreção de insulina. Além disso, alguns autores têm demonstrado também um efeito dos ácidos graxos livres inibindo a depuração hepática de insulina, fato que também contribui para a hiperinsulinemia periférica. Tanto a hiperinsulinemia como o excesso de ácidos graxos livres circulantes, que competem com a glicose na captação muscular de substrato, terminam por levar ao estado de resistência à ação da insulina.<sup>2,6</sup>

É sabido também que o tecido adiposo produz uma série de substâncias provavelmente envolvidas na gênese da resistência insulínica, merecendo destaque a leptina, a resistina, a adiponectina, além de citocinas e do fator de necrose tumoral (TNF-). A leptina, considerada um hormônio que reflete o volume da massa adiposa, atua como um sinalizador do tecido adiposo para o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar e o gasto energético, além de inibir a ação da insulina em modelos experimentais. A resistina é produzida pelo tecido adiposo branco e parece participar da resposta adaptativa ao jejum, tendo seu papel ainda não muito bem definido na gênese da resistência insulínica, enquanto a adiponectina é capaz de diminuir a resistência insulínica em animais. O TNF-, por sua vez, é capaz de reduzir a ação da insulina, intervindo nas vias intracelulares relacionadas à ação desse hormônio, além de modular a secreção de leptina pelos adipócitos.<sup>6,7,8,9,10</sup>

Além disso, também parece existir na obesidade visceral aumento na secreção do cortisol, conseqüente à hipersensibilidade e/ou hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, devido a uma resposta alterada ao estresse. Segue-se, a partir daí, aumento da gliconeogênese hepática e diminuição da atividade lipolítica, levando à resistência insulínica e ao acúmulo de gordura semelhante àquele encontrado na síndrome de Cushing espontânea.<sup>6</sup>

Durante o desenvolvimento do DM2, participam tanto a resistência insulínica como a disfunção da célula beta. Propõe-se um modelo em duas etapas para explicar a transição entre tolerância à glicose normal e os diversos estados de intolerância à glicose, que culminam no DM2. Numa primeira etapa, o indivíduo tem diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, mas a célula beta pancreática consegue fazer frente à demanda aumentada desse hormônio e é mantida a normoglicemia.<sup>11,12</sup> A transição entre tolerância normal e tolerância diminuída

à glicose se caracteriza por sensível diminuição da captação de glicose mediada pela insulina apesar do aumento dos níveis plasmáticos desse hormônio, evidenciado tanto em jejum quanto duas horas após sobrecarga oral de glicose. Enquanto a resistência insulínica é o principal fator responsável pela evolução de tolerância à glicose normal para tolerância diminuída, a disfunção da célula beta tem o papel primordial na progressão de tolerância à glicose diminuída para DM2.<sup>11,12</sup>

## HIPERTENSÃO ARTERIAL

A prevalência de HA em pacientes obesos é indiscutível. Dados do estudo de Framingham são sugestivos de que ao menos 78% dos casos de HA em indivíduos do sexo masculino e 65 % dos casos em pacientes do sexo feminino podem ser diretamente atribuídos à obesidade.<sup>13</sup> Estudos experimentais demonstram que o ganho de peso, mesmo em curto prazo, causa elevação da PA. Ao contrário, a redução do peso corporal reduz os níveis pressóricos tanto em hipertensos como em normotensos<sup>14-17</sup>. Finalmente, obesos considerados normotensos apresentam redução da PA ao emagrecerem, dado que reforça a hipótese de que a obesidade causa elevação pressórica, independentemente da tendência genética para o desenvolvimento de HA<sup>16</sup>. Por outro lado, embora a relação entre obesidade e, por conseguinte, síndrome metabólica e hipertensão seja clara, os mecanismos pelos quais a obesidade induz HA não estão totalmente esclarecidos. Um achado importante na HA associada à obesidade é o comprometimento da natriurese pressórica, que parece ser conseqüente à maior reabsorção tubular de sódio, uma vez que em obesos, tanto o ritmo de filtração glomerular como o fluxo plasmático renal estão aumentados.<sup>18,19</sup> Inicialmente, ocorre um desvio da curva pressão-natriurese para a direita e a pressão arterial (PA) não parece ser significativamente sensível à ingestão salina. No entanto, com a obesidade prolongada, os níveis pressóricos elevados, a hipertensão intraglomerular e as anormalidades metabólicas causam lesão glomerular e dificuldade adicional na excreção de sódio, resultando em HA mais grave, perda de néfrons, aumento da sensibilidade ao sal e maior elevação da PA.<sup>18,20</sup> Diversos mecanismos parecem estar envolvidos no comprometimento da natriurese pressórica, dentre os quais podemos destacar a hiperatividade do sistema nervoso simpático, o aumento da pressão intratubular secundário à maior pressão intra-abdominal, anormalidades estruturais dos rins e à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Ademais, o tecido adiposo funciona como um órgão endócrino, secretando citocinas e leptina, além de contribuir para a resistência à insulina.<sup>21</sup> Dentro deste contexto pode-se afirmar que a

HA no paciente obeso é caracterizada por aumento da sensibilidade ao sal, ativação neuro-humoral e alterações metabólicas. Entre estas, a resistência à leptina tem recebido especial interesse por parte dos pesquisadores.

