



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO  
UNIVERSIDADE DO PORTO

**Trabalho de investigação sobre:**

**SÍNDROME METABÓLICA E DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA  
IDADE FORMA EXSUDATIVA**

**METABOLIC SYNDROME AND AGE-RELATED MACULAR  
DEGENERATION**

**Autor**

**João Carlos Alves de Sousa Silva Calhau**

**Orientado por: Prof. Doutora Cármen Brás Silva**

**Co-orientado por: Dra. Ângela Carneiro**

**Porto**

**2010**



## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor F. Falcão Reis por me ter permitido estagiar no serviço de Oftalmologia do Hospital de S. João do Porto EPE.

Gostaria de agradecer, de forma especial, à minha orientadora Prof. Doutora Cármen Brás Silva e à co-orientadora Dra. Ângela Carneiro pelo incentivo, pelo apoio e por terem sido orientadoras no verdadeiro sentido da palavra.

Gostaria de agradecer aos meus professores de mestrado, Professora Doutora Flora Correia, Professor Doutor Alejandro Santos e Professora Doutora Cármen Brás Silva por terem sugerido na disciplina de Temas Actuais em Nutrição Clínica um tema muito interessante como a Degenerescência Macular da Idade.

Gostaria de agradecer também ao Professor Doutor Bruno Oliveira por me ter ajudado no tratamento estatístico deste trabalho.

Gostaria de agradecer ao Dr. Luís Mendonça, às Enfermeiras do Serviço de Oftalmologia do Hospital de São João do Porto EPE e aos doentes por colaborarem na realização deste estudo.

Finalmente, gostaria de agradecer á minha família, amigos e colegas todo o apoio que me deram para que eu terminasse este trabalho.

## ÍNDICE

Agradecimentos .....	i
Lista de Abreviaturas .....	iv
Resumo em Português e Inglês .....	v
1. Introdução .....	1
1.1 A Degenerescência Macular da idade na forma exsudativa	
1.1.1 Definição .....	1
1.1. 2 Epidemiologia .....	1
1.1.3 Etiologia .....	2
1.1.3.1 A genética .....	2
1.1.3.2 A idade .....	5
1.1.3.3 O género .....	5
1.1.3.4 A raça .....	6
1.1.3.5 A alimentação .....	7
1.1.3.5.1 O zinco .....	8
1.1.3.5.2 A Luteína e a Zeoxantina .....	8
1.1.3.5.3 Ómega 3 .....	10
1.2. Síndrome Metabólica	
1.2.1 Definição .....	11
1.2.2 Síndrome Metabólica e DMI exsudativa	
1.2.2.1 A Hiperglicemia .....	11
1.2.2.2 A Hipertensão sistémica .....	12
1.2.2.3 A Gordura visceral .....	12
1.2.2.4 A Dislipidemia .....	17
1.2.2.5 O tabagismo .....	19
2. Objectivos.....	20
3. Material e Métodos .....	21
3.1 A amostra .....	21
3.1.1 Critérios de inclusão .....	21
3.1.2 Critérios de exclusão .....	21
3.2 Metodologia .....	22
3.2.1 Medições antropométricas .....	23

3.2.2 Análises bioquímicas .....	25
3.2.3 Consulta de Neovascularização Coroideia .....	26
4. Resultados	
4.1 Análise descritiva .....	28
4.2 Análise estatística dos factores sócio-demográficos .....	28
4.3 Análise estatística da Síndrome Metabólica.....	30
4.4 Análise estatística dos restantes valores bioquímicos .....	33
4.5 Análise estatística dos valores antropométricos .....	35
5. Discussão .....	40
6. Limitações do estudo .....	43
7. Conclusões .....	44
8. Referências Bibliográficas .....	45
9. Índice de Anexos .....	66

### **Lista de Abreviaturas**

Degenerescência macular da idade (DMI)

Degenerescência macular da idade forma exsudativa (DMIex)

Maculopatia da idade (MRI)

Age-Related Eye Disease STUDY (AREDS)

Epitélio pigmentado da retina (EPR)

Luteína (L)

Zeoxantina (ZX)

Ómega-3 (W-3)

Ácido eicosopentanóico (EPA)

Ácido docosahexanóico (DHA)

Tecido adiposo (TA)

Fracção estromovascular (FEV)

Proteína C-reactiva (PCR)

Single nucleotide polymorfisme (SNP)

International Diabetes Federation (2005) IDF (2005)

## Resumo

**Introdução:** A degenerescência macular da idade (DMI) é a principal causa de perda visual grave acima dos 50 anos, nos países do Ocidente. A DMI exsudativa é uma das formas mais graves de apresentação da doença. **Objectivos:** Tendo em conta que esta doença parece partilhar alguns factores de risco com a síndrome metabólica, os objectivos neste trabalho foram procurar a existência de associações entre a síndrome metabólica e DMI exsudativa, avaliando também a composição corporal por antropometria e outros parâmetros bioquímicos. **Métodos:** Realizou-se um estudo caso controlo incluindo 81 indivíduos com mais de 50 anos, sendo 21 controlos e 60 casos com DMI exudativa em tratamento com Ranibizumab. A estes indivíduos foi aplicado um questionário estruturado (idade, estado civil, escolaridade, profissão e fumador actual ou anterior); posteriormente foram realizadas medições antropométricas (peso, altura, perímetro da cintura, perímetro da anca, bio-impedância eléctrica), análises bioquímicas (colesterol total, colesterol LDL, apolipoproteína a1, apolipoproteína b, lipoproteína (a) e proteína C-reactiva) e exame oftalmológico para avaliação da DMI exsudativa. Os critérios usados para a classificação de síndrome metabólica foram os recomendados pela da Internacional Diabetes Federation (2005). Para a análise estatística foram calculadas as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, médias e desvios padrão para as variáveis contínuas. De seguida, foram efectuados testes t de student e testes de qui-quadrado. Por fim, foram feitas regressões logísticas pelo método passo-a-passo retrospectivo, usando como critério a razão de verosimilhança (*backward stepwise - likelihood ratio*). Considerou-se um nível de significância de 0,05. **Resultados:** Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre frequência da síndrome metabólica no grupo da DMI exudativa em relação ao grupo controlo. No entanto, no presente estudo verificamos que a síndrome metabólica tem aproximadamente o dobro da prevalência quando comparado com

estudos realizados com a população geral. Verificou-se também que os fumadores têm um risco 18,6 vezes superior aos não fumadores de vir a ter DMI exsudativa ( $P=0,45$ ). **Conclusão:** No presente estudo encontramos uma maior prevalência da síndrome metabólica em relação à descrita por outros estudos realizados com a população geral. Além disso, verificamos que os fumadores apresentam um maior risco de vir a desenvolver DMI exsudativa. A interpretação destes resultados está limitada devido ao baixo número de controlos envolvidos no estudo. Esta situação leva à diminuição do poder estatístico dos testes aplicados para interpretação de resultados.

**Palavras-Chave:** Degenerescência macular da idade; síndrome metabólica; Hipertensão arterial sistémica; Fumar.



**ABSTRACT**

**Introduction:** Age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of severe visual loss over the age of 50 in the western world. Exudative AMD is one of the most serious manifestations of the disease.

**Objectives:** Having into account that this disease seems to share some of the risk factors with the metabolic syndrome, the main goal of this thesis was to look for the existence of associations between metabolic syndrome and Exudative AMD, as well as, associations between body composition, anthropometry and other biochemical parameters.

**Methods:** A case control study was conducted and included 81 subjects with over 50 years, 21 controls and 60 cases with Exudative AMD that were treated with Ranibizumab. Subjects were submitted to a structured questionnaire (age, marital status, education, occupation and current or former smoker), anthropometric measurement (weight, height, waist circumference, hip circumference, bio-electrical impedance), biochemical analysis and an ophthalmologic evaluation. For the standard classification of metabolic syndrome the International Diabetes Federation (2005) criteria were used. For statistical analysis the absolute and relative frequencies for categorical variables, means and standard deviations for continuous variables were calculated. t Student test and chi-square were used. Finally, logistic regressions by the method step-by-step retrospective, using as criteria the likelihood ratio (backward stepwise - likelihood ratio) were performed. a significance level of 0.05 was considered. **Results:** There were no statistically significant differences between metabolic syndrome's frequency in Exudative AMD group compared to the control group. However, in the population of this study the prevalence of metabolic syndrome was approximately the double of the prevalence found by other studies. We also found that smokers have a risk of developing Exudative AMD that is 18.6 times higher in comparison with non-smokers. **Conclusion:** In the population of the present study, metabolic

syndrome has a higher prevalence when compared with other studies. Additionally, smokers have an increased risk for developing Exudative AMD. The interpretation of these results is limited, due to the small number of controls involved in the study. This leads to a decrease in the statistical power of tests applied for the interpretation of the results.

**Keywords:** Age-related macular degeneration; metabolic syndrome; high blood pressure; smoking.

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1 DEGENERESCÊNCIA MACULAR DA IDADE FORMA EXSUDATIVA**

#### **1.1.1 DEFINIÇÃO**

A degenerescência macular da idade (DMI) é a principal causa de perda visual grave acima dos 50 anos nos países desenvolvidos (1). A degenerescência macular da idade exsudativa é a forma mais grave de apresentação da doença, que inclui ainda as fases precoces ou maculopatia da idade (MRI) e a forma avançada atrófica caracterizada por atrofia geográfica do epitélio pigmentado sub-foveal.

A DMI exsudativa ou neovascular (DMIex) é uma das formas avançadas da DMI e é caracterizada pela formação de membranas neovasculares, para além dos achados típicos da MRI, nomeadamente os depósitos lipídicos ("drusas") debaixo do epitélio pigmentado da retina (EPR) e alterações de atrofia ou hiperplasia do epitélio pigmentado da retina.

A DMIex está classificada pelo estudo da Age – Related Eye Diseases Study (AREDS) na categoria 4. Esta classificação baseia-se nos achados fundoscópicos (2).

#### **1.1.2 Epidemiologia**

A DMI foi descrita pela primeira vez na literatura em 1875 como "Uma doença simétrica central da zona coróide e da retina que ocorre nas pessoas idosas" (Hutchison e Tay, 1875).

Vários autores (3,4,5) consideram esta patologia como a 3ª maior doença incapacitante na população americana, a seguir à diabetes e ao cancro. Uma metanálise estima que 5,6 milhões de americanos têm esta doença. Estes autores prevêm que a incidência desta doença

poderá evoluir cerca 41% nos próximos 20 anos (6). A Organização Mundial de Saúde considerou, em 2002, a DMI como a maior causa de cegueira irreversível do mundo.

Em Portugal não existem estudos de prevalência e incidência desta doença, no entanto, em 2005 previa-se que afectasse 0,4 a 0,7% da população entre 65 e 74 anos, e 3,4 a 4,7% com 75 ou mais anos (7).

Tendo em conta os dados de prevalência e incidência, as consequências desta doença e o aumento da esperança de vida da população, a DMI será certamente um problema de saúde pública no futuro.

### **1.1.3 Etiologia da DMI**

A DMI é uma doença multifactorial. Estudos epidemiológicos têm sido realizados com a finalidade de se identificarem os factores de risco associados à DMI, incluindo factores genéticos, demográficos e ambientais. Alguns desses estudos sugerem um maior risco de incidência de DMI dependente de vários factores. Entre estes incluem-se: a genética, a idade, o género, a raça, a presença de patologia cardiovascular (especialmente hipertensão arterial sistémica), a alimentação, o tabagismo e o grau de escolaridade (8,9).

#### **1.1.3.1 A genética**

Estudos recentes têm mostrado que o factor genético desempenha um papel fundamental para a sua ocorrência de DMI (10,11,12). Sabe-se já há alguns anos que existe um grande grau de concordância na incidência de DMI em gémeos univitelinos e em maior frequência em animais monozigóticos do que em dizigóticos.

Foi estimado que até 70% dos casos de DMI poderiam ser explicados pela componente genética. Esta componente pode estar envolvida na patogénese da DMI ou porque uma mutação de um gene leva á doença o que constitui a minoria de casos ou porque existem

diversos cromossomas envolvidos (13). Vários estudos têm identificado as regiões cromossómicas do cromossoma 1 e 10 como contendo genes associados ao desenvolvimento de DMI (14,15,16).

No cromossoma 1 (região 1q32) encontrou-se uma alteração do alelo codificador da proteína do factor H do complemento (CFH). Este alelo consiste num single nucleotide polymorfism (SNP), uma substituição de um aminoácido de tirosina por outro de histidina na posição 242 da proteína codificada, originando a proteína Y402H (14,15,16). Os indivíduos com esta proteína, têm um risco aumentado de 7,4 de vir a ter DMIex.

Esta proteína aparece essencialmente na população caucasiana: vários estudos estimam que o alelo Y402H aparece no código genético da população americana numa percentagem entre 34 a 58,4% e na forma homozigótica em cerca de 7%.

