

Camila Maciel de Oliveira

Herdabilidade dos fatores envolvidos na síndrome metabólica

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Cardiologia
Orientador: Prof. Dr. José Eduardo
Krieger

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Camila Maciel de

Herdabilidade dos fatores envolvidos na síndrome metabólica / Camila Maciel de Oliveira. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cardio-Pneumologia.

Área de concentração: Cardiologia.

Orientador: José Eduardo Krieger.

Descritores: 1.Pressão arterial 2.Predisposição genética para doença
3.Hereditariedade 4.Genética 5.Síndrome X metabólica

USP/FM/SBD-344/07

Dedicatória

A minha família,

exemplo de trabalho em equipe e companheirismo.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Eduardo Krieger, pela oportunidade e pela confiança durante todos estes anos, pelos estudos semanais e, principalmente, pelo incentivo em todos os momentos.

À comunidade baependiana que viabilizou a execução do projeto neste município e participou ativamente do recrutamento de seus familiares.

Aos alunos da Faculdade de Medicina de Itajubá, da Faculdade de Medicina do Vale do Sapucaí e do Instituto de Matemática e Estatística (USP).

Aos colegas Alexandre Costa Pereira e Júlia Maria Pavan Soler pelo auxílio no planejamento e execução do projeto.

Às colaboradoras do Laboratório Glória de Fátima Alves da Mota, Noely Evangelista Ferreira, Marcilene da Silva Floriano, Silvana Campos Sales e Isabel Cristina Lameirinhas.

Aos voluntários Luana Carolina dos Santos Correa, Gisele Maria Junqueira Limeira, Cláudio Venâncio Barreto, Marli Alves de Lima e Benedito de Oliveira Reis Neto.

À Prefeitura Municipal de Baependi (Natália Rodrigues Rollo), à Secretaria Municipal de Saúde (Adriana Marinho Zarone) e ao Laboratório Municipal de Análises Clínicas (Bioquímico Wesley Alexandro Maciel dos Santos).

Ao Glauco, que conseguiu tornar mais leves os dias difíceis.

Aos amigos, que acreditaram, apoiaram e acompanharam, de perto ou à distância, o desabrochar do “Projeto Corações de Baependi”.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	CONCEITO	1
1.2	EPIDEMIOLOGIA	4
1.3	ESTUDOS DE HERDABILIDADE.....	9
1.4	ESTUDO DE FATORES PRINCIPAIS	14
2	OBJETIVO	15
3	MÉTODOS	16
3.1	DESENHO DO ESTUDO	16
3.1.1	<i>Período do Estudo.....</i>	<i>16</i>
3.1.2	<i>Área de Estudo</i>	<i>17</i>
3.1.2.1	Histórico do Município	17
3.1.2.2	Espaço geográfico	18
3.1.2.3	Distribuição da população.....	18
3.1.2.4	Sistema econômico.....	20
3.1.2.5	Sistema de saúde	21
3.1.2.6	Sistema de saneamento	24
3.2	CÁLCULO DA AMOSTRA.....	24
3.2.1	<i>Sistema de Amostragem</i>	<i>24</i>
3.3	CONVOCAÇÃO DE INDIVÍDUOS E HEREDOGRAMA	26
3.3.1	<i>Convocação de indivíduos</i>	<i>26</i>
3.3.2	<i>Heredograma</i>	<i>27</i>
3.4	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	28
3.5	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS INDIVIDUAIS.....	29
3.5.1	<i>Critério para classificação da Síndrome Metabólica.....</i>	<i>31</i>
3.5.2	<i>Questionários</i>	<i>32</i>
3.5.2.1	Variáveis Sócio-Econômicas e Demográficas	32
3.5.2.2	Variáveis comportamentais	32
3.5.3	<i>Medida da pressão arterial.....</i>	<i>33</i>
3.5.4	<i>Medidas antropométricas.....</i>	<i>33</i>
3.5.4.1	Peso	34
3.5.4.2	Estatura.....	34
3.5.4.3	Índice de massa corporal	34
3.5.4.4	Circunferência abdominal	35

3.6 VARIÁVEIS LABORATORIAIS.....	35
3.7 CONTROLE DE QUALIDADE E CONFIABILIDADE	36
3.8 ASPECTOS PRINCIPAIS DAS INTERVENÇÕES	36
3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	37
3.9.1 <i>Processamento dos dados</i>	37
3.9.2 <i>Cálculo da herdabilidade</i>	38
3.9.2.1 <i>Definição</i>	41
3.9.2.2 <i>Software e método</i>	41
3.9.3 <i>Análise Fatorial</i>	42
4 RESULTADOS.....	44
4.1 ANÁLISE DESCRITIVA	44
4.2 ANÁLISE DA HERDABILIDADE.....	54
4.3 ANÁLISE DE FATORES PRINCIPAIS.....	56
5 DISCUSSÃO.....	57
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	57
5.2 HERDABILIDADE	62
5.2.1 <i>Traços quantitativos</i>	62
5.2.1.1 <i>Comparação com outros estudos</i>	63
5.2.2 <i>Traços discretos</i>	68
5.3 ANÁLISE FATORIAL.....	69
6 PERSPECTIVAS	72
7 CONCLUSÕES	73
8 ANEXOS.....	74
9 REFERÊNCIAS	97

LISTA DE SIGLAS

SM	Síndrome Metabólica
h^2	Herdabilidade
PA	Pressão Arterial
CA	Circunferência Abdominal
TG	Triglicérides
CT	Colesterol Total
HDL-c	HDL colesterol
LDL-c	LDL colesterol
Glc	Glicemia
IMC	Índice de Massa Corpórea
RI	Resistência Insulínica
HOMA	Homeostasis Model Assessment
DM-2	Diabete Melito tipo 2
SOLAR	Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines
DP	Desvio Padrão da Média
UD	Unidade Domiciliar
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DVC	Doença Cardiovascular
DAC	Doença Arterial Coronariana
AVC	Acidente Vascular Cerebral
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
OMS	Organização Mundial da Saúde
NCEP	National Cholesterol Education Program

ATPIII	Third report - Adult Treatment Panel (NCEP)
NHANHES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
IDF	International Diabetes Federation
AACE	American College of Endocrinology
USP	Universidade de São Paulo
InCor	Instituto do Coração

Resumo

Oliveira CM. *Herdabilidade dos fatores envolvidos na síndrome metabólica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 113 p

Muitos estudos têm sido conduzidos em diferentes populações visando a identificação da proporção da variância fenotípica total atribuída a efeitos genéticos. A herdabilidade de fatores de risco relacionados à Síndrome Metabólica apresenta variações entre populações, tanto por causa da diferente distribuição de fatores de risco ambientais quanto pela variação genética presente em populações distintas. O objetivo desta análise foi avaliar as influências genéticas e ambientais dos componentes da Síndrome Metabólica, usando uma análise de componentes de variância, estimando a herdabilidade destes fatores em uma amostra de extensas famílias. Nós examinamos 1.712 indivíduos de 119 famílias selecionadas randomicamente da população geral de uma cidade do Brasil. Um total de 1.666 indivíduos de 81 famílias foi usado para análises. O tamanho das famílias variou de 3 a 156 indivíduos com uma média de 21 indivíduos por família. Antes de ajustes, as herdabilidades poligênicas da pressão sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram de 15 e 16,4%, circunferência abdominal de 26,1%, glicemia de 32,8%, triglicérides de 25,7% e HDL-c de 31,2%. Ajuste para idade, sexo, idade² e interação sexo x idade aumentou as estimativas de herdabilidade para todos os traços: PAS (25,9%), PAD (26,2%), circunferência abdominal (40,1%), glicemia de jejum (34,5%), triglicérides (28,8%) e HDL-c (32,0%). Quando os fatores de risco para Síndrome Metabólica foram tratados como traços discretos, utilizando pontos de corte segundo critérios do ATP III, as estimativas de herdabilidade, após ajuste para covariáveis, foram: 24,5% para SM, 37,5% para pressão arterial, 40,6% para circunferência abdominal, 54,5% para glicemia, 25,5% para triglicérides e 37,8% para HDL-c. Em conclusão, as

estimativas de herdabilidade para os traços da síndrome metabólica em uma amostra da população brasileira são altas e não significativamente diferente de outros estudos em populações mundiais.