A leptina é um hormônio derivado das células adiposas que age no hipotálamo, induzindo saciedade, estimulando a secreção de hormônio melanócito-estimulante ( $\alpha$ -MSH) e estimulando o sistema nervoso simpático. Infusão de leptina em doses suficientes para elevar os níveis plasmáticos para valores iguais aos observados na obesidade causa elevação da PA. Camundongos transgênicos, que expressam receptores para a leptina, desenvolvem HA. Além disso, pacientes hipertensos apresentam maiores níveis plasmáticos de leptina.<sup>19</sup> Baseados em estudos experimentais, Mark et al. têm sugerido a existência de dissociação dos efeitos anoréticos e simpaticotônicos da leptina. Assim, animais obesos seriam resistentes aos efeitos anoréticos da leptina, mas preservariam a sensibilidade à estimulação do SNS, o que poderia explicar a relação entre leptina e hiperatividade do SNS em obesos.<sup>22</sup> Outra teoria sustenta que, em obesos, a menor produção de óxido nítrico secundária à disfunção endotelial facilitaria o efeito vasoconstritor da leptina.<sup>23</sup> No entanto, essas alterações carecem de maior sustentação em humanos. Além disso, o efeito hipertensivo da leptina é modesto e, provavelmente, não é o principal responsável pelo aumento da atividade simpática em obesos.

Outro provável mecanismo relacionado à retenção salina em obesos diz respeito à aldosterona. Em estudo realizado em um modelo de cães obesos, observamos que o bloqueio da aldosterona com o antagonista de seus receptores, eplerenone, atenuou o desenvolvimento de HA quando estes cães eram alimentados com dieta rica em gorduras. Além disso, o bloqueio da aldosterona se associou à redução da hiperfiltração glomerular e não causou alterações na insulina plasmática.<sup>24</sup> Este é o primeiro estudo a sugerir um papel de relevância para a aldosterona na gênese da HA associada à obesidade, mas este achado carece de melhor investigação.

Uma possibilidade recém-aventada é o aumento da pressão intra-abdominal, com a conseqüente compressão extrínseca renal. O acúmulo de gordura perirrenal, especialmente nos casos de obesidade central, gera significativo aumento da pressão intratubular, dificultando a excreção de sódio. Além disso, a obesidade central induz alterações da matriz medular, com elevação de vários componentes da matriz medular, especialmente do ácido hialurônico, e alterações histológicas que se associam ao aumento da pressão intersticial renal. Considerando que os rins são circundados por uma cápsula de baixa complacência, o aumento da pressão intra-renal, associado às alterações histológicas da medula renal, favoreceria a reabsorção de sódio ao reduzir a veloci-

dade do filtrado glomerular.<sup>18,25</sup> Esta hipótese, embora provável, não tem sido investigada em seres humanos.

## DISLIPIDEMIA

O distúrbio do metabolismo lipídico, característico da síndrome metabólica, consiste no aumento dos níveis plasmáticos de triglicérides e diminuição dos níveis de colesterol HDL. Além disso, ocorre a formação de partículas pequenas e densas de colesterol LDL, altamente aterogênicas, por serem capazes de atravessar o endotélio e induzir a formação de células espumosas na camada íntima dos vasos.<sup>2</sup>

Nos estados de resistência periférica à insulina, níveis plasmáticos elevados desse hormônio induzem a um aumento na síntese hepática de VLDL. Ao lado disso, a eliminação de lípidos e apolipoproteínas destas partículas ricas em triglicérides leva à formação aumentada de lipoproteínas dos tipos IDL e LDL, pequenas e densas. As manifestações clínicas da dislipidemia, associada à síndrome metabólica, estariam, por sua vez, ligadas às complicações cardiovasculares, para as quais constituem fator de risco.<sup>2,6</sup>