Fisiologicamente, o factor H funciona como inibidor da resposta inflamatória do complemento. O complemento leva á formação de C3b, um dos principais intervenientes do processo inflamatório. Ao haver formação da proteína Y402H, existe uma não inibição deste processo. Esta alteração contribui para reforçar a hipótese de que a genética e mais concretamente as alterações genéticas nos mecanismos inflamatórios estejam na génese da DMI. Para reforçar esta hipótese, foi encontrado o factor H do complemento a nível das drusas.

Sabe-se também que a variação H402Y está localizada perto da ligação da proteína á heparina e á proteina C-reactiva (PCR). A ligação do CFH a uma ou á outra, aumenta a afinidade do CFH ao complemento C3b, levando á não inibição do mecanismo da cascada inflamatória, em relação á activação do complemento (17).

O cromossoma 10 foi sempre associada á DMI especialmente alterações na região 10q26 (13, 18). As localizações destas alterações são difíceis de identificar pois são próximas de outros genes (PLEKHA1, LOC387715/ARMS2 e HTRA1).

Rivera *et al.* (19) foram os primeiros a relatar a existência de um polimorfismo do tipo SNP entre os genes PLEKHA1 e HTRA1 na região 10q26. Este SNP (rs10490924) localiza-se num locus hipotético (LOC387715) e consiste na substituição do aminoácido serina da posição 69 por uma alanina e origina uma proteína designada por Ala69Ser. Este gene foi posteriormente designado por ARMS2 por outros autores (19, 20, 21) e passa a ser considerado como o 2º gene maior causador de DMI. Actualmente, pouco se sabe acerca da função deste gene, no entanto, sabe-se que esta proteína foi encontrada na placenta e na retina, de forma residual, (21).

Schaumberg *et al* (22), num estudo prospectivo encontrou uma prevalência do gene alelo A69S em 33,5% da população caucasiana dos Estado Unidos da América (EUA) sendo a prevalência do gene no estado heterozigótico de 40,9% e no estado homozigótico de 15,3%, comparativamente a 15,3 e 3,9 % respectivamente, no grupo controlo.

Kanda *et al.* (21) relacionam a proteína codificada no LOC387715 e a função desta num mecanismo existente nas membranas externas das mitocôndrias que pode levar à libertação de agentes oxidantes.

Alguns autores sugerem que existe um risco aumentado de vir a ter a DMIex, quando à existência da variante ALA69Ser se alia o consumo do tabaco.(23, 24).

Outros autores consideram não este gene, mas o HTRA1 como o 2º maior causador de DMI (25, 26). O HTRA1 fica numa região contínua ao LOC387715 e codifica uma proteína, a serina protease de choque térmico, que está presente nas drusas. Esta tem a função de clivar outras proteínas e enzimas responsáveis pela activação de metaloproteínases. A proteína codificada pela HTR1 pode também ligar-se ao TGF-Beta que intervêm na regulação da angiogénese (23,24).

A presença de determinado gene ou determinado conjunto de genes não explica por si só a diversidade de vários fenótipos da DMI. Contudo, a interacção entre os genes, a idade, os factores nutricionais e ambientais contribuem para a existência de vários fenótipos e do

aumento da sua frequência com a idade. A demonstrá-lo está por exemplo o estudo de Seddon et al (27) que verificou que o risco de DMI avançada nos indivíduos portadores do alelo Y402H, sem a presença de obesidade, era de 4 vezes maior do que nos indivíduos não portadores deste alelo, mas na presença de obesidade estes risco passa a ser 12 vezes superior.

### **1.1.3.2 A Idade**

A idade aumenta o risco de lesão da retina devido ao stress oxidativo acumulado ao longo dos anos. Este conduz á perda de função das células do pigmento do epitélio da retina, que são suporte das células fotorreceptoras e contribui assim para a formação de drusas. Provavelmente as lesões a nível do DNA mitocondrial podem contribuir para a patogénese da doença (28).

Uma análise conjunta de dados populacionais da América do Norte, Europa e Austrália com base, respectivamente, nos estudos de *Beaver Dan* (n=4756), *Rotterdam* (n=6411) e *Blue Mountains* (n=3585), mostra uma forte associação da prevalência de DMI com a idade, estando presente em 0,2% da população entre 55 e 64 anos e aumentando para 13% acima dos 85 anos (29).

### **1.1.3.3 O Género**

O risco de DMIex é maior nas mulheres com mais de 75 anos, com o dobro de risco relativo face aos homens da mesma idade (29). Isto poderá dever-se á influência da diminuição de estrogénio pós-menopausa e das alterações metabólicas lipídicas que daí advém (2, 30). Os estrogénios têm na mulher pré-menopausica um papel muito importante, pois modificam o perfil lipídico, levando ao aumento da taxa de colesterol HDL e de colesterol total, face á mulher pós-menopausa. Sabe-se que as HDL são os principais transportadores de luteína e zeoxantina, os dois principais carotenoides que existem no olho humano e tem uma função antioxidante no olho. Estas substâncias têm, como

descreveremos mais à frente, um papel importante na fisiopatologia da DMI.

Por outro lado, a alteração do metabolismo lipídico pós-menopausa pode influenciar os mecanismos antioxidantes lipossolúveis: a distribuição de alfa-tocoferol e o de beta-caroteno é diferente entre a mulher e o homem e é influenciado pela concentração de colesterol HDL (31-34)

Os próprios estrogénios podem ter uma acção anti-oxidante (35) e as mulheres que beneficiam da suplementação de estrogénios pós-menopausa, tem um menor risco de vir a ter DMI do que as que não o fazem (36).

Os estrogénios, por alteração dos valores do colesterol HDL2 levam também a alterações no equilíbrio dos factores de coagulação (37,38).

#### **1.1.3.4 A raça**

Vários estudos epidemiológicos mostram que a prevalência e a incidência da DMIex é menor na raça negra do que na raça branca, apesar da variabilidade imposta pelas diferentes metodologias usadas na avaliação (39-48).

Em estudos observacionais, a frequência de DMI é maior na raça branca do que na negra (49-51). Embora o mecanismo não esteja completamente estabelecido, na raça branca o risco de evoluir para DMIex é também superior, isto apesar da existência do mesmo tamanho de drusas nos indivíduos de ambas as raças (45,46,47).

Jampol e Tielsch, no estudo Macular Photocoagulation (52) especularam que a razão para não haver uma prevalência tão elevada na raça negra, foi pelo facto da "melanina agir como um anti-oxidante, podendo desta forma proteger o pigmento do epitélio, a membrana de Bruch, a coróide e a retina externa de alterações degenerativas da neovascularização". Os mesmos autores, defendem também que é possível que o(s) gene(s) que determina (m) a formação do pigmento



do epitélio da retina e a pigmentação coroideia sejam diferentes nas duas raças e por sua vez todo processo de neovascularização também possa ser distinto.

#### **1.1.3.5 A Alimentação**

A alimentação tornou-se num factor importante de estudo em relação a esta doença por se saber que o stress oxidativo é um dos factores que mais contribui para a patogénese da DMI. O stress oxidativo e a alimentação aparecem como uma balança entre a formação de radicais livres e a existência de substâncias antioxidantes.

Diversos estudos epidemiológicos e ensaios clínicos sugerem que uma alimentação rica em antioxidantes (vitaminas C, E, carotenóides como a luteína e a zeaxantina) ou zinco estão associados com a diminuição da ocorrência do DMI avançada (51). Também a ingestão de nozes, peixe ou outros alimentos ricos em ómega-3 ( $\omega$ -3) está associada a uma baixa prevalência de DMI (53). Por outro lado, uma elevada ingestão de gordura, e em particular de gorduras trans está associada ao desenvolvimento de DMI precoce e tardia.

No estudo caso-controlo, AREDS (Age-Related Eye Disease Study Research Group A Randomized) demonstrou-se que a ingestão de uma combinação de vitamina C (500 mg), beta-caroteno (15 mg), vitamina E (400 UI), zinco (80 mg) e cobre (2 mg), é benéfica para alguns portadores de DMI, nomeadamente, indivíduos que apresentem drusas de tamanho intermediário ( $\geq 63$ ,  $< 125$   $\mu$ ), pelo menos uma drusa grande ( $\geq 125$   $\mu$ ), atrofia geográfica não central em um ou ambos os olhos (categoria 3 classificação do AREDS) e indivíduos que apresentem DMI avançada ou perda de visão devido à DMI num dos olhos (categoria 4 do AREDS). Com esta suplementação, estes doentes apresentam redução de 25% no risco de progressão para DMI avançada (54).

No entanto, com a descoberta do aumento de cancro do pulmão em indivíduos fumadores suplementados com beta-caroteno, as doses

de suplementação com carotenóides devem ser repensadas de forma a evitar este tipo de efeitos secundário (55).

#### **1.1.3.5.1 O Zinco**

Mais uma vez o estudo de AREDS suporta a evidência de utilização da suplementação em zinco para controlo da progressão da DMI (54, 57). Este estudo demonstrou que o grupo de doentes com DMI avançada (exsudativa e seca) e suplementado em zinco juntamente com os restantes oxidantes, leva a uma redução de risco de 27% ( $p=0,008$ ), *versus* o grupo suplementado com placebo. Por outro lado, constatou-se que este grupo apresentou um aumento do nº de hospitalizações por infecções urinárias e nefrolitíase derivado desta suplementação (58).

Em vários estudos prospectivos de cohort, o zinco apresenta resultados mistos:

- Numa meta-análise de 4 estudos quando se relaciona a ingestão deste mineral e a DMI precoce foram encontrados dois estudos que se relacionam de forma positiva, um de forma nula e outro de forma negativa (um odds ratio de 0,91 com um intervalo de confiança de 0,74 a 1,11) (59);

- Num estudo de cohort posterior foi encontrada, no decil mais elevado de ingestão de zinco, uma diminuição de risco de 44% de desenvolver a DMI (60).

#### **1.1.3.5.2 A Luteína e a Zeoxantina**

Desde os anos 80 que foram identificados os principais pigmentos xantófilos do olho: a luteína (L) e a zeoxantina (ZX), e a mesozeoxantina em menor proporção. Estas vitaminas são de origem puramente alimentar, apesar da mesozeoxantina ser um isómero derivado da luteína.

A actividade anti-oxidante e protectora da L e da ZX face ao stress oxidativo foi estudada a partir dos anos 90. Esta actividade anti-

oxidante pode traduzir-se pela relativa preservação da zona foveal e não formação de drusas no estado precoce da DMI (61,62).

Em termos fisiológicos, a origem do stress oxidativo e da formação de radicais livres oculares, provem:

- Da maior exposição á luz azul (que é 10 a 100 vezes maior que a pele, tendo em conta a focalização da luz na mácula a partir da córnea e do cristalino);

- De uma taxa elevada de oxigénio ocular;

- De uma elevada densidade membranar de ácidos gordos poliinsaturados.

- Do aumento de concentração de lipofuscina ao longo da idade (63-68).

Um dos factores nutricionais envolvidos no desenvolvimento da DMI é a não ingestão de L e ZX (69, 70). A ingestão combinada de mais de 6 mg destes carotenóides diminui o risco de DMI (69).

Em Portugal a ingestão média destes nutrientes é desconhecida, mas nos EUA sabe-se que varia entre 1-3mg (69). Sabe-se que a ingestão de L e ZX aumenta a sua concentração plasmática e macular em pessoas sem DMI (70-79), no entanto, a densidade macular destes carotenóides não aumenta da mesma forma em todos os indivíduos quando eles são ingeridos sob a forma de suplementos (80,81). Poderá haver algum mecanismo ao nível do olho que diminua ou impeça a entrada da L e da ZX em certos indivíduos. Sabe-se que o principal transportador de carotenos é a lipoproteína LDL e o transportador de L e ZX é a lipoproteína HDL (82).

O transporte de carotenoides nos doentes com DMI não tem sido muito estudado, no entanto, um estudo recente mostrou que a distribuição dos carotenoides não variava significativamente entre doentes com DMIex e os controlos (82).

### **1.1.3.5.3 Ómega 3**

Os ácidos gordos da família dos W-3 dividem-se principalmente em ácido eicosopentanóico (EPA) e ácido docosahexanóico (DHA). Os principais benefícios reconhecidos destes ácidos gordos é ao nível das patologias cardiovasculares e neurocognitivas (83-85), mas também nas patologias inflamatórias (83-85) Os EPA e os DHA entram em competição com o ácido araquidónico e modulam desta maneira a produção de eicosanóides. Estes ácidos gordos diminuem assim a síntese de prostanglandinas proinflamatórias (86) e por sua vez diminuem as lesões inflamatórias sistémicas. Os W-3 interferem a nível das membranas celulares, onde podem alterar a sua composição lipídica, a sua permeabilidade, a distribuição de receptores e por sua vez os mecanismos de transdução intracelular. Por fim, os w-3 e seus derivados modulam a produção de óxido nítrico pelos macrófagos (85).

Num estudo de 1989, Bazan e colaboradores (87) referiam já a existência de uma associação entre ácidos gordos e patologia ocular. Os ácidos gordos existem em grandes quantidades nos segmentos externos da retina e a sua deficiência pode desencadear DMI. Estes autores também apontavam para o facto dos w-3 diminuírem a inflamação ocular, a concentração dos radicais livres de oxigénio e as lesões da retina relacionadas com a idade. Por fim, estes autores já apontavam para que o stress oxidativo fosse a maior causa de desenvolvimento da doença da DMI (88-90).