Descritores: 1. Pressão arterial 2. Predisposição genética para doença
3. Hereditariedade 4. Síndrome X Metabólica

Summary

Oliveira CM. The heritability of metabolic syndrome factors [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 113 p

Many studies have been conducted in different populations aiming at the identification of the proportion of total phenotypic variance that is attributable to genetic effects. The heritability of Metabolic Syndrome (MS) factors is expected to differ between populations because of the different distribution of environmental risk factors, as well as the genetic make-up of different human populations. The purpose of this analysis was to evaluate genetic and environmental influences on metabolic syndrome traits, using a variance component analysis, by estimating the heritability of these traits in a sample of extended pedigrees. We examined 1,712 individuals of 119 randomly selected families from the general population of a city of Brazil. A total of 1,666 individuals of 81 families were used for analysis. Family size varied from 3 to 156 individuals with a mean of 21 subjects per family. Before adjustment, polygenic heritability of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure were 15% and 16.4%, waist circumference 26.1%, fasting glucose 32.8%, triglycerides 25.7%, and HDL-c 31.2%. Adjustment for age, sex, age², age and sex interaction increased polygenic heritability estimates for all traits: SBP (25.9%), DBP (26.2%), waist circumference (40.1%), fasting glucose (34.5%), triglycerides (28.8%), and HDL-c (32.0%). When the Metabolic Syndrome factors were treated as discrete traits, using ATPIII cut off, the estimates of heritability after adjusting for covariates were: 24.5% for MS, 37.5% for blood pressure, 40.6% for abdominal circumference, 54.5% for fasting glucose, 25.5% for triglycerides, and 37.8% for HDL-cholesterol. In conclusion, heritability estimates for metabolic syndrome traits in a sample of

Brazilian population are high and not significantly different from other studied worldwide populations.

Descriptors: 1. Blood pressure 2. Genetic Predisposition to Disease
3. Genetics 4. Metabolic Syndrome X

1 INTRODUÇÃO

1.1 Conceito

A resistência insulínica (RI) e a hiperinsulinemia são consideradas o ponto comum entre os múltiplos fatores de risco clínicos e subclínicos da síndrome metabólica (SM) (1). Fatores genéticos (2, 3) e ambientais (4), estão entre seus principais predisponentes.

A Síndrome Metabólica foi descrita pela primeira vez por Reaven (5), em 1988, sendo caracterizada por um conjunto de fatores de risco que abrangem dislipidemia, obesidade central, hipertensão arterial sistêmica e disglucemia (6).

Posteriormente, evidenciou-se o envolvimento de processos inflamatórios e pró-trombóticos, disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo e presença de microalbuminúria como fatores correlacionados a SM (7-9).

O próprio conceito da Síndrome Metabólica tem sido questionado (2, 10, 11) e algumas definições diferentes têm sido propostas para a síndrome (12) por diferentes instituições: OMS (Organização Mundial da Saúde) (13) , NCEP ATPIII (US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel) (6), EGIR

(European Group for the Study of Insulin Resistance) (14), IDF (International Diabetes Federation) (15) e AACE (American College of Endocrinology) (16) (Quadro 1). Cada definição tem como foco uma lista de marcadores que podem ser identificados em indivíduos com distúrbios metabólicos, pró-inflamatórios e pró-trombóticos.

A definição da IDF considera a obesidade abdominal como o fator mais importante para o desenvolvimento da síndrome, sendo que, primeiramente, os indivíduos devem possuir circunferência abdominal alterada para a pesquisa subsequente dos critérios adicionais (15). Nesta classificação, pontos de corte diferentes para circunferência abdominal são propostos para etnias distintas e a glicemia é considerada alterada quando superior a 100mg/dL. Já as definições da OMS e EGIR priorizam a resistência insulínica.

Quadro 1 - Comparação entre definições da SM segundo WHO (13), EGIR (14), ATPIII (17), AACE (16) e IDF (15)

Diretrizes	Anormalidades Glicemia/ Insulina	Obesidade/ Adiposidade central	Dislipidemia	HAS (com ou sem medicação)	Outros	Critério obrigatório
OMS (1999)	DM2, glc jejum alterada (≥ 110 mg/dL), IG (≥ 140 mg/dL) ou captação de glc abaixo de 25% em clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico	Cintura/quadril $> 0,9$ (M) ou $> 0,85$ (F) e/ou IMC > 30 kg/m ²	TG ≥ 150 mg/dL e/ou HDL < 35 mg/dL(M) ou < 39 mmol/l (F)	PA $\geq 140/90$ mmHg (e/ou uso de medicação)	Micoralbuminúria (≥ 20 µg/min com taxa de excreção de albumina ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g)	IG/ RI + 2 outros fatores
EGIR (1999) (População não diabética)	RI: hiperinsulinemia (insulinemia de jejum no quartil superior da população em estudo) e glc de jejum alterada (≥ 110 mg/dL)	CA ≥ 94 cm (M) ou ≥ 80 cm (F)	TG > 177 mg/dL e/ou HDL < 40 mg/dL	PA $\geq 140/90$ mmHg (e/ou uso de medicação)		RI + 2 outros fatores
NCEP ATPIII (2001)	Glc de jejum alterada (≥ 110 mg/dL)	CA > 102 cm (M) ou > 88 cm (F)	TG ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL (M) ou < 50 mg/dL (F)	PA $\geq 130/85$ mmHg (e/ou uso de medicação)		3 quaisquer fatores
AACE (2003)	Glc de jejum alterada (≥ 110 mg/dL) ou IG (≥ 140 mg/dL)	IMC ≥ 25 kg/m ²	TG ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL (M) ou < 50 mg/dL (F)	PA $\geq 130/85$	História familiar ou grupo étnico de alto risco para DM2, HAS ou DCV; SOP; sedentarismo; idade avançada	Julgamento clínico baseado em todas as alterações
IDF (2005)	Intolerância a glc: Glc de jejum alterada (≥ 100 mg/dL) ou DM pré existente	CA: europeus ≥ 94 cm (M) ou ≥ 80 cm (F); Asiáticos (sul) e chineses ≥ 90 cm (M) ou ≥ 80 cm (F); Japoneses ≥ 85 cm (M) ou ≥ 90 cm (F);	TG ≥ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL (M) ou < 50 mg/dL (F)	PA $\geq 130/85$ e/ou uso de medicação anti-hipertensiva		Obesidade central + 2 outros fatores

M: masculino; F: feminino; Glc: glicemia; TG: triglicérides; PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corórea; HAS: hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; SOP: síndrome dos ovários policísticos; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabete melito; IG: intolerância a glicose; RI: resistência insulínica; CA: circunferência abdominal
Modificado de Helege et al.(12)

1.2 Epidemiologia

A SM afeta aproximadamente um quarto da população em países desenvolvidos, representando maior risco para diabetes melito tipo 2 (DM-2) e aterosclerose e aumento da prevalência de Doença Cardiovascular (DCV) em duas a três vezes (18).