## HIPERURICEMIA

O estado de hiperinsulinemia leva à expansão progressiva do pool de ácido úrico, além do fato conhecido de que a administração de insulina induz à diminuição da excreção renal de ácido úrico. Modan et al. demonstraram, na população geral, uma associação entre os níveis de insulina e ácido úrico, após ajuste para índice de massa corporal, idade, tolerância à glicose, PA e níveis de triglicérides.<sup>26</sup> Ao lado disso, estudo realizado na Finlândia mostrou associação entre resistência insulínica, hiperinsulinemia e níveis elevados de ácido úrico, especialmente em presença de hipertrigliceridemia.<sup>27</sup>

Embora a associação entre a hiperinsulinemia e a elevação dos níveis séricos de ácido úrico possa refletir uma base fisiopatológica comum às duas condições, os mecanismos envolvidos são ainda desconhecidos. Podem existir duas explicações para a hiperuricemia: um aumento na produção de ácido úrico ou uma diminuição na sua excreção renal. A favor da primeira hipótese estão os mecanismos que sugerem associação de hiperinsulinemia com aumento na síntese e no turnover de purinas. A favor do segundo mecanismo citam-se a diminuição do fluxo plasmático renal, com a conseqüente diminuição da excreção de ácido úrico, a possível elevação dos corpos cetônicos que interferem na secreção tubular de ácido úrico ou a ação direta da insulina que, ao elevar a reabsorção tubular de sódio, provocaria a elevação dos níveis de ácido úrico.<sup>26</sup>

## TRANSTORNOS DA COAGULAÇÃO

Na síndrome metabólica ocorre um defeito no sistema de coagulação e fibrinólise, com ativação dos fatores VIII e de von Willebrand, aumento dos níveis de fibrinogênio e elevação do PAI-1C (inibidor da ativação do plasminogênio). O PAI-1 é o principal regulador do sistema fibrinolítico e seus níveis plasmáticos guardam correlação com os níveis de triglicérides e insulina, com o IMC e com a gordura visceral. Os depósitos de fibrina, por sua vez, contribuem para o crescimento da placa aterosclerótica por estimular a proliferação celular e o acúmulo de partículas de colesterol LDL.<sup>6</sup>

## MICROALBUMINÚRIA

A microalbuminúria é parte da síndrome metabólica, e expressa agressão ao endotélio, sendo considerada um marcador isolado de doença cardiovascular.<sup>28</sup> Os mecanismos causais da microalbuminúria parecem envolver alterações hemodinâmicas glomerulares, secundárias à hiperglicemia e/ou à hipertensão intraglomerular. Além disso, alterações metabólicas, tais como glicosilação não-enzimática de proteínas estruturais, com acúmulo de produtos finais da glicosilação (AGEs) podem alterar a eletro-negatividade da membrana basal glomerular e contribuir para a perda de albumina na urina.<sup>29</sup> Mais recentemente, tem sido proposto que fatores pró-inflamatórios presentes na síndrome metabólica favoreçam a expansão da matriz mesangial, agravando a proteinúria e acelerando a perda de néfrons funcionantes. Esta, por sua vez, acarretará hiperfiltração nos néfrons remanescentes, com o consequente aumento da perda de albumina na urina.<sup>30</sup> Assim, a microalbuminúria, inicialmente considerada um marcador de lesão renal, é atualmente aceita como marcador de disfunção endotelial generalizada.

## DOENÇA CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Além de seus efeitos sobre a PA e os lípides plasmáticos, a insulina por si só é considerada aterogênica. Esse hormônio aumenta o transporte de colesterol para as células da musculatura lisa dos vasos e aumenta a síntese endógena de lípidos pelas mesmas. Além disso, estimula a proliferação de células musculares lisas e a síntese de colágeno na parede vascular, aumenta a formação de placas de lípidos (e diminui sua regressão), além de estimular a produção de vários fatores de crescimento que induzem a proliferação celular e contribuem para o processo aterosclerótico.<sup>6</sup>

Recentemente, estados de inflamação crônica subclínica têm sido associados à resistência insulínica. As dosagens plasmáticas de proteína C reativa e adiponectina são

consideradas bons marcadores de inflamação e estão frequentemente associados a quadros de resistência insulínica. Níveis de proteína C elevados estão associados a risco aumentado para doença arterial coronariana, tendo sido sugerido que talvez a inflamação seja o elo de ligação entre o DM2 e a doença vascular aterosclerótica.<sup>31</sup>

## OBESIDADE ABDOMINAL

Quando o excesso de tecido adiposo tem localização abdominal, mais especificamente no território visceral, a resistência insulínica se instala. As células adiposas acumuladas no território visceral possuem receptores com alta afinidade para as catecolaminas e para o cortisol, o que termina por causar um exagero da atividade lipolítica. Ao lado disso, existe um déficit da atividade antilipolítica decorrente dos defeitos nos receptores de insulina, levando como resultado final à liberação exagerada de ácidos graxos livres tanto na veia porta quanto na circulação sistêmica.<sup>2,6</sup>