Em estudos epidemiológicos, alguns trabalhos encontraram uma relação inversa entre a ingestão de w-3 e de peixe e risco de DMI, mas de forma pouco consistente (92-94). Sabe-se, no entanto, que os Japoneses foram grandes consumidores de peixe no passado e apresentavam uma menor frequência de DMI e que as DMIex eram muitas vezes sem drusas (94,95). Actualmente, dado o menor consumo de peixe a frequência de DMI tem vindo a aumentar.

## **1.2 SÍNDROME METABÓLICA**

### **1.2.1 A DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA**

Não existe uma definição universal da síndrome metabólica (SM) pois esta varia de instituição para instituição (NCEP ATP III (2005 revision); WHO (1998); EGIR (1999); IDF (2005). Em todas estas instituições, as definições aparecem na sequência da existência de vários factores de risco cardiovascular e de Diabetes Mellitus: insulino-resistência, obesidade, dislipidemia aterogénica e hipertensão.

Existem ainda outros factores de risco cardiovasculares que não estão contemplados no conceito: a idade, a história familiar de doença prematura coronária, o estado hormonal pós-menopausa e tabagismo.

Alguns destes factores de risco são também agentes envolvidos na etiologia na DMI e daí o interesse de se realizar este estudo.

A classificação de síndrome metabólico que se utilizou neste trabalho é a da IDF (2005) (96). Esta definição tem em conta os factores que se puderam correlacionar com a DMI exsudativa e que serão desenvolvidos mais á frente.

### **1.2.2 SÍNDROME METABÓLICO E DMI**

#### **1.2.2.1 A hiperglicemia**

A degeneração da vascularização retinal é uma complicação bem conhecida da diabetes mellitus (DM), no entanto, nem sempre a DMI foi relacionada com a DM em estudos epidemiológicos (101-104). Existem porém estudos que apontam para a existência desta relação (97-100). É sabido que a utilização de planos alimentares com baixo índice glicémico diminui o risco de DMI (105), e que se adicionarmos a este plano a suplementação proposta pelo estudo AREDS (anti-oxidante e zinco) o risco diminui mais (106).

Por outro lado, sabe-se que existem produtos de glicação nas drusas, mas não se sabe dizer se são a causa ou consequência das alterações degenerativas da DMI.

#### **1.2.2.2 A hipertensão arterial sistémica**

Alguns estudos sugerem que a hipertensão arterial sistémica poderá constituir um factor de risco acrescido para o desenvolvimento da DMI. Isto deve-se ao facto da hipertensão levar a alterações vasculares a nível da circulação coroidal:

- O estudo de AREDS (107) encontrou uma associação entre a hipertensão arterial sistémica e a DMI. Inclusivamente, o risco da DMI se desenvolver em situação de hipertensão grave, era o dobro (107,108) quando comparados com indivíduos sem hipertensão. Também foi encontrada uma associação positiva em estudos transversais (109,110) e prospectivos (111,112), mas nem todos os estudos conseguiram demonstrar uma associação consistente. No estudo de Beaver Dam Eye Study (113) o aumento da pressão sanguínea sistólica não se relacionou com a prevalência da DMI, no entanto, relacionou-se com o risco de DMI nos 10 anos seguintes (111). Outro estudo realizado na Austrália, "the Blue Mountains study" (114) associou o estreitamento arteriolar, um marcador da hipertensão na retinopatia, com a incidência de alguns sinais da DMI.

Por outro lado, estudos observacionais não demonstraram, de forma conclusiva, a associação entre a redução da pressão sanguínea e a prevenção do DMI (115).

#### **1.2.2.3 A GORDURA VISCERAL**

O perímetro da cintura traduz a dimensão da obesidade visceral e está claramente relacionado com a resistência à insulina. Os mecanismos envolvidos nesta relação estão dependentes dos efeitos das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo (TA) (116).

O tecido adiposo é composto por uma ampla variedade de células, sendo os adipócitos os mais abundantes. Os restantes tipos celulares presentes neste tecido constituem a fracção estromovascular (FEV) (117). Esta fracção inclui fibroblastos, pré-adipócitos, constituintes vasculares e macrófagos (118), sendo que estes últimos representam cerca de 10% do seu total (117). No FEV são, ainda, produzidos factores que contribuem para a adesão celular e para a remodelação da matriz extracelular (metaloproteínases e VCAM-1) e algumas citocinas (CCL19 e IL12A) (119). Os adipócitos possuem propriedades inflamatórias intrínsecas significativas, sendo igualmente sensíveis a agentes infecciosos e a sinais inflamatórios mediados por citocinas. Expressam receptores que lhes permitem detectar a presença de patógenos e de mediadores inflamatórios. De facto, os adipócitos reagem a diversos mediadores inflamatórios – IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-11, IFN- $\gamma$  e componentes da parede celular de fungos (118). Quando os adipócitos são estimulados por esses mediadores, são activados inúmeros sinais de transdução da cascata inflamatória que induzem a expressão e secreção de diversas proteínas de fase aguda e mediadores da inflamação, incluindo o TNF- $\alpha$  (factor de necrose tumoral  $\alpha$ ), o PAI-1 (inibidor do activador do plasminogénio tipo 1), a IL-1 $\beta$ , a IL-6, a IL-8, a IL-10 e a IL-15, o LIF (factor inibidor de leucemia), a hepatopoetina (factor de crescimento dos hepatócitos), o SAA3 (amilóide sérico A3), o MIF (factor inibidor dos macrófagos), a haptoglobina, os factores B e C3 do complemento, a prostaglandina E2, o TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor*), a MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) (118), a adipina (factor do complemento D)(118), o VEGF (factor de crescimento do endotélio vascular)(120), a apelina e a visfatina (121), a iNOS2 (*Sintase indutível do óxido nítrico*)(122), o DIF (factor de diferenciação monócito-macrófago)(122) a leptina, a adiponectina e a resistina(118).

Recentemente, alguns estudos sugeriram um papel importante para a infecção por *Chlamydia pneumoniae* na DMI. Foi detectado nos

pacientes com DMI um aumento de anticorpos *C. pneumoniae* e um risco aumentado de progressão da DMI nestes doentes (123). Foi ainda descoberto *C. pneumoniae* nas membranas neovasculares da DMI (124).

As proteínas de fase aguda e os mediadores da inflamação (actualmente mais de 50) produzidos a nível do TA são geralmente denominadas adipocinas. O conjunto de adipocinas (*adipocinoma*) e outras secreções lipídicas constitui o *secretoma* dos adipócitos (119). As adipocinas estão igualmente envolvidas em vários processos fisiológicos como o metabolismo lipídico, a regulação da pressão sanguínea e a angiogénese, a principal alteração da DMI exsudativa (119). O aumento do TA na obesidade contribui directamente para um aumento da inflamação sistémica (118).

As primeiras observações deste facto datam de 1985 quando foi estabelecida uma relação entre o IMC e o número de leucócitos circulantes (118). Desde então, vários estudos têm estabelecido uma relação entre o aumento do IMC e o nível de determinadas proteínas inflamatórias (118). A expressão, produção e libertação de citocinas – principalmente, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, PAI-1, haptoglobina e leptina, encontram-se aumentadas em indivíduos obesos. Algumas excepções são a adiponectina e a IL-10 (125) cuja produção e níveis circulantes se encontram diminuídos em indivíduos obesos. A IL-10 aumenta a sua expressão após perda de peso e inibe a formação de citocinas pró-inflamatórias – IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , por parte dos macrófagos (119). Apesar de muitas destas actividades estarem restrictas a efeitos autócrinos e parácrinos, algumas citocinas secretadas por adipócitos e macrófagos residentes no TA têm uma contribuição sistémica relevante (118).

A inflamação sistémica observada na obesidade não se deve unicamente ao TA, mas também a outro órgão importante como o fígado, que liberta proteínas de fase aguda como a proteína C-reativa (PCR) que é segregada em resposta à libertação de IL-6 pelo TA (118).



A PCR apresenta-se também como um factor independente de alterações cardiovasculares, de enfarte de miocárdio e de desenvolvimento de doença arterial periférica (119).

Põem-se como hipótese que a PCR tenha um papel activo no desenvolvimento da aterosclerose (119-122) e por sua vez na DMI (126,127): a aterosclerose vai diminuir o fluxo sanguíneo na zona coroidal e levar directamente ou indirectamente á alteração da função da EPR.

Em 2 estudos transversais (128,129) foi encontrada uma associação entre a PCR e a DMI. Porém, outros estudos não revelaram a existência desta associação (130,131), provavelmente por envolverem um número reduzido de doentes pois, num outro estudo longitudinal com mais casos esta relação foi encontrada em indivíduos com mais de 1,73 mg/dl de PCR (132).

A hipóxia pode ser também um factor crítico no aparecimento do estado inflamatório associado à obesidade. Uma vez que o TA é pouco vascularizado e a proporção do fluxo se encontrar ainda mais diminuída em indivíduos obesos, alguns adipócitos poderão estar afastados dos vasos tornando-se hipóxicos (133) e podendo mesmo necrosar (126).

Alguns autores têm sugerido que a hipoxia estimula a libertação de citocinas inflamatórias, quimiocinas e factores angiogénicos (VEGF) de forma a aumentar o fluxo sanguíneo e estimular a vascularização (133). O factor de transcrição HIF-1 (*Hipoxia-inducible factor-1*) desempenha um papel fundamental na transdução da resposta metabólica à hipoxia. O HIF-1 é activado nos estados de hipoxia pela estimulação da expressão da subunidade  $\alpha$ , formando um factor de transcrição activado (133). A hipóxia é ainda conhecida por atrair e reter macrófagos, particularmente em tumores e no processo aterosclerótico (125).

Outra molécula relacionada com a hipóxia tecidual, a hepcidina (regulador chave da homeostasia do ferro) também está aumentada em

situações de inflamação. A produção de hepcidina é regulada por três mecanismos: homeostasia do ferro, hipóxia e estímulos inflamatórios.

O aumento de expressão de hepcidina hepática nas doenças inflamatórias, devido ao aumento da libertação de IL-6, provoca hipoferremia. Isto deve-se á diminuição de absorção de ferro no duodeno e ao aumento da sequestração de ferro pelos macrófagos.

Foi também observada uma correlação entre os níveis de hepcidina e o IMC, que condiciona o aumento da hipóxia e consequente diminuição da oxigenação tecidual em indivíduos obesos.

Para além disto, as adipocinas, os ácidos gordos libertados pelo tecido adiposo e lípidos bioactivos intermédios activam juntos a via PI3K-Akt e aumentam o stress oxidativo (116).

A homeostasia do ferro parece estar alterada na DMI: foi encontrado um excesso de ferro na membrana de Bruch e no EPR (134), incluindo nas drusas em autópsias a indivíduos com antecedentes de DMI,. Esta acumulação de ferro pode ser uma consequência da DMI, no entanto, existem evidências que sugerem o contrário, o excesso de ferro pode contribuir para a patogénese da DMI: (1) Ratos com excesso de ferro na EPR, mas com deficiência de ceruloplasmina e de exportadores de ferro, e excesso de hepcidina desenvolvem uma degeneração da retina com características similares á DMI – depósitos no epitélio pigmentado da retina e neovascularização subretinal (135); (2) Doentes com excesso de ferro na retina e com a doença hereditária de aceruloplasminemia apresentam drusas similares ás existentes na DMI. (3) A síntese da proteína transferrina está desregulada a nível do RNAm em doentes com DMI comparada com os controlos (136);(4) O ferro está implicado na patogénese do Alzheimer (137) e em doenças cardiovasculares (138). Ambas as doenças, estão relacionadas epidimiologicamente com a DMI.

O mecanismo de associação que envolve o ferro e a DMI poderá ser o da inflamação e da hormona de regulação - a hepcidina. O ferro pode por si só incitar a inflamação e causar stress oxidativo e lesões

celulares devido á activação da cascada do complemento (139). Embora o ferro possa não ser o aspecto causal mais directo poderá, no entanto, contribuir para a progressão da doença.

A relação entre a obesidade e a DMI foi encontrada em vários estudos: - Uns estudos encontraram associação entre a DMI e o excesso de peso (145,146);

- Outros estudos encontraram esta associação só no género feminino (147);

- Outros autores encontraram a mesma relação e também uma melhor relação estatística entre a razão cintura-anca (RCA) e a DMI (146,147) do que entre o IMC e a DMI. A RCA aparece também como um melhor preditor de diabetes e doenças cardiovasculares do que o IMC (149).

Num estudo de coorte outros autores verificaram que diminuindo a relação de cintura-anca em 3% numa população sem DMI, esta tem uma menor probabilidade de vir a ter DMI (odds ratio num intervalo de confiança de 95%, 0,52-0,97). No caso de indivíduos obesos, esta redução da relação cintura-anca confere ainda uma menor probabilidade de vir a ter DMI (59%,odds ratio de 0.41 num intervalo de confiança de 95%, 0,20-0,82) de DMI (150). Outros estudos não encontraram a mesma relação (144,147).

