

## STRESUL OXIDATIV LA BOLNAVII CU SINDROM METABOLIC

MIHAELA MOCAN<sup>1</sup>, SORIN NICU BLAGA<sup>1</sup>, ADRIANA MUREȘAN<sup>2</sup>,  
ȘOIMIȚA SUCIU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinica Medicală I, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

<sup>2</sup>Catedra de Fiziologie, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

### Rezumat

**Premize.** Sindromul metabolic (SM) are ca și elemente componente factori de risc cu potențial aterogen dovedit. Intervenția aterogenetică presupune, între multiplele mecanisme și activarea căii imunoinflamatorii și a stresului oxidativ (SO).

**Obiective.** Studiul își propune evaluarea SO la bolnavii cu SM, atât prin prisma agresiunii oxidative, ilustrată prin nivele plasmatică ale malondiladehidei (MDA), ca biomarker de efect, cât și a capacității de apărare antioxidantă.

**Material și metodă.** Cercetarea s-a realizat pe 87 de bolnavi cu SM. Bolnavii, toți prezentând obezitate abdominală și dislipidemie, definiții pentru SM, au fost împărțiți în 3 subloturi (A, B, C). Sublotul A a cuprins bolnavii cu SM ce asociau diabet zaharat (DZ) tip 2/glucoză plasmatică modificată à jeun (30 de cazuri), sublotul B bolnavii cu SM și hipertensiune arterială (HTA) (26 de cazuri), iar sublotul C, bolnavii cu SM ce asociau DZ tip 2/glucoză plasmatică modificată à jeun cu HTA (31 de cazuri). S-au evaluat nivele serice ale MDA și capacitatea antioxidantă, ilustrată prin capacitatea de donori de H<sup>+</sup>, (inhibiție i%) (CDH). Datele au fost comparate cu cele obținute la 25 subiecți sănătoși clinic, biologic și ecografic (lot martor).

**Rezultate.** Nivelele MDA au fost crescute la bolnavii cu SM ( $1,74 \pm 0,40$  nmol/ml), comparativ cu lotul martor ( $0,48 \pm 0,33$  nmol/ml), înalt semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ). Distribuția valorilor MDA se corelează direct proporțional cu vârsta, semnificativ statistic ( $p = 0,05$ ). Mediile valorilor MDA în subloturile A ( $1,36 \pm 0,45$  nmol/ml) și B ( $1,1 \pm 0,26$  nmol/ml), comparativ cu lotul martor ( $0,48 \pm 0,34$  nmol/ml) sunt mult crescute, foarte înalt semnificativ statistic în primul sublot ( $p < 0,001$ ), respectiv înalt semnificativ statistic în al doilea sublot ( $p < 0,01$ ). CDH la bolnavii cu SM a prezentat o ușoară reducere, comparativ cu lotul martor, fără a se atinge pragul semnificației statistice ( $42,03 \pm 0,9$  vs  $51,64 \pm 3,48$  i%,  $p = 0,06$ ).

**Concluzii.** La bolnavii cu SM se constată creșterea neuniformă a nivelelor serice ale MDA. Valorile MDA, la bolnavii cu SM și dezechilibru glicemic, sunt mai exprimate, comparativ cu ale bolnavilor cu SM și HTA. Creșterea nivelelor MDA se corelează direct proporțional cu vârsta. La bolnavii cu SM, scăderea CDH este nesemnificativă statistic, comparativ cu lotul martor.

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, malondiladehida, capacitate antioxidantă.

## OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

### Abstract

**Introduction.** Metabolic syndrome (MS) is a complex disorder combining risk factors with proven atherogenic capacity. The development of atherosclerosis involves, among other mechanisms, the activation of immun-inflammatory pathway and oxidative stress (OS).

**Aim of the study.** We aimed at studying SO in patients presenting MS, using malondialdehyde (MDA) plasmatic concentrations, as an effect biomarker of oxidative aggression, on one hand and the antioxidant defense capacity, on the other hand.