No Brasil, apesar de existirem trabalhos referentes à prevalência de fatores de risco para Doença Arterial Coronariana (DAC) isoladamente, são escassos os que levam em consideração estes fatores associados. Na população de Vitória - ES, estudo com dados representativos sobre a prevalência da SM (n=1.507 indivíduos) identificou valores em torno de 25%. Apesar de a prevalência da SM ter sido semelhante entre os sexos, a frequência dos componentes da SM foi diferente entre homens e mulheres: níveis de glicemia de jejum alterados, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial foram superiores entre os homens, porém a circunferência abdominal alterada e níveis baixos de HDL-c prevaleceram no sexo feminino. A prevalência de SM aumentou com a idade, principalmente entre mulheres, e em classes sócio-econômicas menos favorecidas. Vide apêndice.

Estudos em diferentes populações mundiais revelam alta prevalência da SM dependendo dos critérios utilizados e das características da população estudada, variando de 12,4% a 28,5% entre homens e de 10,7% a 40,5% entre mulheres (19-24). A generalização de tal estimativa é bastante complicada em virtude do uso de definições diferentes para a Síndrome Metabólica, sendo que nenhuma padronização tenha sido proposta até a atualidade.

A prevalência da SM em uma determinada população italiana adulta foi de 18% entre mulheres e 15% entre homens, o que representa aproximadamente 3,6 milhões de mulheres e 3 milhões de homens, variando de acordo com a faixa etária de 3% (entre jovens de 20 a 29 anos) a 25% (em indivíduos acima de 70 anos) (20). Em outra população, neste mesmo país, utilizando-se critérios semelhantes para diagnóstico (ATPIII), mesma faixa etária e mesmo período de execução, valores ainda maiores foram observados: 22,3% entre homens e 27,2% entre mulheres (19). A SM foi mais prevalente na população feminina, em ambos os estudos.

Apesar de a maior prevalência de SM ser observada em mulheres em vários estudos, em uma população coreana a SM prevaleceu no sexo masculino contradizendo dados prévios deste mesmo país (21). Nesta população, com limite de idade de 30 a 80 anos, foi verificado que os homens, de modo geral, possuem maior proporção de alteração dos componentes da SM: hiperglicemia (15,2% contra 6,7%), hipertensão arterial (43,1% contra 29,7%) e hipertrigliceridemia (42,8% contra 23%); exceto por baixas taxas de HDL-c (37,6% contra 53,1%) que prevaleceram no sexo feminino. Os homens apresentaram média do IMC superior a das mulheres. A resistência insulínica (RI) – definida como valores no quartil superior do índice HOMA – foi significativamente mais prevalente entre homens e mulheres com SM (46,5% contra 21,2%, entre homens; e, 50% contra 22,2%, entre mulheres). Os critérios utilizados foram do ATPIII, porém testaram-se pontos de corte específicos para a população asiática no que se refere a circunferência abdominal (CA), considerando alterada no sexo masculino se superior a 90cm e, no feminino, se superior a 80cm. Quando adaptados a este ponto de corte, a prevalência da CA alterada entre homens saltou de 1,1% para 33,1% e, entre mulheres, de 6,3% para

25,7%. O mesmo aconteceu com a prevalência de SM que aumentou de 16% em homens para 29%, e , entre mulheres, de 10,7% para 16,8%. Em 8.608 participantes maiores de 20 anos, de várias etnias, no período de 1988 a 1994, avaliados no NHANHES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey) verificou-se a prevalência de SM utilizando dois critérios distintos (1). Pela definição do ATPIII, a prevalência foi de 23,9%, enquanto pela OMS, este valor foi de 25,1%. Aproximadamente 86% dos participantes foram classificados como portadores da SM, tanto por uma quanto por outra definição, sugerindo que ambas identificaram um grupo semelhante de indivíduos. Em torno de 6% dos indivíduos foram classificados pelo ATPIII e não pela OMS, enquanto 7,6% foram classificados pela OMS e não pelo ATPIII. Dos participantes classificados como portadores da SM pelo ATPIII e não pela OMS, 90% tinham pelo menos dois outros critérios da OMS que não hiperglicemia. Dentre indivíduos classificados pela OMS e não pelo ATPIII, 82% tinham pelo menos dois critérios do ATPIII. Foi observada prevalência similar para ambas às definições entre brancos, porém entre homens afro-americanos 16,5% foram classificados pelo ATPIII enquanto 24,9% pela OMS, o que poderia ser justificado pela alta prevalência de obesidade central (prevalência, pela definição da OMS, três vezes superior à observada pela definição do ATPIII) e microalbuminúria (mais elevada neste subgrupo quando comparado a outros grupos étnicos). Todavia, apesar de as duas definições apresentarem estimativas de prevalência semelhantes nesta amostra de um modo geral, as estimativas podem ser marcadamente diferentes dependendo do subgrupo populacional avaliado como, por exemplo, o grupo étnico. Estes dados alertam para a necessidade de unificação das definições utilizadas para a caracterização da Síndrome Metabólica.

Ainda no estudo NHANHES III (1), com relação à hiperinsulinemia, foi observado que, após o ajuste para sexo e idade, a concentração média de insulina sérica foi de $113 \pm 3,1$ pmol/l para 2.536 participantes que eram classificados como portadores de SM pela OMS contra $46,5 \pm 0,6$ pmol/l dos 6.072 sem SM. A média do HOMA, ajustado para sexo e idade, foi de $5,30 \pm 0,15$ para portadores da SM pelo ATPIII contra $1,81 \pm 0,02$ para aqueles sem SM, sendo que $81,3 \pm 1,6\%$ dos indivíduos com SM possuíam HOMA no quartil superior enquanto $5,9 \pm 0,5\%$ dos não portadores. A OMS identifica explicitamente indivíduos com sinais de RI. Apesar de a definição do ATPIII não incluir mensurações diretas de RI, seus critérios estão associados, em algum grau, à RI. Este estudo ainda sugere (1), por dados colhidos de história patológica pregressa, que a prevalência de doença cardiovascular assemelha-se para ambas as definições, porém pela OMS houve maior estimativa de prevalência para infarto agudo do miocárdio (IAM) e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) – odds ratio mais elevado – apesar de haver sobreposição de intervalos entre as duas definições. Contudo, devemos observar que o elevado ponto de corte para pressão arterial (PA) pela definição da OMS ($\geq 160/95$ mmHg) pode deixar de identificar indivíduos portadores da SM que apresentem aumento de risco para DCV.

A evidência da associação das características da SM e DCV também pôde ser observada em outros estudos, os quais incluem pacientes diabéticos e não diabéticos (7, 25) e indivíduos de diferentes grupos étnicos, demonstrando que as características identificadas pela SM predizem, além do risco de DCV, causas de mortalidade de um modo geral (26, 27).