#### **1.2.2.4 A Dislipidemia**

Uma concentração elevada de colesterol total, de colesterol LDL e de partículas ricas em triglicéridos (VLDL e VLDL remanescentes) está associada a um aumento de risco cardiovascular, tal como um aumento de colesterol HDL está associado a uma diminuição do mesmo risco (151,152,153). Para além disso, a razão de concentrações de Apolipoproteína A-I (essencialmente a única apolipoproteína do colesterol HDL) e de Apolipoproteína B (a maior apolipoproteína do colesterol LDL), podem ser melhores preditores do risco cardiovascular

do que as lipoproteínas dos colesterol HDL e colesterol LDL (153,154,155,156,157).

Uma diminuição da Apolipoproteína AI (e das HDL) reflecte o desenvolvimento rápido de aterosclerose e as alterações no metabolismo da APOLIPOPROTEÍNA B são de grande importância no processo de deposição de colesterol (existem nas partículas VLDL, IDL e colesterol LDL).

Um aumento de produção da proteína aterogénica - APOLIPOPROTEÍNA B - acompanha um aumento de produção de colesterol (158) e acelera o processo de desenvolvimento de aterosclerose. Para além disso, a APOLIPOPROTEÍNA B é uma das partes da lipoproteína (a), tal como a proteína designada apoproteína (a) (159).

A lipo (a) aparece nas placas aterogénicas e os seus níveis nessas placas correlacionam-se com as concentrações plasmáticas (158,159). Existem evidências suficientes de que a lipoproteína (a) se correlaciona com doenças vasculares (160), no entanto, existem poucos estudos que a relacionam com a DMI, os que existem relacionam a lipoproteína (a) de forma negativa com a DMI (161, 162).

Vários autores encontraram resultados discrepantes quanto às alterações lipídicas e à sua relação com a DMI. Belda Sanchis et al. (163), num grupo de 25 pacientes com DMI encontrou um aumento significativo de A Apolipoproteína B, Colesterol total, Triglicéridos, e colesterol LDL.

Ikeda et al. [164], numa população com DMI ex encontrou uma diminuição dos níveis séricos de colesterol HDL e um aumento dos níveis séricos de colesterol total e triglicéridos embora estas alterações não fossem significativamente diferentes quando comparadas com a população saudável. Estes autores também não encontraram uma diferença significativa entre a Apolipoproteína A I e Apolipoproteína B entre os dois grupos.

O Estudo The Eye Disease Case-Control Study [165) encontrou uma relação positiva entre os TGC e o desenvolvimento de DMIex.

Hyman et al. [166] encontrou uma associação positiva entre a DMI ex e um aumento de ingestão de colesterol total e de colesterol HDL sérico, no entanto, não foi encontrada uma relação entre o colesterol total, triglicéridos e colesterol LDL.

Vingerling et al. [167] encontraram uma relação entre a aterosclerose e a degeneração macular pela presença de placas na artéria carótida.

Alguns dados do National Health and Nutrition Examination Survey demonstram que pessoas com antecedentes de doença vascular tem uma maior prevalência de DMI (168) o que leva a crer que provavelmente estas alterações poderão afectar a vascularização dos vasos coroidais, mas por mecanismos ainda desconhecidos (169).

#### **1.2.2.5 O tabagismo**

Fumar é um dos poucos factores modificáveis (29) e está associado com a DMI através de vários mecanismos fumar: leva a alterações imunitárias (170); reduz os níveis de antioxidantes circulantes (171); diminui a percentagem de luteína no olho (172); aumenta as lesões oxidativas da retina, levando á formação de depósitos no EPR e na membrana de Bruch, com estreitamento desta (173) e redução do pigmento macular (172); pode conduzir á redução de fluxo sanguíneo (179) e potenciar a actividade de angiogénese no olho (180). A nicotina leva a uma redução do fluxo de sangue coroidal (174,175) e no rato leva a um aumento do tamanho e da gravidade da neovascularização coroidal (176); a mesma reduz os níveis de CFH no plasma (177) e conduz, juntamente com a cotinina, á activação de mediadores inflamatórios (activação da fosfolipase A2 retinal e subsequente formação de ácido araquidónico - um precursor de prostaglandinas e leucotrienos) (178) e potencia o mecanismo de inflamação.

Evidências do campo da oncologia, demonstraram que ratos expostos ao fumo do tabaco têm um aumento dos níveis plasmáticos do VEGF (181). Sabendo que o VEGF (182,183,184) é uma substância chave na fisiopatologia da DMIex, é plausível pensar que isto possa ocorrer no ser humano.

Existem poucos dados epidemiológicos em relação a uma possível associação entre a exposição ao fumo do tabaco e a DMI. Os estudos que existem não são conclusivos e os conceitos e amostras de fumador passivo que utilizam também variam (179, 185, 186).

Estudos como Beaver Dam Eye, Rotterdam e Blue Mountains Eye Study, com 14 752 participantes revelaram um aumento de risco em média três vezes superior em qualquer tipo de DMI em fumadores activos. Este valor foi superior na DMIex (OR 4,55; valores entre 2,74 e 7,54) comparado com DMI atrófica (OR 2,56; valores entre 1,26 a 5,2). Num artigo de revisão recente de 17 estudos, (186) realizado por Thornton et al. encontrou-se uma associação estatisticamente significativa (76%) entre fumar e qualquer tipo de DMI. Para além disso, o facto de fumar foi associado a uma maior taxa de recidivas de neovascularização subretinal após terem sido tratados com fotocoagulação com laser de árgon (187).

## **2. OBJECTIVOS:**

Este trabalho teve como principais objectivos:

- Procurar a existência de associações entre a Síndrome Metabólica e DMI exsudativa.
- Procurar a existência de associações entre a composição corporal e parâmetros bioquímicos e a DMIex.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 A AMOSTRA**

Foi realizado um estudo de caso controlo com doentes com DMI. A amostra foi uma amostra de conveniência de 126 indivíduos reencaminhados da Consulta de Oftalmologia do Hospital de S. João EPE entre o dia 26 de Outubro de 2009 e 23 de Fevereiro de 2010, durante 10 sessões de recolha.

Deste conjunto de indivíduos, o grupo DMI foi seleccionado no Hospital de Dia do referido Serviço. Estes indivíduos estavam em preparação para a aplicação intra-vítrea do tratamento da DMI com Ranibizumab, um anti-VEGF (120) no serviço de Oftalmologia do Hospital de São João do Porto.

##### **3.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Os critérios de inclusão foram:

- Ter Degenerescência Macular da Idade na forma exsudativa.
- Ter uma idade superior a 50 anos.
- Ter neovascularização coroideia justafoveal ou sub-foveal.
- Doentes que assinem o consentimento informado para aplicação do inquérito e medições antropométricas.

##### **3.1.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Os critérios de exclusão foram:

- Indivíduos com neovascularização coroideia, como resultado de outras patologias para além da DMIex, incluindo miopia patológica, síndrome de histoplasmose ocular, estriasangioides, ruptura coroideia, coroidite multifocal e outras doenças cório-retinianas inflamatórias.

- Indivíduos com vasculopatias retinianas, incluindo retinopatia diabética grave, oclusões da veia central da retina e outras.
- Indivíduos com tratamento por laser sub-foveal ou justa-foveal anterior.
- Indivíduos com doenças concomitantes no olho em estudo tais como uveíte, rasgaduras do epitélio pigmentado da retina, corio-retinopatia serosa central e Infecção ocular aguda ou periocular.
- Indivíduos com glaucoma avançado ou com pressão intra-ocular de 22 mmHg no olho a tratar, apesar de haver tratamento adequado ou medicação.
- Mulheres pré-menopausicas que não utilizam adequada contracepção

### **3.2 METODOLOGIA**

Os doentes foram convidados a participar neste estudo tendo sido explicado o objectivo do estudo, os procedimentos a que iriam ser sujeitos e foi feito um pedido de consentimento informado dos mesmos (anexo1).

Nesta consulta foi aplicado um inquérito com os seguintes parâmetros: género; idade; estado civil (solteiro (a), casado(a), viúvo (a), divorciado (a)); a escolaridade (entre 0 a 3 anos de anos de escolaridade, 4 anos de escolaridade, 5 a 9 anos de escolaridade, 10 a 12 anos de escolaridade e escolaridade superior); qual a profissão actual e a anterior (classificado em colarinho azul; colarinho branco e sem profissão- domésticas); ser fumador actual ou anterior; medicação e suplementos multivitaminicos utilizados.

Após a aplicação do inquérito foram realizadas medições antropométricas (medição de bioimpedância eléctrica; altura, peso e medição do perímetro da cintura e da anca) e no final entregue uma requisição para realização análises bioquímicas no Serviço de Química Clínica aos restantes doentes que não lhes foi possível tirar amostras de sangue. Tendo em conta as limitações do serviço só foi possível colher amostras de sangue a seis indivíduos por sessão e por isso dos 126



indivíduos envolvidos no estudo, apenas 81 têm resultados analíticos. Destes, 60 pertencem ao grupo caso, doentes com DMI, e 21 ao grupo controlo. Este grupo controlo é constituído por indivíduos sem DMI, que frequentam o serviço de Oftalmologia para tratamento de catarata.

### **3.2.1 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS**

As medições antropométricas foram realizadas com roupa leve e sem calçado.

O peso, em Kg, foi obtido com uma balança digital calibrada (Tanita BWB -800) com uma aproximação de 0,1Kg.

A altura, em metros, foi obtida com um estadiómetro (ADE Germany weee reg nº de 56618903 cm/nch) com uma precisão de 0,5 cm e estando os doentes de pé, encostados á parede, com o peso distribuído uniformemente por ambos os pés, descalços, com o corpo erecto, ombros relaxados, pés juntos, joelhos estendidos; calcanhares, nádegas, costas e parte posterior da cabeça em contacto com a parede. A cabeça estava segura firmemente e orientada segundo o plano aurículo – orbital, vulgo plano de Frankfurt (188).

A partir do peso e da altura foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), dividindo o peso pela altura ao quadrado [IMC = peso (kg) / [ altura (m)<sup>2</sup>]. Os pontos de corte usados foram os aconselhados pela Organização Mundial de Saúde: um IMC abaixo de 18,4 é considerado magreza; entre 18,5 e 24,9 é sinónimo de normoponderidade;. valores de IMC entre 25 e 29,9 revelam um excesso ponderal e valores acima de 30 configuram um diagnóstico de obesidade (189).

O perímetro da cintura e da anca foi medido com pouca roupa de forma a assegurar que a fita métrica estava bem posicionada. Durante a medição pedia-se que os indivíduos permanecessem com o abdómen relaxado, braços estendidos, e com o seu peso equitativamente distribuído por ambos os pés (190).

O perímetro da cintura foi medido após localizado o rebordo inferior das costelas e feita a palpação da crista ilíaca na linha média axilar. Uma fita métrica foi então aplicada, horizontalmente, na linha média destes dois pontos e, segura firmemente à volta do abdómen, na linha do umbigo (190).

No que diz respeito ao perímetro da anca este foi medido posicionando a fita métrica na máxima circunferência, passando pelo ápice das nádegas, com a fita num plano horizontal, tocando a pele mas não a pressionando demasiado (190).

A relação entre o perímetro da cintura (PC) e o da anca (PA) é um método simples para descrever a distribuição do tecido adiposo subcutâneo e intra-abdominal, ajudando-nos a distinguir, por exemplo, entre uma obesidade andróide e uma obesidade ginóide.

A relação entre estes dois parâmetros pode dar-nos uma indicação clara quanto ao risco de desenvolvimento de patologias associadas ao padrão de deposição adiposa. Assim, para os homens é considerado um valor de risco um rácio  $PC / PA \geq 1,0$ . Para as mulheres esse valor é  $\geq 0,8$ .(191, 192).

A medição da composição corporal foi realizado com um aparelho de bioimpedância eléctrica tetrapolar da marca Akern-RjL system (Mod. BIA 101/S), com frequência de 50 kHz, que permitiu fornecer a resistência (oposição da massa corporal extracelular) e a reactância dos doentes. Foram colocados os eléctrodos em 4 pontos: no dorso do punho, no dorso da mão, na zona anterior do tornozelo e no dorso do pé a uma distância de pelo menos de 5cm entre eléctrodos (199). A partir destes dados foi calculado: o ângulo de fase, a razão  $Na^+/K^+$ , o metabolismo basal (Kcal), a massa gorda (Kg e %), a massa magra (kg e %), a massa celular (kg e %), a massa muscular (kg e %), a água corporal (kg e %), a água extracelular (kg e %), a água intracelular (kg e %) (Programa Bodygram 1.2 – Análise da composição corporal da Akern). Os pontos de corte usados são os aconselhados pelo programa para idades de 50 a 70 anos.