**Material and methods.** 87 patients with MS were taken into study. These patients, all with abdominal obesity and dyslipidemia, were divided into 3 subgroups (A, B, C). The subgroup A consisted of patients with MS presenting diabetes mellitus (DM) type 2/impaired fasting glucose (30 subjects). The subgroup B consisted of patient with MS associated with arterial hypertension (26 subjects) and subgroup C both DM type 2/impaired fasting glucose and hypertension (31 subjects). Both plasmatic concentration of MDA and the antioxidant capacity determined by the capacity of donating H<sup>+</sup> (inhibition i%) (CDH) were evaluated. The results were compared to those obtained in 25 healthy subjects, evaluated by clinical, biological and echocardiographical means.

**Results.** MDA plasmatic concentration was elevated in patients presenting MS ( $1.74 \pm 0.40$  nmol/ml), as compared to the control group ( $0.48 \pm 0.33$  nmol/ml), with high statistical significance ( $p < 0.001$ ). The distribution of MDA values was directly related to age, with statistical significance ( $p = 0.05$ ). The mean values of MDA in subgroup A ( $1.36 \pm 0.45$  nmol/ml) and B ( $1.1 \pm 0.26$  nmol/ml), are higher as compared to the control group ( $0.48 \pm 0.33$  nmol/ml), highly statistically significant ( $p < 0.001$ ) in subgroup A, statistically significant ( $p < 0.01$ ) in subgroup B, respectively. The CDH in patients with MS showed a mild decrease, as compared to the control group, without statistical significance ( $42.03 \pm 0.9$  vs  $51.64 \pm 3.48$  i%,  $p = 0.06$ ).

**Conclusions.** OS, in patients presenting MS, is determined mostly by oxidative aggression proven by high levels of MDA and less by the decrease of CDH, not statistically significant. MDA levels are higher in patients with MS presenting DM type 2/impaired fasting glucose as compared to those with MS and hypertension. There is a positive correlation between SO and age.

**Keywords:** metabolic syndrome, malondialdehyde, antioxidant capacity.

## Introducere

Stresul oxidativ (SO) reprezintă un dezechilibru realizat între nivelul speciilor reactive de oxigen (SRO) și capacitatea antioxidantă, în favoarea primelor, contribuind la apariția sau rezultând din diverse stări patologice [1].

La persoanele sănătoase, SRO sunt produse în mod constant în organism și sunt îndepărtate printr-un sistem complex de apărare antioxidantă, încât generarea acestora se află într-un echilibru permanent cu apărarea antioxidantă. Caracterul benefic sau detrimental al SRO, depinde, pe lângă cantitatea acestora și de locul producerii, sursă, precum și de statusul redox global al celulei [2].

În condiții patologice nivelele crescute de SRO pot cauza alterări semnificative ale proteinelor celulare și membranelor, precum și a acizilor nucleici, rezultând, prin nitrare proteică directă și peroxidare lipidică, disfuncție celulară, apoptoză și moarte celulară.

Sindromul metabolic (SM) constituie un exemplu sugestiv, din acest punct de vedere. Fiecare dintre elementele componente ale SM are semnificația factorilor de risc cardiovascular dovedit. Criteriile de diagnostic ale SM se bazează pe prezența a oricărui 3, din cele 5 condiții (factori de risc) definitorii, acceptate în prezent [3]. Acestea sunt reprezentate de obezitate abdominală, criteriu de diagnostic

neobligatoriu, în prezent, definită la populația europeană, prin circumferința abdominală  $\geq 94$  cm la bărbați și  $\geq 80$  cm la femei, HTA (sistolică  $\geq 130$  mmHg și/sau diastolică  $\geq 85$  mmHg) sau tratament pentru această condiție, glucoza plasmatică modificată la jeun  $\geq 100$  mg/dl sau DZ tip 2 (sau tratament pentru acesta), hipertrigliceridemie  $\geq 150$  mg/dl (sau tratament specific) și HDL-colesterol scăzut  $< 40$  mg/dl la bărbați și  $< 50$  mg/dl la femei (sau tratament specific).

Fiecare dintre elementele componente ale SM se corelează pozitiv și independent cu SO sistemic [4]. Evaluarea SO presupune identificarea agresiunii oxidative, pe de o parte și a capacității de apărare antioxidantă, pe de altă parte.