Saely et al. (25), com o objetivo de investigar o impacto da SM e da resistência insulínica sobre a incidência de eventos cardiovasculares, acompanhou por 2 anos, 750 pacientes, diabéticos e não diabéticos, submetidos a angiografia coronariana. Foi observado que tanto a SM quanto a RI são fortes preditores independentes de risco cardiovascular. A incidência de eventos cardiovasculares aumentou concomitantemente ao aumento do número de componentes da SM alterados: nenhum (8,8%), 1 (12%), 2 (10,7%), 3 (14,1%), 4 (25%) e 5 componentes alterados (32,3%). A RI, estimada pelo HOMA, foi significativamente preditora de eventos cardiovasculares, incrementando o valor prognóstico do diagnóstico clínico de SM. Neste estudo, concluiu-se também que a SM é significativamente preditora de eventos cardiovasculares futuros em homens com doença arterial coronariana estabelecida e em pacientes com diagnóstico de DM-2 (25). Concluíram, assim, que o diagnóstico de SM e a utilização de biomarcadores para RI deveriam ser considerados na estimativa do risco cardiovascular. Em concordância com estes dados Dekker et al., no estudo Hoorn, (27) ao avaliar a associação de SM e risco de DCV fatal e não fatal em 10 anos, observou aumento, em duas vezes, do risco de DCV fatal em homens e não fatal em mulheres. A SM associou-se a um risco aumentado, em duas vezes, de incidência da morbi-mortalidade cardiovascular na população europeia (27).

1.3 Estudos de Herdabilidade

Estudos relacionados à agregação familiar (28, 29), adoção e gemelaridade (30, 31) e estudos de análise de segregação indicam que os componentes da SM são influenciados por fatores genéticos, havendo, todavia, correlação com fatores ambientais. A interação destes fatores torna-se evidente quando observamos estudos multi-étnicos (7, 21, 32-37). Comparação entre negros americanos, caucasianos, hispânicos e asiáticos, constatou-se maior prevalência entre hispânicos e menor entre chineses (33).

Diversos estudos em populações diferentes analisaram a contribuição de fatores genéticos para agregação familiar da SM e seus componentes. O *Northern Manhattan Family Study* (34) avaliou a herdabilidade (h^2) da SM e seus componentes em 803 pacientes de 89 famílias hipânico-caribenhas (média de 9 indivíduos por família, variando de 3 a 53 indivíduos /família, de 18 a 95 anos). Como critério de inclusão, neste estudo, o indivíduo deveria possuir um dos seguintes critérios: história de IAM ou AVC; 2 ou 3 fenótipos de risco quantitativos que foram avaliados por espessura máxima da placa carotídea, relação de massa do ventrículo esquerdo pela superfície corpórea ou níveis séricos de homo-cisteína acima do percentil 75th do *Northern Manhattan Study*. Este probando foi definido como de alto-risco, livres de DCV, onde foi observada também prevalência de DM-2 significativamente mais alta que em outros grupos étnicos (34).

Análise realizada pelo *Genetic Analysis Workshop 13* (38) com dados do *Framingham Heart Study* (39), utilizou o método de componente de variância e o programa SOLAR para estimativa de h^2 em 1.617 indivíduos entre 30 e 69 anos.

A análise da h^2 dos componentes da SM no *San Antonio Family Heart Study* (35) foi realizado com 950 indivíduos de 42 famílias mexicanas que vivem no Texas (média de 22,61 indivíduos /família), sendo a faixa etária do probando entre 40 e 60 anos e dos filhos acima de 16 anos. Este estudo foi desenhado para investigar fatores de risco para DCV em uma população com elevada prevalência de obesidade e DM-2. Na maioria dos fenótipos relacionados aos lipídeos e lipoproteínas, a proporção da variância atribuída aos genes foi no mínimo três vezes superior à atribuída aos fatores ambientais mensuráveis, sendo a variação da herdabilidade de 21% (atividade da LCAT) a 69% (concentração de Lp[a]). Os efeitos genéticos e do ambiente familiar, analisados conjuntamente, foram responsáveis por 50 a 60% do total da variabilidade fenotípica para lipídeos/lipoproteínas, pressão arterial e medidas antropométricas e por 30 a 50% para mensurações relacionadas à glicemia. Neste mesmo estudo, com uma amostra de 569 indivíduos, entre 16 e 92 anos, de 25 famílias(40), variando de 3 a 71 indivíduos por família (média indivíduos /família de 22,76), questionou-se a possível correlação entre triglicérides (TG) e HDL-c e adiposidade (índice de massa corpórea e massa gorda verificada por bioimpedância) sendo transmitidos como um traço único. Todavia, a correlação destes fatores em um mesmo traço não foi comprovada. Esta associação fenotípica foi atribuída principalmente a fatores ambientais. Porém, foi constatada a herdabilidade da relação TG alto e HDL-c baixo, sendo 25% da variância genética de TG e HDL-c atribuídos a genes compartilhados (*shared genes*). A h^2 , nesta amostra, para TG, HDL-c, massa gorda e índice de massa corpórea (IMC) foi de, respectivamente, 55, 53, 37 e 44%.

Outro estudo americano foi *The Strong Heart Family Study* (36), em que índios de 13 comunidades dos estados do Arizona, Oklahoma e Dakota (Norte e Sul)

tiveram seus fenótipos analisados. Totalizaram 950 indivíduos de 32 famílias (média de 29,7 indivíduos por família) com elevada prevalência de obesidade, DM-2 e RI. Pacientes em uso de medicação hipolipemiante, hipoglicemiante e anti-hipertensiva foram excluídos.

Na Europa, foram avaliados 537 indivíduos brancos de 89 famílias residentes na Inglaterra (41). Esta população foi considerada saudável por excluir da análise indivíduos que relatassem história prévia de diabetes melito ou doença cardiovascular (IAM, AVC). Assim, 32% da população convocada preencheram os critérios de inclusão. A faixa etária média foi de 43,4 anos, 40,4% eram do sexo masculino e a média do IMC foi de 25,9 kg/m². Os valores de h² encontrados foram considerados sem ajuste, após o ajuste para sexo e idade e após o ajuste para sexo, idade, IMC e tabagismo. Os outros fatores relacionados à SM foram ainda: insulina de jejum, glicemia de jejum, TG, LDL-c, HDL-c, antígeno do inibidor da ativação do plasminogênio e antígeno do ativador do plasminogênio tecidual (41).

No *Heramus Rucphen Family Study* (42), a h² da glicemia de jejum aumentou de 36,6% (ajustado para sexo e idade) para aproximadamente 43% após ajuste para fatores de risco metabólicos como parâmetros de composição corporal, pressão arterial sistólica (PAS), TG, relação CT/HDL-c. Os participantes foram considerados membros de um único pedigree, em população geneticamente isolada habitante do norte-europeu (sudeste de *Netherlands*), foram excluídos pacientes em uso de droga hipoglicemiante, apesar de não haver mudança substancial da h² quando adicionados na análise pacientes em uso desta medicação.