### **3.2.2 ANÁLISES BIOQUÍMICAS**

Os parâmetros analisados bioquimicamente foram: a glicose plasmática (mg/dl); a hemoglobina glicosada (HbA1ac) (%); o colesterol total (g/dl); os triglicerídeos (mg/dl); o colesterol HDL sérico (mg/dl); o colesterol LDL sérico (g/dl); a apolipoproteína A1 (mg/dl); a apolipoproteína B (mg/dl); a lipoproteína (a) (mg/dl); a PCR (mg/dl); as proteínas totais (g/dl); a albumina (g/dl); a ureia (g/dl); a creatinina (mg/dl); o sódio (mEq/L), o potássio(mEq/L) e o cloreto (mEq/L).

O colesterol total foi determinado por método enzimático; a glicose plasmática e o colesterol HDL por método cromagénio enzimático; o colesterol LDL e triglicerídeos por método de ensaio de cor enzimático; a PCR, a lipoproteína (a), as proteínas totais e a albumina por método de electroforese de proteínas séricas; ureia e creatinina por método colorimétrico; a Apolipoproteína A1 e B por ensaio imuno-turbidimétrico; o sódio, o potássio e os cloretos por método de eléctrodos.

As referências dos pontos de corte dos valores usados são os mesmos usados pelo Hospital de São João EPE, excepto os valores de glicose plasmática, triglicerídeos e colesterol HDL sérico. Estes valores foram classificados segundo o critério de síndrome metabólico usado pela IDF (2005) (96).

Os pontos de corte da IDF são: - O perímetro da cintura (factor de medição obrigatória) de 80cm para o género feminino e 94cm para o género masculino); 150mg/dl para os triglicerídeos (parâmetro alterado quando o valor é superior ou existe tratamento específico desta alteração); 100mg/dl para a glicose plasmática (parâmetro alterado quando o valor é superior ou existe diagnóstico prévio da Diabetes tipo 2); 40 mg/dl para o género masculino e 50mg/dl no género feminino de colesterol HDL (parâmetro alterado quando o valor é inferior ou existe tratamento específico desta alteração); e hipertensão arterial sistólica de 130 mm Hg e/ou 85 mm Hg (parâmetro alterado quando o valor é superior a estes valores ou existe tratamento específico desta

alteração) Não foi realizada nenhuma medição de hipertensão arterial e foi admitido como parâmetro alterado quando existia um histórico de hipertensão arterial medicamentoso.

A Síndrome Metabólica fica estabelecida quando o perímetro da cintura é superior aos pontos de corte e existem mais dois dos parâmetros descritos alterados (96).

### **3.2.3 CONSULTA DE NEOVASCULARIZAÇÃO COROIDEIA**

Em termos oftalmológicos, na primeira consulta é feita a medição da acuidade visual a 2 m com cartas do *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) (193), por técnicos de ortóptica treinados e certificados. Seguidamente procede-se à dilatação pupilar farmacológica e à realização de Tomografia Óptica de Coerência (OCT) – utilizando Zeiss Stratus 3000, OCT 3 - realizando *scan* radial e estudo do território retiniano entre as arcadas vasculares, efectuando varrimento com uma linha de 7 mm. Utiliza-se o protocolo de análise *retinal map* para estudo quantitativo e os *scans* radiais para estudo morfológico.

Seguidamente o doente é observado pelo médico oftalmologista procedendo-se à colheita cuidadosa de toda a história clínica, com data de início de sintomas, doenças concomitantes, medicação habitual, avaliação de factores de risco trombo-embólico sistémico e história pessoal ou familiar de descolamento da retina. Segue-se a realização de angiografia fluoresceínica com ampliação de 35° para completa caracterização das lesões. Nas lesões ocultas sem componente clássico ou lesões suspeitas de vasculopatia polipóide é realizada angiografia com verde de indocianina (ICG).

Após caracterização completa das lesões, medição, determinação da percentagem relativa dos vários componentes lesionais (membrana neovascular, sangue, pigmento, atrofia, fibrose) para classificação angiográfica de acordo com os critérios do estudo TAP (*Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy*) (194) e ponderação do risco ocular e sistémico de cada doente, são propostas

aos doentes as opções terapêuticas com melhor benefício/risco para cada caso.

Após decisão terapêutica são assinados consentimentos informados para aplicação do ranibizumab no bloco operatório (anexo2). As injeções intra-vítreas são realizadas no bloco operatório, com profilaxia antibiótica tópica, através da aplicação de colírio de ofloxacina 4 vezes ao dia, durante os três dias anteriores. No dia do tratamento são seguidas as recomendações internacionais de minimização do risco de endoftalmite (195). No pós-operatório mantém-se antibioterapia tópica com ofloxacina durante 1 semana.

Entre o 2º e o 5º dia de pós-operatório é feito um telefonema ao doente, por um elemento da equipa de enfermagem, obedecendo a perguntas pré-definidas (Figura 1 em anexo), para pesquisar sinais e sintomas suspeitos e aconselhar imediato ao serviço da urgência nos casos suspeitos.

As reavaliações pós-tratamento são realizadas na terceira semana, incluindo AV com *score* de ETDRS, OCT, retinografias e consulta. Nos exames de OCT de reavaliação utiliza-se a mesma metodologia no estudo morfológico e no estudo quantitativo usa-se o protocolo de análise com diferenciais de espessura entre exames. A necessidade de retratamento é determinada de acordo com o protocolo do estudo PrONTO (196) modificado: os critérios de retratamento baseados na AV e OCT são aplicados logo após o primeiro mês não havendo diferenciação entre fase de indução e de manutenção. Trimestralmente, no caso de aparecimento de alterações de novo na fundoscopia ou de perda visual inexplicada é repetida a angiografia fluoresceínica.

O diagnóstico de DMIex obedece aos critérios clínicos e angiográficos estabelecidos internacionalmente (42).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 ANÁLISE DESCRITIVA**

Os dados foram analisados no programa informático SPSS para Windows (versão 16.0) <sup>®</sup>.

Para a análise estatística foram calculadas as frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas, médias e desvios padrão para as variáveis contínuas. Verificou-se, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov que as variáveis contínuas seguiam uma distribuição que não era significativamente diferente da Normal.

De seguida, foram calculados testes t de student para achar a diferença das médias das variáveis contínuas entre amostras independentes e calculados testes de qui-quadrado para avaliar a independência entre variáveis categóricas. Por fim, foram feitas regressões logísticas pelo método passo-a-passo retrospectivo, usando como critério a razão de verosimilhança (backward stepwise - likelihood ratio).

Considerou-se um nível de significância de 0.05.

### **4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS FACTORES SÓCIO-DEMOGRÁFICOS**

Para análise estatística assumiu-se 81 (64,2%) dos 126 indivíduos da amostra total por falta de análises bioquímicas dos restantes 45 (35,8%). Dos 81 indivíduos, 21 pertencem ao grupo controlo e 60 ao grupo de DMIex.

Dos 81 indivíduos (69,1%), 56 eram do género feminino e 25 (30,9%) do género masculino. Não existem diferenças significativas de distribuição do género entre os dois grupos.

Os 81 indivíduos apresentavam uma média de idades de 75 anos (com uma idade mínima de 52,3 e máxima de 91,6 e um desvio padrão (DP) de 8,677), não existindo uma diferença significativa entre o género masculino (73,8 anos) e feminino (76,1 anos) e nem entre o grupo com DMI e o grupo controlo.

Quanto ao estado civil, 49 (60,5) indivíduos eram casados e 32 não casados (39,5%). Considerou-se para análise estatística, os indivíduos que não eram casados (os viúvos, os solteiros e os divorciados). Não existiu uma diferença significativa entre os dois grupos.

Quanto á escolaridade: 23 (28,4%) indivíduos tinham entre zero e 3 anos de escolaridade; 39 (48,1%) indivíduos tinham 4 anos de anos de escolaridade; 3 (3,7%) indivíduos tinham entre 5 a 9 anos de escolaridade, 8 (9,9%) indivíduos tinham entre 10 a 12 anos de escolaridade e 8 (9,9%) indivíduos tinham escolaridade superior). Não existem diferenças significativas entre os 2 grupos ( $P=0,74$ ).

Quanto á profissão anterior: 12 (14,8%) indivíduos eram "colarinho branco", 59 (72,8%) indivíduos eram "colarinho azul" e 10 (12,3%) indivíduos não tinham profissão (eram domésticas). Não existem diferenças significativas entre os dois grupos ( $P\geq 0,05$ ).

Quanto ao tabagismo, 64 (79%) indivíduos diz que não fuma e nunca fumou e 17 (21 %) indivíduos diz que fuma ou já fumou. Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $P=0,213$ ). Do grupo dos que fuma somente 1 (1,8%) é do género feminino e pertence ao grupo da DMI e 16 (64%) restantes são do género masculino. Existem diferenças significativas entre o género masculino e o feminino ( $p<0,05$ ).

Por fim, foram feitas regressões logísticas em relação ás variável estudadas e foi encontrado um resultado estatisticamente significativo para quem fuma ( $P=0,45$ ) com um risco de 18,6 vezes maior de vir a ter DMIex.

### 4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS FACTORES DA SÍNDROME METABÓLICA

A percentagem da amostra com a síndrome metabólica foi de 56,5% (39 indivíduos). Verificou-se uma maior prevalência da síndrome metabólica no género feminino (64,1%) do que no género masculino (35,9%).

Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre frequência da síndrome metabólica no grupo da DMIex em relação ao grupo controlo ( $p=0,78$ ) e nem entre o género masculino e feminino ( $p=0,79$ ).

Os valores da média, desvios padrão e da existência de diferenças significativas relativos ao perímetro da cintura, glicose plasmática, triglicerídeos e colesterol HDL dos indivíduos com a doença DMI em relação aos indivíduos do grupo controlo estão representados na tabela 1.

Tabela 1

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
Perímetro da cintura	(cm)	DMI	95,26	7,90	0,74
		Controlo	95,98	9,88	
Glicose plasmática	(mg/dl)	DMI	100,93	25,3	0,45
		Controlo	96,24	21,7	
Triglicerídeos	(mg/dl)	DMI	132,8	57,82	0,99
		Controlo	137,9	70,64	
Colesterol HDL	(mg/dl)	DMI	0,5382	0,1122	0,12
		Controlo	0,5824	0,1296	

Nota: Não foram considerados os valores da hipertensão arterial sistémica, mas o histórico da toma de medicação anti-hipertensiva.

Quanto á toma de medicação para o controlo da hipertensão arterial sistémica, 14 (70%) indivíduos do grupo controlo tomavam



medicação *versus* 34 (57,6%) com DMIex, não existindo diferença estatisticamente significativa ( $P=0,43$ ).

Ao relacionar entre os dois géneros, esta relação torna-se significativa para o género feminino ( $p=0,04$ ): 11 (91,7%) indivíduos do grupo controlo que tomavam medicação *versus* 21 (58,3%) com DMIex.

Em relação ao género masculino e feminino no que respeita aos níveis plasmáticos de glicose podemos encontrar os resultados apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
Glicose plasmática Género feminino	(mg/dl)	DMI	99,1	20,1	0,68
		Controlo	99,6	20,8	
Glicose plasmática Género masculino	(mg/dl)	DMI	104	20	0,09
		Controlo	88	21	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa relativamente aos níveis plasmáticos de glicose aferidas nos géneros, na relação do grupo da DMIex em relação ao grupo controlo.

Quanto á toma de medicação para o controlo da glicose plasmática (Diabetes Mellitus tipo2): 5 (25%) indivíduos do grupo controlo tomavam medicação *versus* 12 (21%) com DMIex, não existindo diferença significativa ( $P=0,76$ ).

Quanto á toma de medicação para o tratamento de hipertrigliciderídemia: no grupo controlo , nenhum dos indivíduos fazia

medicação (0%) e no grupo DMIex apenas 1 (1,9%) indivíduo fazia este tipo de medicação (P=1).

Não foi, no entanto, possível aferir correctamente a medicação que tomavam, uma vez que a entrevista era realizada antes de uma operação cirúrgica e além disso há também um maior risco de viés de memória elevado, dado ser uma população com uma idade avançada.

Por fim, foram feitas regressões logísticas em relação às variáveis estudadas e não foi encontrado nenhum resultado estatisticamente significativo.

Em relação ao género masculino e feminino no perímetro da cintura podemos encontrar resultados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
Cintura Género feminino	cm	DMI	94,4	7,9	0,54
		Controlo	95,6	10,5	
Cintura Género masculino	cm	DMI	97,9	7,2	0,75
		Controlo	96,8	9	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa do perímetro da cintura aferida nos géneros, na relação do grupo da DMIex em relação ao grupo controlo.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESTANTES VALORES BIOQUÍMICOS

Os valores da média, desvios padrão e da existência de diferenças significativas dos valores do Colesterol Total, Colesterol LDL sérico, apolipoproteína A1, apolipoproteína B, lipoproteína (a) e PCR são apresentados na tabela 4:

Tabela 4

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
colesterol total	(g/dl)	DMI	2,07	0,405	0,33
		Controlo	2,17	0,427	
colesterol LDL sérico	(g/dl)	DMI	1,28	0,31	0,44
		Controlo	1,34	0,34	
apolipoproteína A1	(mg/dl)	DMI	155,1	23,5	0,20
		Controlo	166,9	21,3	
Apolipoproteína B	(mg/dl)	DMI	97,8	22,3	0,98
		Controlo	97,7	22,7	
lipoproteína (a)	(mg/dl)	DMI	27,2	34,2	0,97
		Controlo	26,9	24,1	
proteína c-reactiva	(mg/dl)	DMI	5,9	12,1	0,70
		Controlo	7	9,6	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências avaliadas no grupo da DMIex em relação ao grupo controlo, no entanto, verificam-se valores mais elevados de colesterol total e de proteína c-reactiva face às referências utilizadas pelo Hospital São João EPE (valores de referências normais em colesterol inferiores a 2g/dl e valores de PCR inferiores a 3 mg/dl).