Cercetarea de față își propune să evalueze SO la bolnavii cu SM, prin identificarea agresiunii oxidative și cunatificarea capacității antioxidante.

## Material și metodă

Cercetarea SO s-a realizat pe 87 de bolnavi prezentând SM, definit conform criteriilor actuale [3]. Bolnavii au fost internați sau consultați succesiv în Secția Clinică Medicină Internă I, respectiv Ambulatoriul Integrat al Secției Clinice Medicină Internă I, ale Spitalului Clinic Județean de Urgență din Cluj. Introducerea în studiu a cazuisticii, după consimțământul informat, în scris al subiecților, s-a realizat în perioada ianuarie 2009 – iunie 2010. Lotul de bolnavi cu SM a fost alcătuit din cazuistică, diagnosticată anterior introducerii în studiu (aflată sau nu sub terapie specifică), cât și nou diagnosticată, fie în

Articol intrat la redacție în data de: 25.07.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 17.09.2010

Acceptat în data de: 28.09.2010

Adresa pentru corespondență: mihaela.mocan@gmail.com

condiții de spital, fie de ambulatoriu.

Dată fiind posibilitatea influențării biomarkerilor de SO și în contextul altor condiții, s-au exclus din cercetare bolnavii cu SM ce asociau insuficiență renală cronică (creatinină serică  $\geq 1,2$  mg/dl), hepatopatii cronice/ciroză hepatică, neoplazii actuale sau în antecedente, tratate chirurgical sau radio/chimioterapeutic, infecții acute (în ultimele 6 luni) sau cronice (de focar), boli de collagen (cu sau fără tratament imunosupresiv), accidente coronariene acute sau ischemii arteriale extracoronariene, microembolii sau embolii pulmonare majore (ultimele 4 condiții în ultimele 6 luni), boli pulmonare cronice, cu sau fără insuficiență respiratorie.

Din cei 87 de bolnavi cu SM, 50 (57,47%) au fost bărbați, iar 30 (42,53%) au fost femei. Vârsta bolnavilor introduși în studiu a oscilat între 50 și 80 de ani, vârsta medie pe lotul global fiind de  $64,7 \pm 10,1$  ani.

Bolnavii, toți obezi și dislipidemici, au fost împărțiți în 3 subploturi (A, B, C). Sublotul A a cuprins bolnavii cu SM și DZ tip 2/glucoză plasmatică modificată à jeun (30 de cazuri), sublotul B bolnavii cu SM și HTA (26 de cazuri), iar sublotul C, bolnavii cu SM ce asociau DZ tip 2/glucoză plasmatică modificată à jeun cu HTA (31 de cazuri).

Evaluarea SO s-a realizat și la 25 de subiecți sănătoși (clinic, biochimic, electrocardiografic, ecografic), de vârste între 46-70 de ani (vârsta medie  $58 \pm 10$  ani), ce au constituit lotul martor.

Studiul SO s-a realizat în laboratorul de SO al Catedrei de Fiziologie a UMF „Iuliu Hațieganu”. S-a avut în vedere, pe de o parte, identificarea agresiunii oxidative, indirect prin intermediul malondialdehidei (MDA) libere și legate de lipoproteine, ca biomarker de efect și produs final de peroxidare lipidică, iar pe de altă parte evaluarea capacității antioxidante, prin teste biochimice de inhibiție, indirecte, vizând capacitatea de donori de  $H^+$  (CDH). Pentru determinarea parametrilor de peroxidare lipidică s-a folosit o tehnică colorimetrică [5]. Rezultatele s-au exprimat în nmol/ml plasmă (valorile normale ale laboratorului, pe subiecți sănătoși sunt de  $0,58 \pm 0,12$  nmol/ml la MDA).