Uma outra abordagem foi realizada no *Kiel obesity prevention study* (43), (n=492; 86 famílias; 5,7 indivíduos /família) ao analisar a influência genética e

ambiental do HOMA e obesidade abdominal, sendo estes responsáveis por 38,5% e 53,5% de herdabilidade, respectivamente. A correlação ambiental foi menor que a genética para todos os traços investigados, indicando que a correlação fenotípica entre os traços poderia ser devido à ação pleiotrópica de genes compartilhados (*shared genes*). A correlação genética com pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica (PAD) e TG foi maior com a circunferência abdominal do que com o HOMA, sugerindo que a obesidade central pudesse ser o componente de maior ligação entre os traços da SM. O contrário aconteceu com o HDL-c o qual apresentou correlação mais importante com o HOMA. Apesar da heterogeneidade dos fenótipos da SM, foram formuladas 16 diferentes combinações de traços, quando observado que o aumento da CA e da PA associados a baixos níveis de HDL-c estavam presentes em 41% dos casos. Neste estudo envolvendo brancos norte-europeus, o critério de inclusão foi a presença de pelo menos um membro da família em sobrepeso ou obesidade e que houvesse dois avós participantes da pesquisa (43). O método utilizado foi o de componentes de variância.

Com o intuito de determinar a presença de influências genéticas e/ou do ambiente familiar sobre a resistência insulínica e obesidade central, o estudo multicêntrico *HERITAGE Family Study* (44) correlacionou níveis de insulinemia de jejum à adiposidade visceral mensurada através de tomografia computadorizada com ajuste para massa gorda total. Canadenses caucasianos de 98 famílias saudáveis consideradas sedentárias foram avaliados, totalizando 512 indivíduos. A herdabilidade da insulina de jejum foi de 21% e da gordura abdominal visceral foi de 42%, quando analisados os dois itens conjuntamente obteve-se uma herdabilidade de 6%. Assim, 29% da influência genética da insulina foi atribuída à gordura abdominal

visceral, enquanto 14% da influência genética da gordura abdominal visceral foi atribuída à insulina. Desta forma, concluiu-se que um terço da herdabilidade da insulina é atribuída à gordura abdominal visceral e uma parte ainda menor da herdabilidade da gordura abdominal visceral é atribuída à insulina de jejum. A predominância do componente genético sobre o ambiental, nesta população, foi constatada a partir da observação de que houve correlação significativa entre pais e filhos e entre irmãos, não havendo correlação significativa entre maridos e esposas.

1.4 Estudo de fatores principais

Ao realizar a análise de fatores principais entre 432 indivíduos de 68 famílias (média de 8,4 indivíduos por família) americanas de origem asiática (segunda geração de japoneses - nisei), maiores de 18 anos, sem história prévia de DM-2, definiram-se três fatores: fator 1 (perfil lipídico), 2 (obesidade e níveis de insulina, glicose e proteína C reativa) e 3 (pressão arterial sistólica e diastólica) (7).

A combinação de 3 dos principais fatores definidos em um estudo realizado com probandos chineses adolescentes (32) (n=1.356; 4,2 indivíduos por família) explicou 68% da variância total. Foi definido como fator 1 PA, CA e IMC; como fator 2, CT e LDL-c; e, como fator 3, HOMA, glicemia, TG e HDL-c.

O *Northern Manhattan Family Study* (34) confirmou dados publicados previamente sobre a possibilidade de componentes como glicemia, obesidade e dislipidemia possuírem pesos relativamente altos em uma mesma combinação, durante a análise de fatores principais.

2 OBJETIVO

O objetivo deste projeto é determinar a influência genética (herdabilidade) dos fatores envolvidos na síndrome metabólica em uma amostra da população brasileira.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Este foi um estudo epidemiológico, observacional, prospectivo, de delineamento transversal e base familiar. Consistiu em entrevistas com a utilização de questionários padronizados e estruturados para uma amostra representativa do universo pesquisado.

O estudo foi planejado no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração (InCor), realizado em parceria com o Instituto de Matemática e Estatística (IME-USP) e executado por alunos do curso de graduação em Medicina previa e adequadamente treinados.

3.1.1 Período do Estudo

O estudo foi realizado no período de Dezembro de 2005 a Janeiro de 2006.

3.1.2 Área de Estudo

O estudo foi realizado na cidade de Baependi, Minas Gerais.



Figura 1: Localização do município de Baependi

3.1.2.1 Histórico do Município

Os primeiros relatos do nome Baependi, que em Tupi-Guarani significa “a clareira aberta”, surgiram em 1692.

Uma das mais antigas cidades de Minas, em princípio do século XIX, compreendia uma das treze vilas dentre os inúmeros arraiais espalhados pela Capitania de Minas Gerais.

Inicialmente, a atividade econômica limitou-se à mineração, que logo se esvaeceu pois a presença do ouro em Baependi era em pequena quantidade, perdendo espaço para a agricultura, especificamente a lavoura do tabaco, que a tornou o centro produtor da Província de Minas Gerais. A cultura do tabaco trouxe, paulatinamente,

as bases do desenvolvimento econômico ao arraial de Santa Maria de Baependi que, em 1814, ganhou foro de Vila. Em 2 de Maio de 1856, foi elevada à categoria de cidade.

3.1.2.2 Espaço geográfico

Localizada na região da APA-MANTIQUEIRA (Área de Proteção Ambiental), possui área de 752 Km².

As altitudes variam entre 868 e 2.359m. A temperatura média anual é de 20,6°C e índice médio pluviométrico anual situa-se em torno de 1.800 mm.

O município de Baependi delimita-se com os seguintes municípios: Conceição do Rio Verde e São Tomé das Letras (ao Norte), Cruzília (Nordeste), Aiuruoca (Leste), Alagoa (Sudeste), Itamonte e Pouso Alto (Sul) e Caxambu (Sudoeste).

3.1.2.3 Distribuição da população

O município de Baependi, em 2007, possui uma população estimada em 18.273 habitantes, sendo 9.148 habitantes do sexo masculino e 9.125 do feminino (Tabela 1). Aproximadamente 68,4% da população residente na área urbana do município e 31,6% na área rural. A população idosa, considerando indivíduos acima de 60 anos, é de aproximadamente 2.063 habitantes. O Centro de Desenvolvimento e Planejamento Regional (CEDEPLAR) descreveu a dinâmica da população

baependiana, nos últimos anos, com relação à distribuição do número de indivíduos por faixa etária (Tabela 2).

Tabela 1 - População residente no município de Baependi por faixa etária e sexo, em 2007

Faixa Etária	Masculino	Feminino	Total
Menor 1			
	133	146	279
1 a 4	570	564	1.134
5 a 9	843	829	1.672
10 a 14	874	889	1.763
15 a 19	875	926	1.801
20 a 29	1.489	1.430	2.919
30 a 39	1.409	1.370	2.779
40 a 49	1.160	1.150	2.310
50 a 59	764	789	1.553
60 a 69	562	556	1.118
70 a 79	338	336	674
80 e +	131	140	271
Ignorada	-	-	-
Total	9.148	9.125	18.273

FONTE: IBGE, Censos e Estimativas

Tabela 2 - Dinâmica da População no período de 2000 a 2006

Projeção da População	População de 0 a 3 anos	População de 4 a 5 anos	População de 6 anos	População de 7 a 10 anos	População de 11 a 14 anos	População de 15 a 17 anos	População de 18 a 20 anos	População de 21 a 24 anos	População de 25 anos ou mais
2000	1.071	606	317	1.291	1.354	1.022	1.016	1.153	9.610
2001	1.061	559	320	1.262	1.324	997	1.025	1.171	9.732
2002	1.080	538	281	1.246	1.294	982	992	1.211	9.860
2003	1.107	524	275	1.205	1.263	978	952	1.235	9.994
2004	1.139	520	262	1.166	1.231	957	939	1.243	10.132

2005	1.165	528	262	1.126	1.218	946	941	1.247	10.361
2006	1.178	541	258	1.071	1.200	918	936	1.202	10.505

FONTE: CEDEPLAR

O número de domicílios no município se distribui da seguinte forma:

Zona rural: 1.448

Periferia: 1.768

Área urbana: 2.877

De acordo com a etnia, na população do sudeste do Brasil (dados do Censo de 1991) a prevalência é de população branca (63%), seguida por parda (30%) e negra (6%). Nesta amostra de Baependi, têm-se padrão de distribuição semelhante: 75% de brancos, 18% de mulatos e 5% de negros.