Em relação ao género masculino e feminino dops níveis de proteína c-reativa encontramos os resultados ilustrados na Tabela 5:

Tabela 5

Parâmetro	Unidades de medida	Grupo	Média	DP	P
Proteína C- Reactiva Género feminino	mg/dl	DMI	6,8	14,6	0,712
		Controlo	8,2	10,9	
Proteína C- Reactiva Género masculino	mg/dl	DMI	4,3	4	0,88
		Controlo	3,6	2,7	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas nos géneros dos níveis de proteína c-reativa com DMIex em relação ao grupo controlo.

Por fim, foram feitas regressões logísticas em relação às variáveis estudadas e não foi encontrado nenhum resultado estatisticamente significativo.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS

Os valores da média, desvios padrão e da existência de diferenças significativas dos valores de IMC, relação Cintura/Anca, ângulo de fase, percentagem de massa gorda e de massa magra estão representados na Tabela 6.

Tabela 6

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
IMC	Kg /m <sup>2</sup>	DMI	27,6	3,89	0,76
		Controlo	27,9	4,4	
Relação Cintura/Anca		DMI	0,93	0,1	0,78
		Controlo	0,92	0,08	
Ângulo de fase	o	DMI	5,98	1,68	0,57
		Controlo	5,7	0,87	
% de massa gorda	%	DMI	31,17	7,9	0,39
		Controlo	33,3	9,6	
% de massa magra	%	DMI	68,8	7,9	0,39
		Controlo	66,6	9,7	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas no grupo da DMIex em relação ao grupo controlo.

Quanto á frequência de IMC, 21 (25,9%) indivíduos são normoponderais, 36 (44,4%) indivíduos tem excesso de peso e 24 (29,6%) tem obesidade.

Quanto á relação cintura-anca, 63 (77,8%) indivíduos tem uma relação acima dos pontos de corte e 18 (22,2%) indivíduos abaixo dos pontos de corte.

Quanto ao ângulo de fase, 11 (20%) indivíduos estão abaixo do ponto de corte de referência, 9 (16,4%) estão entre os pontos de corte

de referência e 35 (63,6%) estão acima dos pontos de corte de referência.

Quanto á percentagem de massa gorda, 7 (12,3%) indivíduos estão abaixo do ponto de corte de referência, 4 (7%) estão entre os pontos de corte de referência e 46 (80,7%) estão acima dos pontos de corte de referência.

Quanto á percentagem de massa magra, 41 (72%) indivíduos estão abaixo do ponto de corte de referência, 8 (14%) estão entre pontos de corte de referência e 8 (14%) estão acima dos pontos de corte de referência.

Em relação ao IMC nos géneros masculino e feminino de podemos encontrar resultados apresentados na Tabela 7.

Tabela 7

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
IMC Género feminino	Kg/m <sup>2</sup>	DMI	28	4	0,54
		Controlo	28,8	4,5	
IMC Género masculino	Kg/m <sup>2</sup>	DMI	26,6	3,7	0,57
		Controlo	25,6	3,5	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas nos géneros do IMC com DMIex em relação ao grupo controlo.

No que concerne à relação cintura/anca nos géneros masculino e feminino da podemos encontrar os resultados apresentados na Tabela 8.

Tabela 8

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
Relação cintura/anca Género feminino		DMI	0,91	0,12	0,75
		Controlo	0,90	0,08	
Relação cintura/anca Género masculino		DMI	0,98	0,04	0,76
		Controlo	0,99	0,07	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências avaliadas nos géneros da relação cintura/anca com DMIex em relação ao grupo controlo.

No que respeita ao ângulo de fase nos géneros masculino e feminino encontramos os resultados apresentados na Tabela 9.

Tabela 9

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
Ângulo de fase Género feminino	°	DMI	5,8	1,8	0,53
		Controlo	5,4	0,8	
Ângulo de fase Género masculino	°	DMI	6,2	1,6	0,88
		Controlo	6,3	0,8	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas nos géneros do ângulo de fase com o grupo DMIex em relação ao grupo controlo.

Em relação à percentagem de massa gorda nos géneros masculino e feminino podemos encontrar os resultados representados na Tabela 10.

Tabela 10

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
% de massa gorda Género feminino	%	DMI	36	7,6	0,35
		Controlo	38,2	5,6	
% de massa gorda Género masculino	%	DMI	26,1	7	0,58
		Controlo	24	6	

Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas nos géneros da percentagem de massa gorda com o grupo DMIex em relação ao grupo controlo.

No que concerne à percentagem de massa magra nos géneros podemos encontrar os resultados apresentados na Tabela 11.

Tabela 11

Parâmetro	Unidades de Medida	Grupo	Média	DP	P
% de massa magra Género feminino	%	DMI	64	5,6	0,35
		Controlo	62	7,6	
% de massa magra Género masculino	%	DMI	74	7	0,58
		Controlo	76	6	



Não existe uma diferença estatisticamente significativa entre frequências aferidas nos géneros da percentagem de massa magra com o grupo DMIex em relação ao grupo controlo.

Por fim, foram feitas regressões logísticas do género em relação às variáveis estudadas e não foi encontrado nenhum resultado estatisticamente significativo.

## 5. DISCUSSÃO

No presente estudo verificamos que a síndrome metabólica tem uma maior prevalência quando comparado com estudos realizados com a população geral. Além disso verificamos que os fumadores apresentam um maior risco de vir a desenvolver DMI exudativa. Neste trabalho foi como objectivo principal estudar potenciais relações entre síndrome metabólica e DMIex.

Não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa entre a frequência da síndrome metabólica no grupo da DMIex em relação ao grupo controlo ( $p=0,78$ ), no entanto, o valor de prevalência foi de 56,5% no total da amostra e de 57,5% nos indivíduos com DMI. Este valor é muito elevado face ao encontrado por Santos et al. (197) para a população portuguesa que foi de 31,8% segundo os critérios da IDF e de 22% de acordo com o critério da ATPIII (198) Este mesmo trabalho encontra para indivíduos com mais de 70 anos um valor de prevalência de 23,2%, mas com o critério usado pelo ATPIII. O valor apresentado pode indiciar a influência da síndrome metabólica na DMIex e nas cataratas e por isso poderá explicar a razão pela qual não se obtiveram correlações significativas entre a síndrome metabólica e DMIex neste trabalho pois os controlos foram seleccionados numa população com cataratas.

As médias de colesterol LDL sérico (1,28 g/dl para o grupo de DMI e 1,34 g/dl para o grupo controlo) se aproximam dos pontos de corte utilizados (1,3 g/dl) e as médias de colesterol total nos grupos com DMIex e controlo ultrapassam os valores de referência (2g/dl) e por isso estes valores podem indicar um aumento de risco cardiovascular (151, 152,153).

A hipertensão arterial é, conforme descrito na introdução, um potencial factor de risco para a DMIex uma vez que pode provocar alterações da circulação coroidal. Neste trabalho não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controlo, mas ao relacionar entre os dois géneros, esta relação torna-se

significativa para o género feminino ( $p=0,04$ ): 11 (91,7%) indivíduos do grupo controlo que tomavam medicação contra 21 (58,3%) com DMIex. Verificamos que mais mulheres do grupo controlo faziam medicação para o tratamento da hipertensão arterial do que no grupo de mulheres com DMIex. Este resultado vem contrariar os estudos existentes que dizem que há uma associação entre hipertensão e DMIex, no entanto, nestes trabalhos esta associação tem-se mostrado pouco consistente (107,108,109,110,111,112). Acresce ainda, que face ao facto de estarem a ser medicados para a hipertensão, podemos especular que estes indivíduos terão á partida a doença controlada e assim uma menor probabilidade de desenvolver DMIex.

O tabagismo é provavelmente um dos principais factores etiológicos da DMI e aquele que tem sido melhor descrito na literatura científica. Os resultados encontrados no presente estudo revelaram uma diferença significativa entre o género masculino e o feminino ( $p<0,05$ ), embora não se tenha verificado nenhuma relação estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $P=0,213$ ) controlo e DMIex. Do grupo dos fumadores apenas 1 (1,8%) indivíduo é do género feminino e pertence ao grupo da DMI e os 16 (64%) restantes são do género masculino. Foram também feitas regressões logísticas em relação ás variáveis estudadas e foi encontrado um resultado estatisticamente significativo para os fumadores ( $P=0,45$ ) com um risco de 18,6 vezes maior de virem terá desenvolver DMIex. Este valor de risco encontrado no presente estudo é superior aos encontrados noutros estudos como Beaver Dam Eye, Rotterdam e Blue Mountains Eye Study, com 14 752 participantes que revelaram um aumento de risco em média três vezes superior em qualquer tipo de DMI em fumadores activos. Este valor foi superior na DMIex (OR 4,55; valores entre 2,74 e 7,54) comparado com a DMI atrófica (OR 2,56; valores entre 1,26 a 5,2). Esta diferença de resultados poder-se-à explicar por um viés de informação, pois estas mulheres consideram que fumar não é bem aceite pela sociedade e tendo em conta que as entrevistas foram realizadas numa sala em

conjunto com outros doentes da mesma idade pode ter tido influência nas suas respostas. As diferenças de resultados podem também ser eventualmente explicadas pelo facto de não se ter medido a exposição ao fumo, como realizado noutros trabalhos, apesar de nos estudos existentes este factor não ser aparentemente conclusivo (179,185, 186).

O perímetro da cintura traduz a dimensão da obesidade visceral e está claramente relacionado com a resistência à insulina. As médias dos valores da cintura e da glicemia encontrados traduzem esta correlação (77,8% dos indivíduos tem uma relação acima dos pontos de corte e 22,2% dos indivíduos abaixo dos pontos de corte). Tal como a percentagem da massa gorda e o IMC (144,145), o perímetro da cintura e a hiperglicemia contribuem para o aumento da inflamação sistémica e da PCR (130). E a PCR possivelmente para a DMI (126,127).

A percentagem de massa gorda da mulher apresentada neste trabalho (uma média de 36% para mulheres com DMI e 26,1% para homens) é superior à do homem, tal como o IMC (de 28 para mulheres e de 26,6 para homens). A média da PCR da mulher (6,8mg/dl) apresentada neste trabalho é superior ao do homem (4,3mg/dl) em doentes com DMIex.

Torna-se imperativo face aos resultados utilizar outros marcadores de inflamação, tal como IL-6 e TNF- $\alpha$  para medir a influência do tecido adiposo na DMIex, pois estes marcadores estão elevados em doentes obesos de forma sistémica (200).

## **6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Os indivíduos seleccionados para o grupo controlo apresentam problemas visuais, tal como os do DMIex, levando a uma potencial diminuição da actividade física e por sua vez a uma composição corporal semelhante. A actividade física deverá ser monitorizada num futuro estudo.

Neste trabalho existe um menor número de controlos face ao número de casos e este facto limita o poder estatístico dos testes aplicados. Isto significa que é mais difícil rejeitar uma hipótese nula quando ela é falsa, ou seja é mais difícil encontrar um resultado significativo quando existe algum efeito. Com o mesmo número total de indivíduos, se fossem metade dos casos e metade dos controlos, o poder estatístico dos testes seria maior. No entanto, o tamanho das amostras dos casos e controlos é um factor que não foi possível controlar devido à forma como foi efectuada a amostragem e aos limites temporais para a recolha de dados.

Outra das limitações deste trabalho foi não ter sido possível ter acesso a toda a medicação tomada pelos indivíduos e por isso não ter sido possível medir os efeitos confundidores da medicação, situação que deveria ser corrigida na continuidade deste trabalho.

Não foi também possível no presente estudo avaliar o efeito confundidor da componente genética, dado que ela desempenha um papel importante na ocorrência de DMIex (10,11,12).

Um outro aspecto de extrema relevância seria poder relacionar os hábitos alimentares com a DMIex e a síndrome metabólica, mas o desenho do estudo não permitiu o acesso a esses dados.