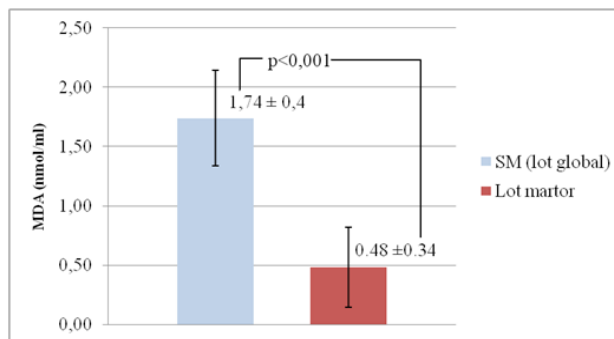
Evaluarea CHD s-a realizat în același Laborator de Stres Oxidativ al Catedrei de Fiziologie, printr-o tehnică relativ nouă bazată pe reducerea radicalului stabil 1,1-difenil-picril hidrazil (DPPH), de către componentele antioxidante neenzimatice sangvine, cum ar fi glutatiunul, tocoferolul și acidul ascorbic [6]. CDH s-a măsurat în inhibiție % față de probele de control, conform formulei de calcul:  $\text{Inhibiție (i)\%} = (\text{extincție control} - \text{extincție probă de ser}) / \text{extincție control} \times 100$ . Valorile normale ale CDH, la subiecți sănătoși, referate de laborator sunt de  $55,66 \pm 3,68$  i%.

Pentru prelucrarea statistică și reprezentarea grafică a rezultatelor obținute, am utilizat softul Microsoft Office Excel 2007 (testul t Student și regresia liniară LINEST). Pragul de semnificație statistică s-a ales la  $p \leq 0,05$ .

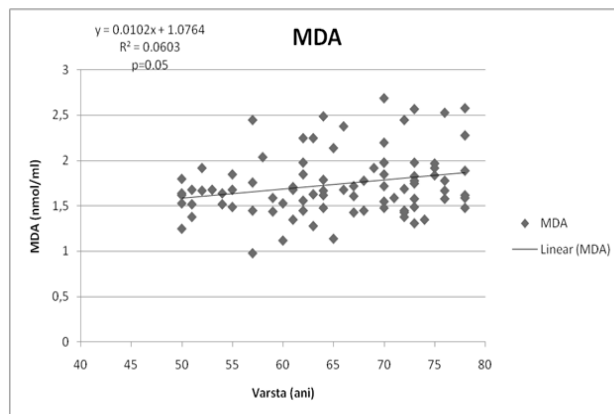
## Rezultate

Din caracteristicile generale ale lotului studiat reiese că vârsta medie a bolnavilor de sex masculin a fost mai scăzută, comparativ cu a femeilor ( $62,87 \pm 11,2$  ani vs  $66,2 \pm 10,8$  ani,  $p=0,02$ ), diferența fiind semnificativă statistic. Vechimea cunoscută a DZ, respectiv HTA (la cazurile diagnosticate anterior introducerii în studiu, prin spitalizări anterioare sau în ambulator) a oscilat între 2-7 ani pentru diabetici, respectiv 5-10 ani în cazul hipertensivilor. Din totalul de bolnavi cu SM și tulburări de echilibru glicemic, 25 bolnavi au prezentat DZ tip 2 și 5 bolnavi modificarea glicemiei plasmatice à jeun (100-125 mg/dl). În privința HTA, la bolnavii cu SM, din totalul de 57 bolnavi hipertensivi, 48 (84,21%) bolnavi au fost încadrați în gradul II de severitate (marea majoritate), 7 (12,28%) bolnavi în gradul I și doar 2 (3,51%) bolnavi în gradul III.

Evaluarea nivelelor MDA a evidențiat valori crescute la bolnavii cu SM ( $1,74 \pm 0,40$  nmol/ml), comparativ cu lotul martor ( $0,48 \pm 0,33$  nmol/ml), diferența valorilor fiind înalt semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ) (figura 1). Distribuția valorilor MDA în raport cu vârsta (grupe de vârstă de câte 5 ani), la loturile de bolnavi cu SM, ilustrează o corelație directă, semnificativă statistic ( $p=0,05$ ), între aceste două variabile parametrice (figura 2).