3.1.2.4 Sistema econômico

O município de Baependi é extenso em sua área territorial, com estradas vicinais de difícil acesso, renda per capita baixa e êxodo rural acentuado. A economia de Baependi baseia-se na Agropecuária, Laticínios, Artesanato e Turismo. Cultiva-se café, milho, feijão, arroz e mandioca, cada uma delas com mais de 100 hectares de terra cultivada. O café é considerado o principal produto. A característica marcante do artesanato é a ocupação de todos os membros da família com esta atividade, desde o menor ao mais idoso.

3.1.2.5 Sistema de saúde

A tabela a seguir mostra a distribuição das causas de mortalidade proporcional, por faixa etária, segundo grupos de causas em 2005 (Tabela 3).

Tabela 3 - Mortalidade Proporcional (%) por faixa etária segundo grupo de causas (CID-10), em 2005, no município de Baependi

Grupo de Causas	20 a 49	50 a 64	65 e mais	60 e mais	Total
Algumas doenças infecciosas e parasitárias	7,1	4,3	2,7	2,4	3,3
Neoplasias (tumores)	14,3	26,1	17,3	16,9	17,5
Doenças do aparelho circulatório	21,4	26,1	37,3	37,3	30,8
Doenças do aparelho respiratório	7,1	4,3	17,3	15,7	12,5
Algumas afec originadas no período perinatal	-	-	-	-	5,0
Causas externas de morbidade e mortalidade	21,4	17,4	4,0	6,0	10,0
Demais causas definidas	28,6	21,7	21,3	21,7	20,8
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

FONTE: Ministério da Saúde/SVS - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Notas: 1. Nas tabulações por faixa etária, sexo ou grupos de causas, estão suprimidos os casos com idade, sexo ou grupo de causa ignorados ou mal definidos, respectivamente. 2. Mortalidade proporcional: percentual dos óbitos informados.

Na tabela 4, pode-se observar a distribuição percentual das internações hospitalares (SUS) por grupo de causas e faixa etária, em 2006, no município de Baependi; e, na tabela 5, o coeficiente de mortalidade para algumas doenças seleccionadas (por 100.000 habitantes) no decorrer dos últimos anos.

Tabela 4 – Distribuição percentual das internações hospitalares (SUS) por grupo de causas e faixa etária, em 2006, no município de Baependi – CID10

Capítulo CID	< 1	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 19	20 a 49	50 a 64	65 e mais	Total
I. Algumas doenças infecciosas e parasitárias	10,5	2,9	5,9	-	-	1,3	2,1	1,2	1,7
II. Neoplasias (tumores)	-	17,1	-	8,3	-	5,1	5,6	1,6	4,2
III. Doenças sangue e órgãos hemat e transt imunitár	-	17,1	-	-	-	1,3	1,4	0,8	1,7
IV. Doenças endócrinas nutricionais e metabólicas	-	8,6	-	-	1,8	0,8	1,4	1,2	1,3
V. Transtornos mentais e comportamentais	-	-	-	-	1,8	4,3	1,4	-	2,1
VI. Doenças do sistema nervoso	-	-	5,9	8,3	-	0,5	-	-	0,4
VII. Doenças do olho e anexos	-	-	-	-	-	1,3	7,7	9,8	4,5
VIII. Doenças do ouvido e da apófise mastóide	-	2,9	-	-	-	-	-	-	0,1
IX. Doenças do aparelho circulatório	-	-	5,9	-	3,6	11,5	41,5	36,1	21,5
X. Doenças do aparelho respiratório	26,3	31,4	35,3	41,7	5,5	8,8	17,6	33,2	18,8
XI. Doenças do aparelho digestivo	5,3	8,6	23,5	8,3	7,3	12,1	9,2	5,7	9,5
XII. Doenças da pele e do tecido subcutâneo	-	-	-	-	-	0,3	1,4	1,2	0,7
XIII. Doenças sist osteomuscular e tec conjuntivo	-	-	5,9	-	-	1,9	2,8	1,2	1,7
XIV. Doenças do aparelho geniturinário	5,3	8,6	5,9	-	1,8	2,7	3,5	1,6	2,8
XV. Gravidez parto e puerpério	-	-	-	8,3	70,9	40,5	-	-	21,3
XVI. Algumas afec originadas no período perinatal	21,1	-	-	-	-	0,3	-	-	0,6

XVII.Malf cong deformid e anomalias cromossômicas	31,6	2,9	-	8,3	-	0,3	-	-	1,0
XVIII.Sint sinais e achad anorm ex clín e laborat	-	-	-	8,3	-	1,3	-	0,4	0,8
XIX. Lesões enven e alg out conseq causas externas	-	-	11,8	8,3	7,3	5,1	3,5	5,7	5,0
XX. Causas externas de morbidade e mortalidade	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XXI. Contatos com serviços de saúde CID 10ª Revisão não disponível ou não preenchido	-	-	-	-	-	0,5	0,7	-	0,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

FONTE: SIH/SUS

Tabela 5 – Coeficiente de mortalidade por 100.000 habitantes

Causa do Óbito	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Aids	5,9	-	-	-	-	-	11,1
Neoplasia maligna da mama (/100.000 mulheres)	12,0	45,7	-	22,6	-	-	-
Neoplasia maligna do colo do útero (/100.000 mulh)	-	-	11,4	11,3	-	-	33,3
Infarto agudo do miocardio	35,5	28,5	11,4	50,8	22,5	55,9	16,6
Doenças cerebrovasculares	94,6	68,5	73,8	84,7	73,1	72,7	55,3
Diabetes mellitus	11,8	17,1	22,7	-	11,2	22,4	55,3
Acidentes de transporte	17,7	17,1	11,4	5,6	16,9	-	33,2
Agressões	-	5,7	11,4	-	5,6	11,2	11,1

FONTE: SIM (Sistema de Informação de Mortalidade)

3.1.2.6 Sistema de saneamento

Na zona urbana, 90% dos habitantes são atendidos por rede de esgoto e 95% por rede de água tratada no município.

3.2 Cálculo da amostra

Para cumprir os requisitos estatísticos mínimos para estimar a prevalência dos fatores de risco correlacionados à síndrome metabólica nesta população, foram examinadas aproximadamente 1.700 pessoas, estratificadas pela densidade populacional do município, provenientes de 119 famílias selecionadas aleatoriamente.

3.2.1 Sistema de Amostragem

Primeiramente, para convocação das famílias, a abordagem foi domiciliar, com o procedimento de amostragem probabilística por estágios:

1º estágio: Seleção de setores censitários (Dados do censo 2000 – IBGE). Foram sorteados conjuntos de quarteirões onde a pesquisa foi realizada (Figura 2).