## **7. CONCLUSÕES**

Em suma, no presente estudo verificamos que a síndrome metabólica tem uma prevalência de quase duas vezes superior quando comparado com estudos de outros autores realizados na população geral. Além disso verificamos que os fumadores apresentam um maior risco de vir a desenvolver DMI exudativa. Apesar das relações significativas encontradas existem limitações que condicionam a interpretação destes resultados. Estas limitações estão relacionadas sobretudo com o desenho do estudo e com os limites temporais para a recolha dos dados.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Klein R, Wang Q, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The relationship of age related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(1):182-91.
2. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology.* 2005;112(4):533-9.
3. SST (2004) Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST Report No. 4. *Am J ophthalmol* 138:91–108.
4. Brody BL, Gamst AC, Williams RA, Smith AR, Lau PW, Dolnak D, Rapaport MH, Kaplan RM, Brown SI (2001) Depression, visual acuity, comorbidity, and disability associated with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 108:1893–1900.
5. Rovner BW, Casten RJ, Tasman WS (2002) Event of depression on vision function in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 120:1041–1044.
6. Royal College of Ophthalmologists (2002) A national research strategy for ophthalmology. Royal College of Ophthalmologists.
7. Direção Geral de Saúde. Bases de Reflexão para um Programa Nacional de Saúde da Visão. Contributos para o Plano Nacional de Saúde 2004-2010. <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i005993.pdf> [30-04-2009].
8. Coleman HR, Chan CC, Ferris FL III, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet*, 2008;372:1835–1845.
9. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med* 2008;358:2606–2617.

10. Abecasis GR, Yashar BM, Zhao Y, Ghasvand NM, Zarepari S, Branham KE, et al. Age-related macular degeneration: a high-resolution genome scan for susceptibility loci in a population enriched for late-stage disease. *Am J Hum Genet.* 2004;74(3):482-94.
11. Weeks DE, Conley YP, Tsai HJ, Mah TS, Schmidt S, Postel EA, et al. Age-related maculopathy: a genomewide scan with continued evidence of susceptibility loci within the 1q31, 10q26, and 17q25 regions. *Am J Hum Genet.* 2004;75(2):174-89.
12. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308 (5720):385-9. Comment in: *Science.* 2005;308 (5720):362-4.
13. Scholl HP, Fleckenstein M, Charbel Issa P, Keilhauer C, Holz FG, Weber BH. An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 2007;13:196-205.
14. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):419-21. Comment in: *Science.* 2005; 308 (5720):362-4.
15. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:385-9.
16. Edwards AO, Ritter R, 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308:421-4.
17. Haddad S, Chen CA, Santangelo SL, Seddon JM. The genetics of age-related macular degeneration: a review of progress to date. *Surv Ophthalmol* 2006;51:316-63.
- 18 Seddon JM, Santangelo SL, Book K, Chong S, Cote J. A genomewide scan for age-related macular degeneration provides evidence for linkage to several chromosomal regions. *Am J Hum Genet* 2003;73:780-90.



19. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet* 2005; 14:3227-36.
20. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet* 2005;77:389-407.
21. Kanda A, Chen W, Othman M, Branham KE, Brooks M, Khanna R, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16227-32.
22. Schaumberg DA, Hankinson SE, Guo Q, Rimm E, Hunter DJ. A prospective study of 2 major age-related macular degeneration susceptibility alleles and interactions with modifiable risk factors. *Arch Ophthalmol* 2007;125:55-62.
23. Schmidt S, Hauser MA, Scott WK, Postel EA, Agarwal A, Gallins P, et al. Cigarette smoking strongly modifies the association of LOC387715 and age-related macular degeneration. *Am J Hum Genet* 2006;78:852-64.
24. Shuler RK Jr, Hauser MA, Caldwell J, Gallins P, Schmidt S, Scott WK, et al. Neovascular age-related macular degeneration and its association with LOC387715 and complement factor H polymorphism. *Arch Ophthalmol* 2007 25: :63-7.
25. Dewan A, Liu M, Hartman S, Zhang SS, Liu DT, Zhao C, et al. HTRA1 promoter polymorphism in wet age-related macular degeneration. *Science* 2006;314 :989-92.
26. Yang Z, Camp NJ, Sun H, Tong Z, Gibbs D, Cameron DJ, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science* 2006;314:992-3.
27. Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with

advanced age-related macular degeneration. *Hum Hered* 2006;61:157-65.

28. Xiaoyan Ding, Mrinali Patela, Chi-Chao Chana, Molecular pathology of age-related macular degeneration, *Prog Retin Eye Res.* 2009 January ; 28(1): 1-18

29. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108(4): 697-704.

30. M. Nowak • E. Swietochowska • B. Marek • B. Szapska • T. Wielkoszynski • B. Kos-Kudla • J. Karpe D. Kajdaniuk • L. Sieminska • J. Glogowska-Szelag • K. Nowak Changes in lipid metabolism in women with age-related macular Degeneration, *Clin Exp Med* (2005) 4:183-187

31. Behrens WA, Thompson JN, Madere R. Distribution of alphanatocopherol in human plasma lipoproteins. *Am J Clin Nutr*, 1982; 35:691-6.

32. Kayden HJ, Traber MG. Absorption, lipoprotein transport, and regulation of plasma concentrations of vitamin E in humans. *J Lipid Res*, 1993;34:343-58.

33. Krinsky NI, Cronwell DG, Oncley JL. The transport of vitamin A and carotenoids in human plasma. *Arch Biochem Biophys*, 1958;73:233-46.

34. Bjornson LK, Kayden HJ, Miller E, Moshell AN. The transport of alpha-tocopherol and beta-carotene in human blood. *J Lipid Res*, 1976;17:343-52.

35. Niki E, Nakano M. Estrogens as antioxidants. *Methods Enzymol*, 1990;186:330-3.

36. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*, 1992;110:1701-8.

37. Schaefer EJ, Foster DM, Zech LA, Lindgren FT, Brewer HB, Jr., Levy RI. The effects of estrogen administration on plasma lipoprotein

metabolism in premenopausal females. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983;57:262-7.

38. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982;54: 1113-7.

39. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2002; 109:1767-1779.

40. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. The risk and natural course of age-related maculopathy: Follow-up at 6 and a half years in the Rotterdam study [Erratum. *Arch Ophthalmol* 2003;121:955.]. *Arch Ophthalmol* 2003;121:519-526.

41. Wang JJ, Foran S, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration in eyes with macular drusen or hyperpigmentation: The Blue Mountains Eye study cohort. *Arch Ophthalmol* 2003;121:658-663.

42. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration: The International AMD Epidemiological study group. *Surv Ophthalmol* 1995;39:367-374.

43. Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, et al. Five-year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities: Waterman study. *Arch Ophthalmol* 1995;113:301-308.

44. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP, et al. The Framingham Eye Study II: Association of ophthalmic pathology with single variables previously measured in the Framingham Heart study. *Am J Epidemiol* 1977;106:33-41.

45. Klein R, Clegg L, Cooper LS, et al. Prevalence of age related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1203-1210.

46. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States

population: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999;106:1056–1065.

47. Klein R, Klein BE, Marino EK, et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health study. *Ophthalmology* 2003;110:25–33.

48. Munoz BE, West SK, Klein R. Prevalence and risk factors for age related macular degeneration in a population based sample of US Hispanics: Proyecto VER. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3154.

49. Shatz H. The senile maculopathies and the retinal pigment epithelium. *Int Ophthalmol Clin* 1975;15:169–180.

50. Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:371–389.

51. Van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA* 2005; 294:3101.

52. Jampol LM, Tielsch J. Race, macular degeneration, and the Macular Photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1699–1700.

53. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1728 –37. (Published erratum appears in *Arch Ophthalmol* 2004;122:426.)

54. Age-Related Eye Disease Study Research Group A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8 *Arch Ophthalmol*. 2001 October ; 119(10): 1417–1436.

55. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, Haapakoski J, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(Suppl 6):1427S–1430S.

56. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL Jr, Valanis B, Williams JH Jr, Barnhart S, Cherniack MG, Brodtkin CA, Hammar S. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1550–1559.
57. Evans JR. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related acular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000254. [PubMed: 16625532]
58. Johnson AR, Munoz A, Gottlieb JL, Jarrard DF. High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications. *J Urol* 2007;177(2):639–643. [PubMed: 17222649]
59. Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, Simpson JA, Guymer RH. Dietary anti-oxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;335(7623):755. [PubMed: 17923720]
60. Tan JS, Wang JJ, Flood V, Rochtchina E, Smith W, Mitchell P. Dietary antioxidants and the longterm incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115(2):334–341. [PubMed: 17664009]
61. Cohen SY, Quentel G. Dégénérescence maculaire liée à l'âge. In: SY Cohen, G Quentel, *Diagnostic angiographique des maladies rétiniennes*. Paris: Elsevier; 1997. p. 154-176.
62. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye*, 1988;2:552-77.
63. Winkler BS, Boulton ME, Gottsch JD, Sternberg P. Oxidative damage and age-related macular degeneration. *Mol Vis*, 1999;5:32.
64. Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*, 2000;45:115-34.
65. Nilsson SE, Sundelin SP, Wihlmark U, Brunk UT. Aging of cultured retinal pigment epithelial cells: oxidative reactions, lipofuscin formation and blue light damage. *Doc Ophthalmol*, 2003;106:13-6

66. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Sakaguchi H, Hollyfield JG. Spectral profiling of autofluorescence associated with lipofuscin, Bruch's Membrane, and sub-RPE deposits in normal and AMD eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2435-41.
67. Delori FC, Goger DG, Dorey CK. Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001;42:1855-66.
68. Katz ML, Stone WL, Dratz EA. Fluorescent pigment accumulation in retinal pigment epithelium of antioxidant-deficient rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1978;17:1049-58.
69. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD, et al. Dietary carotenoids, vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group *JAMA* 1994;272:1413-20.
70. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2001;153:424 -32.
71. Hammond BR Jr, Curran-Celentano J, Judd S, et al. Sex differences in macular pigment optical density: relation to plasma carotenoid concentrations and dietary patterns. *Vision Res* 1996;36:2001-12.
72. HammondBRJr, Johnson EJ, Russell RM, et al. Dietary modification of human macular pigment density. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38: 1795-801.
73. Landrum JT, Bone RA, Joa H, Kilburn MD, Moore LL, Sprague KE. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplement. *Exp Eye Res* 1997;65:57- 62.
74. Malinow MR, Feeney-Burns L, Peterson LH, Klein ML, Neuringer M. Diet-related macular anomalies in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:857- 63.
75. Neuringer M, Sandstrom MM, Johnson EJ, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, I: effects of lutein or zeaxanthin supplements on serum and macular pigment in xanthophyll-free rhesus

monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3234–43.

76. het Hof KH, Brouwer IA, West CE, et al. Bioavailability of lutein from vegetables is 5 times higher than that of beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1999;70:261– 8.

77. Johnson EJ, Hammond BR, Yeum KJ, et al. Relation among serum and tissue concentrations of lutein and zeaxanthin and macular pigment density. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1555– 62.

78. Johnson EJ, Neuringer M, Russell RM, Schalch W, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, III: effects of lutein or zeaxanthin supplements on adipose tissue and retina of xanthophyll-free rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:692–702.

79. Leung IY, Sandstrom MM, Zucker CL, Neuringer M, Snodderly DM. Nutritional manipulation of primate retinas, II: effects of age, n 3 fatty acids, lutein, and zeaxanthin on retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3244 –56.

80. Yeum KJ, Booth SL, Sadowski JA, et al. Human plasma carotenoid response to the ingestion of controlled diets high in fruits and vegetables. *Am J Clin Nutr* 1996;64:594–602.

81. Parker RS. Absorption, metabolism and transport of carotenoids. *FASEB J* 1996;10:542–51.

82. Cardinault N, Abalain JH, Sairafi B, et al. Lycopene but not lutein nor zeaxanthin decreases in serum and lipoproteins in age-related macular degeneration patients. *Clin Chim Acta* 2005;357:34–42.

83. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr*, 1991;54:438-63.

84. Simopoulos AP. Omega-3 Fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J Am Coll Nutr*, 2002;21:495-505.

85. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Am J Clin Nutr*, 1999;70:560S-569S.

86. Willatts P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care*, 2002;12:5

87. Bazan NG. The metabolism of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the eye: the possible role of docosahexaenoic acid and docosanoids in retinal physiology and ocular pathology. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 312:95-112.
88. Kirschfeld K. Carotenoid pigments: their possible role in protecting against photooxidation in eyes and photoreceptor cells. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1982; 216(1202):71-85.
89. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51(2):137-152.
90. Despriet DD, Klaver CC, Witteman JC, et al. Complement factor H polymorphism, complement activators, and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2006;296(3):301-309.
91. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R, VandenLangenberg GM, Klein BE, Palta M. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(6): 743-748.
92. Heuberger RA, Mares-Perlman JA, Klein R, Klein BE, Millen AE, Palta M. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(12):1833-1838.
93. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73(2):209-218.
94. Uyama M, Takahashi K, Ida N, Miyashiro M, Ando A, Takahashi A, et al. The second eye of Japanese patients with unilateral exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol,* 2000;84:1018-23.
95. Yuzawa M, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Uyama M, Honda T. Report on the nationwide epidemiological survey of exudative age-related macular degeneration in Japan. *Int Ophthalmol,* 1997;21:1-3.
96. Zimmet, P., Magliano, D., Matsuzawa, Y., Alberti, G. and Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J.Atheroscler. Thromb.* 12, 295-300.