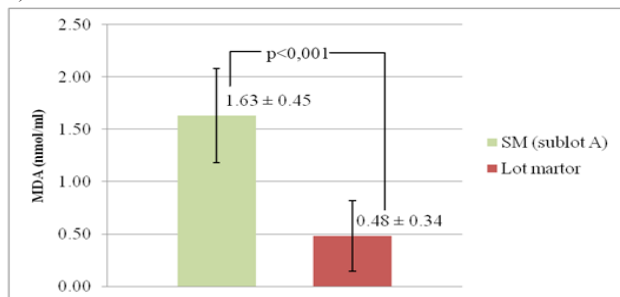


**Fig. 1.** MDA la lotul global de bolnavi cu SM, comparativ cu lotul martor (media ± DS).

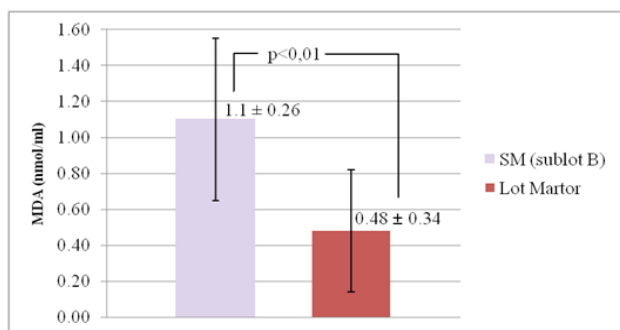


**Fig. 2.** Distribuția valorilor MDA la lotul global de bolnavi cu SM, în raport cu vârsta.

Comportamentul valorilor MDA la bolnavii cu SM, a fost analizat diferențiat, în funcție de prezența „izolată” a DZ tip 2 sau a glucozei plasmatice modificate à jeun (sublotul A) (figura 3), respectiv a HTA (sublotul B) (figura 4).



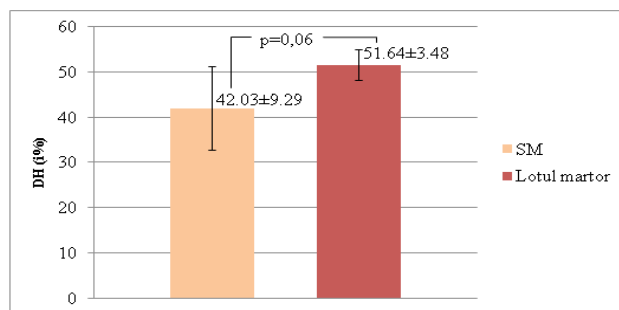
**Fig. 3.** MDA la bolnavii cu SM (sublotul A), comparativ cu lotul mator (media ± DS).



**Fig. 4.** MDA la bolnavii cu SM (sublotul B), comparativ cu lotul mator (media ± DS).

S-a constatat, în ambele subloturi, creșteri înalt semnificative statistic ale MDA, comparativ cu lotul mator. Magnitudinea valorilor MDA în sublotul A ( $1,36 \pm 0,45$  nmol/ml), raportată la lotul mator ( $0,48 \pm 0,34$  nmol/ml) are un plus de semnificație statistică ( $p < 0,001$ ), în comparație cu aceea corespunzătoare sublotului B ( $1,1 \pm 0,26$  nmol/ml), în raport cu matorii ( $p < 0,01$ ). Aceste date sugerează faptul că agresiunea oxidativă, la bolnavii cu SM, este neunitară și mai exprimată, pe lângă înaintarea în vârstă, la subiecții diabetici/disglicemici comparativ cu cei hipertensivi. Prezența asociată a celor două condiții (sublot C) va imprima o agresiune aterogenică cumulativă în contextul SM, pornind de la analiza nivelelor MDA separat, ale subloturilor A și B și comparate cu nivelul MDA de la lotul global de bolnavi cu SM.

Evaluarea CDH a evidențiat, la bolnavii cu SM, o ușoară reducere a acesteia, comparativ cu lotul mator, fără a se atinge pragul de semnificație statistică ( $42,03 \pm 0,9$  vs  $51,64 \pm 3,48$  i%,  $p = 0,06$ ). Aceste date sugerează că la bolnavii cu SM, în apariția și dezvoltarea SO rămâne dominantă agresiunea oxidativă și doar în mod secundar, probabil intervine scăderea capacității de apărare antioxidantă.