2º estágio: Seleção dos domicílios. Realizado por sorteio aleatório sistemático. Os domicílios foram arrolados simultaneamente com os procedimentos de entrevista (Vide Anexo A). A amostragem aleatória foi de 11 setores censitários (SC) dentre o total (n=12) dos definidos na cidade, procedendo-se com a amostragem sistemática de unidades domiciliares (UD) dentro dos SC, adotando-se um fator de

amostragem igual a 20, aleatorizando-se o ponto inicial do percurso. Por fim, foram selecionadas 119 UD dentre as 4.576 declaradas pelo Censo 2000 (IBGE).

3º estágio: Levantamento da estrutura familiar das UD amostradas. Isto foi realizado através da construção e aplicação de um questionário de estrutura familiar (Vide Anexo A). No arrolamento de domicílios foram preenchidos as planilhas de arrolamento e o questionário de estrutura familiar. Dentro de cada UD amostrada o questionário foi aplicado a um morador maior de 18 anos presente na ocasião da abordagem, residente no domicílio, que concordasse em responder ao questionário. No caso de insucesso a UD vizinha passava a ser pesquisada.

Estes estágios do projeto foram realizados com o suporte técnico de alunos e professores do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo. A abordagem domiciliar foi realizada por alunos da Faculdade de Medicina de Itajubá, tendo como equipe de apoio agentes de saúde do Programa de Saúde da Família do município.

Toda a equipe foi previamente treinada por profissional de Psicologia antes da realização da abordagem domiciliar para que se garantisse maior entrosamento da equipe com a população local, resultando em maior adesão ao projeto.

Devido à ocorrência de fatores de risco associados à SM estar, por várias razões, vinculada à classe sócio-econômica dos indivíduos, seria recomendado que a amostragem das unidades domiciliares fosse estratificada de forma balanceada entre as diversas classes. No caso do município de Baependi, o estudo restringiu-se à zona urbana do município, a qual é considerada homogênea quanto à classe sócio-econômica.

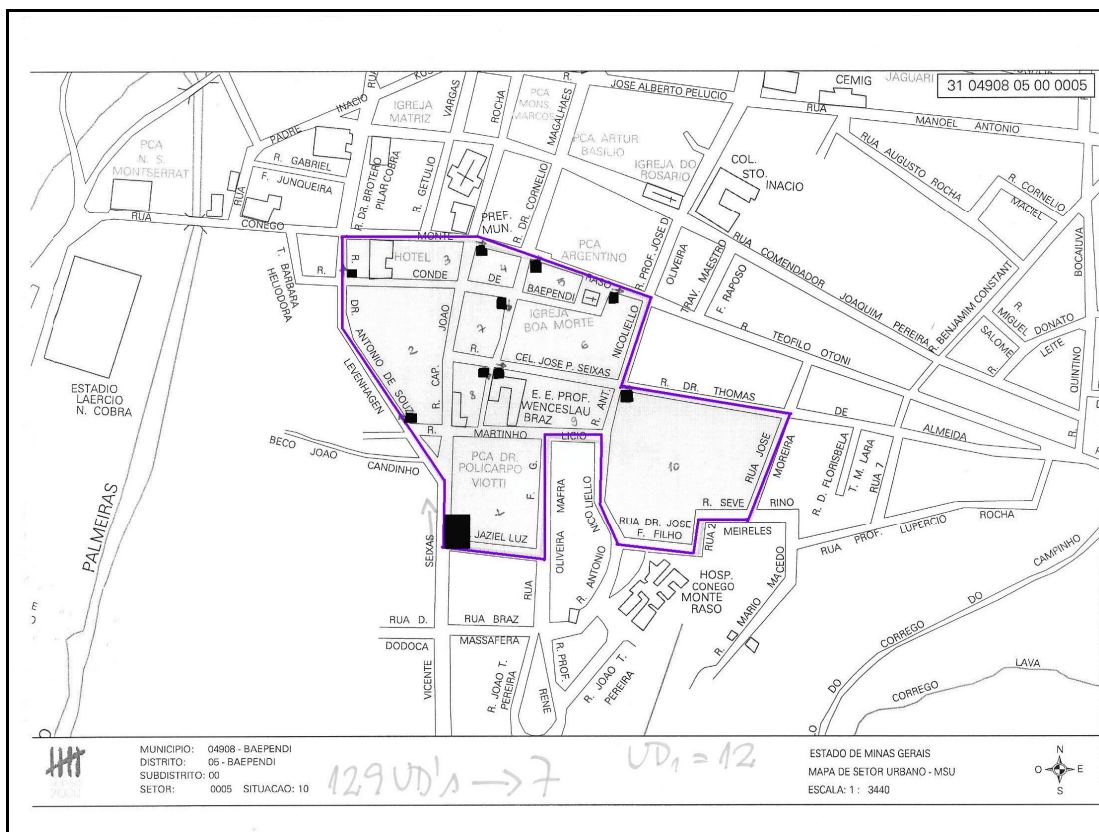


Figura 2 – Exemplo de definição de um setor censitário. A área delimitada define a dimensão do setor censitário; Quadrado maior é o ponto inicial do percurso; Quadrados menores são as unidades domiciliares selecionadas

3.3 Convocação de indivíduos e heredograma

3.3.1 Convocação de indivíduos

Inicialmente, foram convocados para comparecerem ao Posto de Saúde o indivíduo responsável pela unidade residencial escolhida e seus parentes em primeiro grau (pais, irmãos e filhos). Após a avaliação de todos estes familiares relacionados, realizava-se nova convocação de outros familiares também vinculados em primeiro

grau. A convocação foi realizada por telefone, após contato prévio por parte do probando, por voluntários previamente treinados.

3.3.2 Heredograma

A obtenção dos dados de estrutura familiar (Anexo A) permitiu a construção de heredogramas de todas as famílias amostradas (Figura 3). Esta forma de documentação dos dados familiares facilitou a gerência das fases subsequentes do estudo.

As relações familiares foram confirmadas na ocasião das entrevistas diretamente com todos os membros participantes do estudo utilizando os heredogramas construídos inicialmente.

Os heredogramas foram atualizados diariamente para que se permitisse a expansão das famílias para novas convocações.

Todos os indivíduos foram identificados com o nome por extenso e um número de registro o qual continha até seis algarismos, os três últimos referentes a posição do indivíduo na família e os três primeiros referentes ao número da família em questão.