97. Cruickshanks K, Hamman RF, Klein R, Nondahl DM, Shetterly SM. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity: the Colorado-Wisconsin Study of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997;115(2):242–250. [PubMed: 9046260]
98. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Mares-Perlman JA, Cruickshanks KJ, Palta M. Age-related maculopathy in a multiracial United States population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Ophthalmology* 1999;106:1056–65. [PubMed: 10366071]
99. Delcourt C, Michel F, Corvez A, Lacroux A, Delage M, Vernet MH, POLA Study Group. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiol* 2001;8:237–49. [PubMed: 11471092]
100. Klein R, Klein BEK, Marino EK, Kuller LH, Furberg C, Burke GL, Hubbard LD. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003;110:25–33. [PubMed:12511342]
101. Klein R, Deng Y, Klein BEK, Hyman L, Seddon J, Frank RN, Wallace RB, Hendrix SL, Kuppermann BD, Langer RD, Kuller L, Brunner R, Johnson KC, Thomas AM, Haan M. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam Ancillary Study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:473–483. [PubMed: 17317391]
102. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005;112:533–539. [PubMed: 15808240]
103. Klein R, Klein BE, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia, and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:1527–34. [PubMed: 1454318]
104. Mitchell P, Wang JJ. Diabetes, fasting blood glucose and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1999;27:197–9. [PubMed: 10484190]

105. Chiu C-J, Hubbard LD, Armstrong J, et al. Dietary glycemic index and carbohydrate intake in relation to early age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2006;83:880–6.
106. C-J Chiu, R Klein, R C Milton, et al. J Chiu, R Klein, R C Milton, et al. Does eating particular diets alter the risk of the Age-Related Eye disease Study age-related macular degeneration in users of supplements? *Br J Ophthalmol* 2009 93: 1241-1246
107. Age-Related Eye Disease Study Research G. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmol* 2000; 107: 2224–32.
108. Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, et al. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2008; 115:1046–1052.
109. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 351–58.
110. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701–08.
111. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 2003; 110: 1273–80.
112. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3771–77.
113. Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1993; 100: 406–14.

114. Wang JJ, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Wong TY, Klein R. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 104–09.
115. van Leeuwen R, Tomany SC, Wang JJ, et al. Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111:1169–1175.
116. Kershaw, E. E. and Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2548-2556.
117. FANTUZZI G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9
118. BERG AH, SCHERER PE: Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2005;96:939-949
119. CLÉMENT K, VIGUERIE N, POITOU C et al: Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects *FASEB J* 2004; 18:1657-1669.
120. TRAYHURN P, WOOD I.S: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1078-81 obese subjects *FASEB J* 2004;18:1657-1669.
121. BELTOWSKI J: Apelin and visfatin: unique beneficial adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12(6):112-9
122. WEISBERG S, MCCANN D, DESAI, ROSENBAUM M, LEIBEL R, FERRANTE A JR: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest* 2003;112:1796-1808
123. Robman L, Mahdi O, McCarty C, Dimitrov P, Tikellis G, McNeil J, Byrne G, Taylor H, Guymer R. Exposure to *Chlamydia pneumoniae* infection and progression of age-related macular degeneration. *Am. J. Epidemiol* 2005;161:1013–1019. [PubMed: 15901621]
124. Kalayoglu MV, Bula D, Arroyo J, Gragoudas ES, D'Amico D, Miller JW. Identification of *Chlamydia pneumoniae* within human choroidal neovascular membranes secondary to age-related macular

degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol* 2005;243:1080-1090. [PubMed: 15909160]

125. CANCELLO R, HENEGAR C, VIGUERIE N: Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects After Surgery-Induced Weight Loss. *Diabetes* 2005;54:2277-86

126. CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G et al: Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res* 2005;46(11):2347-55

127. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(5):658-663.

128. Seddon JM, Gensler G, Milton RC, Klein ML, Rifai N. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA.* 2004;291(6):704-710.

129. Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration [published online ahead of print October 12, 2005]. *Ophthalmology.* 2005;112(12):2076-2080. doi:10.1016/j.ophtha.2005.07.004.

130. McGwin G, Hall TA, Xie A, Owsley C. The relation between C-reactive protein and age-related macular degeneration in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(9):1166-1170.

131. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Shankar A, Tsai MY. Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(1):35-44.

132. Sharmila S. Boekhoorn, MD, PhD; Johannes R. Vingerling, MD, PhD; Jacqueline C. M. Witteman, PhD; Albert Hofman, MD, PhD; Paulus T. V. M. de Jong, MD, PhD C-reactive Protein Level and Risk of Aging Macula Disorder The Rotterdam Study *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1396-1401

133. TRAYHURN P, WOOD I.S: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1078-81
138. Hahn P, Milam AH, Dunaief JL. Maculas affected by age-related macular degeneration contain increased chelatable iron in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1099-1105.
139. Hahn P, Qian Y, Dentchev T, et al. Disruption of ceruloplasmin and hephaestin in mice causes retinal iron overload and retinal degeneration with features of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13850-13855.
140. Chowers I, Wong R, Dentchev T, et al. The iron carrier transferrin is upregulated in retinas from patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2135-2140.
141. Lee DW, Andersen JK, Kaur D. Iron dysregulation and neurodegeneration: the molecular connection. *Mol Interv* 2006;6:89-97.
142. Zacharski LR, Gerhard GS. Atherosclerosis: a manifestation of chronic iron toxicity? *Vasc Med* 2003;8:153-155.
143. Vogl W, Nolte R, Brunahl D. Binding of iron to the 5<sup>th</sup> component of human complement directs oxygen radical-mediated conversion to specific sites and causes nonenzymic activation. *Complement Inflamm* 1991;8:313-319.
144. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1259-1265.
145. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8(4):251-262.
146. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(6):785-792.

147. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1280-1287.
149. Welborn TA, Dhaliwal SS, Bennett SA. Waist-hip ratio is the dominant risk factor predicting cardiovascular death in Australia. *Med J Aust*. 2003;179(11-12):580-585.
150. Anna Peeters, PhD; Dianna J. Magliano, PhD; June Stevens, PhD; Bruce B. Duncan, MD, PhD; Ronald Klein, MD, MPH; Tien Y. Wong, MD, PhD, Changes in Abdominal Obesity and Age-Related Macular Degeneration- The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(11):1554-1560
151. Moeini HA, Masoudpour H, Ghanbari H. A study of the relation between body mass index and the incidence of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):964-966.
151. Von Eckardstein A, Huang Y, Assmann G. Physiological role and clinical relevance of high-density lipoprotein subclasses. *Curr Opin Lipidol* 1994;5:404-16.
152. Grundy SM, Denke MA. Dietary influences on serum lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1990;31:1149-72.
153. Brunzell JD, Sniderman AD, Albers JJ, et al. Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans. *Arteriosclerosis* 1984;4:79-83.
154. Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? *JAMA* 1995;274:801-6.
155. Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, et al. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;69:1015-21.
156. Haidari M, Moghadam M, Chinicar M, et al. Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients. *Clin Biochem* 2001;34:149-55.

157. Corsetti JP, Zareba W, Moss AJ, et al. Apolipoprotein B determines risk for recurrent coronary events in postinfarction patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2004;177:367–73.
158. Pepin JM, O’Neil JA, Hoff HF. Quantification of apo[a] and apoB in human atherosclerotic lesions. *J Lipid Res* 1991; 32:317–327.
159. Dangas G, Mehran R, Harpel PC, et al. Lipoprotein(a) and inflammation in human coronary atheroma: association with the severity of clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:2035–2042.
- 160 Konstantinos Tziomalosa, Vasilios G. Athyrosb, Anthony S. Wierzbickic and Dimitri P. Mikhailidisa Lipoprotein a: where are we now? *Current Opinion in Cardiology* 2009, 24:351–35; *Clin Exp Med.* 2005 Mar;4(4):183-7.
161. Nowak M, Swietochowska E, Marek B, Szapska B, Wielkoszynski T, Kos-Kudla B, Karpe J, Kajdaniuk D, Sieminska L, Glogowska-Szelag J, Nowak K. Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. *Clin Exp Med.* 2005 Mar;4(4):183-7.
162. Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol.* 2005 Jun;123(6):774-82
163. Belda Sanchis JI, Quijada Gonzalez A, Munoz Ruiz G, Rodriguez-Galietero A, Romero Gomez FJ, Diaz-Llopis M (2001) Are blood lipids a risk factor for age-related macular degeneration? *Arch Soc Esp Oftalmol* 76:13–17
164. Ikeda T, Obayashi H, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Imamura Y, Koizumik Y, Kinoshita S (2001) Paraoxonase gene polymorphisms and plasma oxidized low-density lipoprotein level as possible risk factor for exudative agerelated macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 132:191–195
165. The Eye Disease Case-Control Study Group (1992) Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 110:1701–1708

166. Hyman L, Schachat AP, He Z, Leske C (2000) Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 118:351–358
167. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT (1995) Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* 142:404–409
168. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MOM (1988) Factors associated with AMD: analyses of data from the first NHANES. *Am J Epidemiol* 128:700–710
169. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, Baber WB, Palao SW, Gitter KA (1998) Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularization, and systemic vascular disease in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 125:71–80
170. Pryor WA, Hales BJ, Premovic PI, Church DF. The radicals in cigarette tar: their nature and suggested physiological implications. *Science*. 1983;220(4595): 425-427.
171. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stampfer MJ, Sober A, Willett WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma betacarotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol*. 1988;127(2):283-296.
172. Hammond BR Jr, Wooten BR, Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res*. 1996; 36(18):3003-3009.
173. Espinosa-Heidmann DG, Suner IJ, Catanuto P, et al. Cigarette smoke-related oxidants and the development of sub-RPE deposits in an experimental animal model of dry AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:729–37.
174. Bettman JW, Fellows V, Chao P. The effect of cigarette smoking on the intraocular circulation. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;59(4):481-488.
175. Friedman E. Choroidal blood flow: pressure-flow relationships. *Arch Ophthalmol*. 1970;83(1):95-99.



176. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, et al. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:311–17.
177. Esparza-Gordillo J, Soria JM, Buil A, et al. Genetic and environmental factors influencing the human factor H plasma levels. *Immunogenetics* 2004;56:77–82.
178. Sastry BV, Hemontolor ME. Influence of nicotine and cotinine on retinal phospholipase A2 and its significance to macular function. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998;14:447–58.
179. Klein R, Klein BE, Linton KL, et al. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993;137:190–200.
180. Suner IJ, Espinosa-Heidmann DG, Marin-Castano ME, Hernandez EP, Pereira-Simon S, Cousins SW. Nicotine increases size and severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(1):311-317.
181. Zhu BQ, Heeschen C, Sievers RE, et al. Second hand smoke stimulates tumor angiogenesis and growth. *Cancer Cell* 2003;4:191–6.
182. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, et al. Increased expression of angiogenic growth factors in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997;81:154–62.
183. Kvanta A, Algvere PV, Berglin L, et al. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1929–34.
184. Lopez PF, Sippy BD, Lambert HM, et al. Transdifferentiated retinal pigment epithelial cells are immunoreactive for vascular endothelial growth factor in surgically excised age-related macular degeneration-related choroidal neovascular membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:855–68.
185. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1518–23.

186. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H, et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 2006;90:75–80.
187. Thornton J, Edwards R, Mitchell P, et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005;19:935–44.
188. ANTHROPOMETRYPROCEDURES MANUAL , National Health and Nutrition Examination Survey; 2004.
189. World health organization. Global data Base on Body Database on Body Mass Index. BMI classification. Consult Março 2010, disponível em [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
190. Khaodhlar L, Blackburn GL. Obesity assessment. *American Heart Journal* 2001; 142: 1095-101.).
- 191 Blair SN, Nichaman MZ. The public health problem of increasing prevalence rates of obesity and what should be done about it. *Mayo Clinic Proceedings* 2002; 77(2): 109-13 (editorial).
192. Khaodhlar L, Blackburn GL. Obesity assessment. *American Heart Journal* 2001; 142:1095-101.
193. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. *Ophthalmology* 1987; 94: 761-774.
194. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al. Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment -TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1253-1268.
195. Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina* 2004; 24: 699-705.

196. Fung A, Lalwani G, Rosenfeld P, Dubovy S, Michels S, Feuer W, Eet al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-583.
197. Santos AC, Ebrahim S, Barros H.. Gender, Socio-economic status and metabolic syndrome in middle-age and old adults. *BMC Public Health* 2008, 8:62 doi:10.1186/1471-2458-8-62
198. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001, 285:2486-2497.
199. Anthropometric Standards, Na Interactive Nutritional Reference of Body Size and Body Composition for Children and Adults, A Roberto Frisancho, 2003;23-28
200. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280: E745–E751.

**Índice de Anexos**

Anexo 1.....a1  
Anexo 2.....a2  
Figura 1 .....a3

**Anexo 1**

a2

## **Anexo 2**

Figura 1