**Fig. 5.** Capacitatea de DH (i%), la bolnavii cu SM, comparativ cu lotul mator (media ± DS).

## Discuții

SM reprezintă un complex de factori de risc, aflați în interrelație patogenetică, pentru boli cardiovasculare și DZ.

Intervenția patogenetică proaterogenă a factorilor de risc definitorii pentru SM, este multiplă. Între căile de atac se numără și agresiunea imuninflamatorie, precum și a SO. Creșterea SO, evaluată prin nivelele MDA, la bolnavii cu SM (pentru lotul global de 87 subiecți), se regăsește, cu valori maxime, înalt semnificative statistic ( $p < 0,001$ ) la sublotul de bolnavi cu SM și disglicemie/DZ tip 2. În sublotul de bolnavi cu SM și disglicemie/DZ tip 2, din cei 30 subiecți, 25 prezentau DZ tip 2 definit și doar 5 subiecți aveau glucoză plasmatică modificată à jeun. Belia și colab. au observat că limfocitele pacienților cu DZ tip 2 prezintă caracteristici ale SO (acumularea unor specii de radicali liberi, peroxidare membranară, carbonilarea proteinelor și creșterea activității superoxidismutazei (SOD) și a catalazei) [7]. David G și colab., utilizând un index de activare plachetară a identificat nivele crescute urinare de 8-epi-prostaglandin F2a (8-epi-PGF2a) și 11-dehydrothromboxane B2 (TXM), sugestive pentru o asociere pozitivă între insulinorezistență și DZ tip 2 cu SO sistemic [8].

Nivelele crescute, semnificativ statistic, ale MDA, se regăsesc și în sublotul de bolnavi cu SM și HTA, deși nu ating magnitudinea celor decelate la subiecții diabetici cu SM. Acest lucru nu înseamnă că riscul aterogen al hipertensivilor cu SM este mai puțin sever. O explicație, probabilă, pentru un nivel mai puțin agresiv al activării SO, la SM cu HTA, comparativ cu SM și DZ tip 2, ar putea fi nivelul ușor-mediu al severității HTA, întâlnit la marea majoritate a hipertensivilor cu SM (doar 2 bolnavi au fost încadrați în gradul III de evoluție a HTA). Un model experimental, pe șoareci cu SM indus prin dietă, a demonstrat că HTA se asociază cu nivele crescute ale SO, reducerea biodisponibilității oxidului nitric (NO) și inhibarea sintetazei NO (NOS) și a activatorului NOS (Akt) [9].

Mai mult, studiile demonstrează că SO și reducerea capacității antioxidante la pacienții hipertensivi nu se modifică în prezența celorlalte componente ale SM



(hipertrigliceridemie, glucoză a jeun modificată). În acest context, HTA ar putea avea un rol central în inițierea SO și a disfuncției endoteliale [10].

Cu certitudine, asocierea la DZ a HTA, la bolnavii cu SM, crește riscul cardiovascular total al acestora. Impactul neunitar al agresiunii oxidative, la bolnavii cu SM, mai este ilustrat, pe lângă distribuția diferențiată în funcție de prezența DZ și/sau a HTA, și de nivele diferite, în raport cu vârsta bolnavilor, element față de care am constatat o creștere, directă, semnificativă statistic.

Lotul global studiat a fost omogen din punctul de vedere al obezității și dislipidemiei, astfel încât s-a evaluat comportamentul MDA în funcție de asocierea DZ tip 2/glicemie bazală modificată și/sau a HTA. De altfel, în literatura de specialitate se menționează că obezitatea per se induce SO sistemic și că stresul oxidativ, produs în celulele adipoase în surplus, cauzează secreția inadecvată de adipokine cu dezvoltarea SM [11,12]. Studii experimentale și clinice au demonstrat că dislipidemia se corelează pozitiv cu agresiunea oxidativă și asociază o scădere plasmatică a activității SOD și a concentrației plasmatică a beta-carotenilor [4].