Além dos transtornos no metabolismo da glicose e dos lípidos, a obesidade central se constitui por si só em fator de risco para a HA, os transtornos da coagulação e a doença cardiovascular.<sup>2,6</sup>

## CONCLUSÃO

A complexidade de alterações metabólicas, humorais e inflamatórias, associadas à síndrome metabólica, levou à ampliação de seu conceito. Atualmente, a síndrome metabólica inclui, além da obesidade central, da HA, do DM2 e da dislipidemia, inúmeros outros transtornos que terminam por levar à doença vascular aterosclerótica. Entre estes se citam a disfunção endotelial, expressa laboratorialmente por microalbuminúria, os distúrbios da coagulação-fibrinólise e a hiperuricemia. Todas essas alterações parecem estar envolvidas na alta taxa de morbimortalidade cardiovascular e devem ser consideradas na avaliação clínica e laboratorial do paciente portador de síndrome metabólica.

## ABSTRACT

Obesity, especially that of central distribution is associated with type 2 diabetes, high blood pressure and dislipidemia. The disturbance of the lipids metabolism manifests itself as increased triglycerides and decreased HDL-cholesterol levels. This association, called metabolic syndrome, is linked to atherosclerotic cardiovascular disease. In recent years the definition of metabolic syndrome has been amplified to include microalbuminuria, high uric acid levels and a defective fibrinolytic system. The authors discuss the cluster of these metabolic factors and its relationship to cardiovascular diseases

**Keywords:** Metabolic Syndrome X; Diabetes Mellitu, Type II; Hypertension.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Task Force on the prevention and treatment of obesity: overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
2. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998, 37: 1595-607.
3. Zhu SK, Wang ZM, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:743-9
4. Turcato E, Bosello O, di Francesco V, Harris TB, Zoico E, Bissoli L et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter as surrogates of body fat distribution in the elderly: their relation with cardiovascular risk factors. *Int J Obesity* 2000; 24: 1005-10.
5. Alberti, KGMM, Zimmet, PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med* 1998, 15: 539-53.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *End Rev* 2000; 21:697-738.
7. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White Mf, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
8. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
9. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998; 395: 763-70.
10. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity *Nat Med* 2001; 7: 887-8.
11. Polonsky KS. Dynamics of insulin secretion in obesity and diabetes. *Int J Obesity* 2000; 24 (Suppl. 2): S29-S31.
12. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *Am J Med* 1991; 90: 229-35.
13. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med* 1987; 16: 234-51.
14. Rocchini A P, Key J, Bordie D, Chico R, Moorehead C, Katch V et al. The effect of weight loss in the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989; 321: 580-5.
15. Tuck M L. Obesity. In: Swales JD, Editor. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific; 1994. p.578-92.
16. Tuck ML, Sowers J, Dornfield L, Kledzik, M, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med* 1984; 304: 930-3.
17. Davis BR, Blaufox MD, Oberman A, Wassertheil-Snoller S, Zinbaldi N, Cutler JA. Reduction in long-term antihypertensive medication requirements. Effects of weight reduction by dietary intervention in overweighted persons with mild hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1773.
18. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wafford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002; 324: 127-37.
19. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2001; 14: 103s-15s.
20. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003; 41(3 Pt 2): 625-33.
21. Engeli S, Sharma AM. The renin-angiotensin system and natriuretic peptides in obesity-associated hypertension. *J Mol Med* 2001; 79: 21-9.
22. Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG. Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1245-50.
23. Kuo J, Jones OB, Hall JE: Inhibition of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertension* 2001; 37: 670-6.
24. de Paula RB, Silva A, Hall JE. Role of aldosterone in obesity-induced hypertension (Abstract) Inter-American Society of Hypertension Meeting - San Antonio, April 2003.
25. Bloomfield GL, Sugarman HJ, Blocker CL, Gehr TW, Sica DA. Chronically increased intra-abdominal pressure produced systemic hypertension in dogs. *Int J Obesity* 2000; 24: 819-24.
26. Modan MH, Halkin A, Karasih A, Lusky A. Elevated serum acid uric - a face of hiperinsulinemia. *Diabetologia* 1987; 30: 713-8.
27. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hiperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 25-9.
28. Bellin J, Stanton KG, McCann VJ, Kuiman MW, Divitini ML. Microalbuminuria in type 2 diabetes: an independent predictor of cardiovascular mortality. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 519-25.
29. Ferreira SRG, Zanella MT. Epidemiologia e fisiopatogenia da nefropatia diabética. *Rev Bras Hipertens* 2002; 5: 11.
30. Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 443-9.
31. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.