Pentru urmărirea unui SO cronic (aterogeneză, îmbătrânire), determinarea MDA rămâne un indicator utilizat, în ciuda deficiențelor și controverselor existente [13,14]. Este posibil ca determinarea altor biomarkeri de SO, ca de exemplu 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$  (iPF2 $\alpha$ -III), considerat la ora actuală „gold standard”, să aducă informații suplimentare referitoare la agresiunea oxidativă [15].

La bolnavii cu SM s-a constatat o ușoară scădere a CDH (comparativ cu cea a martorilor), la limita pragului semnificației statistice, ceea ce nu a mai justificat evaluarea acesteia, diferențiat, pe subloturi. În literatura de specialitate se constată că la bolnavii cu SM capacitatea de apărare antioxidantă este redusă, atât prin reducerea activității enzimatică, cât și a nivelelor de vitamine C și E. Reducerea capacității antioxidante este proporțională cu creșterea peroxidizilor și a altor markeri de SO, precum și cu numărul de factori de risc ai bolnavilor cu SM [16]. Rezultatele obținute în studiul de față s-ar putea explica prin limitele metodei utilizate în determinare capacității antioxidante.

Indiferent de modalitatea de realizare, la bolnavii cu SM se constată o agresiune oxidativă neuniformă, implicând o creștere a riscului cardiovascular al acestor bolnavi. Acesta dobândește un plus de semnificație dacă numărul elementelor constitutive ale SM este mai mare.

### Limite

Evaluarea SO la bolnavii cu SM s-a realizat prin metode indirecte, luând în considerare doar doi parametri. Bolnavii cu SM au fost toți obezi, neavând pentru comparație un lot de bolnavi cu SM nonobezi, condiție ce constituie obiectul unei cercetări ulterioare. Unii subiecți cu SM se aflau sub tratament, stabilit anterior introducerii în studiu, în timp ce alții au fost introduși în cercetare direct

în momentul stabilirii diagnosticului de SM.

### Concluzii

1. La bolnavii cu SM se constată creșterea neuniformă a nivelelor serice ale MDA.
2. Valorile MDA, la bolnavii cu SM și dezechilibru glicemic, sunt mai exprimate, comparativ cu ale bolnavilor cu SM și HTA.
3. Creșterea nivelelor MDA se corelează direct proporțional cu vârsta.
4. La bolnavii cu SM, scăderea CDH este nesemnificativă statistic, comparativ cu lotul martor.

### Bibliografie

1. McMurray J, McLay J, Chopra M et al. Evidence for enhanced free radical activity in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1261-3.
2. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41:1819-1828.
3. Alberti KGMM, Eckel HR, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
4. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2010;20:72-77
5. Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorder determined by a new colorimetric method. *Clinical Chim Acta* 1987;90:37-43.
6. Janasyewska Bartosz A. Assay of total antioxidant capacity: comparison of four methods as applied to human blood plasma. *Scand J Clin Lab Invest* 2002;62:231-236.
7. Belia S, Santilli F, Beccafico S, De Feudis L, Marabito C, David G. Oxidative-induced membrane damage in diabetes lymphocytes: effects on intracellular Ca(2+) homeostasis. *Free Radic Res* 2009;43(2):138-148.
8. David G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S. In vivo formation of 8-iso-prostaglandinF2 $\alpha$  and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99(2):224-229.
9. Roberts CK, Barnard RJ, Sindhu RK, Jurczak M, Ehdaie A, Vaziri ND. Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H, oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. *Metabolism* 2006;55:928-34.
10. Abdilla N, Tormo MC, Fabia MJ, Chaves FJ, Saez G, Redon J. Impact of the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2007;21:68-75.
11. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al.: Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761.
12. Keaney JF et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:434-439.
13. Dejica D et al. Metode de evidențiere a stresului oxidativ

în Stresul oxidativ in bolile interne. Casa Cărții de Știință Cluj-Napoca 2000;7: 207-221.

14. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H. **The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome.** Med Sci Monit 2008;14(2):97-101.

15. Roberts LJ, Milne GL. Isoprostane. J Lipid Res 2009;50: S219-S223.

16. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, Celik H, Guzel S, Selek S, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. Int J Clin Pract 2006;60:1187-93.