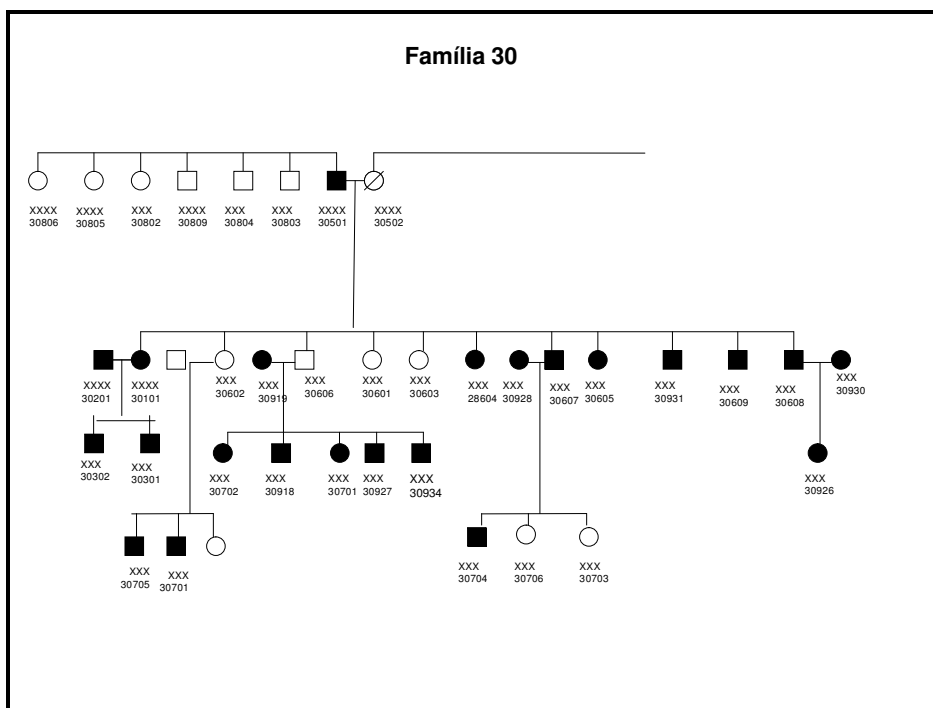


Figura 3 – Exemplo de heredograma de uma família selecionada (Família 30)
 Figuras preenchidas em negro: indivíduos coletados; figuras sem preenchimento: indivíduos a serem convocados; quadrado: sexo masculino; círculo: sexo feminino; figura interceptada por linha: indivíduo falecido

3.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Foram solicitados a leitura e o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos indivíduos selecionados, após serem informados sobre os objetivos da pesquisa e os procedimentos a serem realizados, bem como os riscos e benefícios para a participação no projeto (Anexo C).

A redação do Termo de Consentimento obedeceu às recomendações da Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo.

3.5 Instrumentos de coleta de dados individuais

Após a aplicação de um questionário de estrutura familiar (Vide Anexo A), os indivíduos foram convocados para comparecerem no Posto de Saúde do município para que se iniciasse a fase de coleta de dados fenotípicos e exames laboratoriais. Indivíduos impossibilitados de comparecerem ao Posto de Saúde foram examinados em sua própria residência, onde foi realizada inclusive coleta de sangue para dosagens laboratoriais.

A abordagem clínica foi realizada por acadêmicos da Faculdade de Medicina de Itajubá, previa e adequadamente treinados, coordenados pela pesquisadora responsável. Os questionários foram aplicados com o intuito de se obter informações sobre patologias que acometessem o próprio indivíduo e seus familiares em primeiro grau (pai, mãe, irmãos, e filhos), além da investigação de hábitos de vida (hábito de fumar, consumo de álcool, atividade física, uso de medicamentos). Foi realizado, posteriormente, o exame físico (pressão arterial sistólica e diastólica, peso, altura e circunferência abdominal) (Figura 4).

Foram aplicadas ainda escalas para avaliação de traço de estresse e estado depressivo e realização de eletrocardiograma.

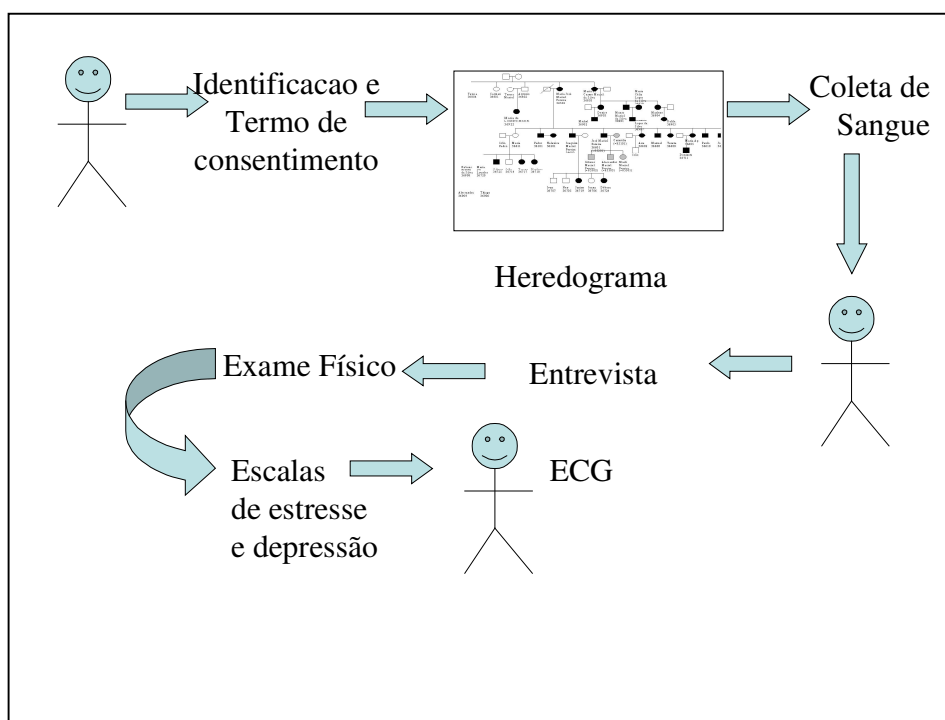


Figura 4 – Protocolo de atendimento

O nível sócio-econômico (escolaridade e renda familiar) também foi avaliado. O processo de coleta dos dados contemplou a aplicação de baterias comuns de questões, visando uma análise comparativa quanto às variáveis sócio-econômicas (Anexo B).

Foram realizadas dosagens de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicemia. Os exames laboratoriais foram realizados pelo Laboratório Municipal de Baependi.

Foi realizada a elaboração de banco de amostras de DNAs e de soroteca. As amostras (4 de urina, 5 de plasma e 5 de soro de cada paciente) foram armazenadas em freezer -80 o C, após terem sido transportadas, em ambulância, da cidade de origem para o InCor sob condições ideais, submersas em gelo seco.

3.5.1 Critério para classificação da Síndrome Metabólica

O indicador essencial da pesquisa foi a avaliação clínico-laboratorial para o diagnóstico de síndrome metabólica. De acordo com os critérios do ATPIII (6), a SM é diagnosticada na presença de pelo menos três dos cinco critérios seguintes: circunferência abdominal $>102\text{cm}$ em homens e $> 88\text{cm}$ em mulheres, triglicérides $\geq 150\text{mg/dL}$, HDL $<40\text{mg/dL}$ em homens e $<50\text{mg/dL}$ em mulheres, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dL}$. Este critério, pela sua praticidade, foi a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica(45). Foi classificado como critério positivo para SM o indivíduo que tivesse valores pressóricos maior ou igual a 130/85 mmHg ou estivesse em uso de medicação anti-hipertensiva. Consideramos também glicemia de jejum $\geq 110\text{mg/dl}$ ou uso de droga hipoglicemiante. Não fizemos o mesmo para uso de droga hipolipemiante porque não obtivemos respostas específicas sobre estas medicações, apenas conseguimos esclarecer quanto ao uso ou não desta classe de drogas.

Apesar de a circunferência abdominal ser o único componente de medida corpórea na definição da SM pelo critério escolhido, avaliamos o IMC nesta amostra para verificarmos a presença de sobrepeso ou obesidade e a necessidade de ajuste para tal covariável.

3.5.2 Questionários

O questionário foi elaborado com a intenção de traduzir os objetivos da pesquisa gerando resultados conclusivos e consistentes do ponto de vista de lógica interna, além de motivar o entrevistado a cooperar com a pesquisa e fornecer corretamente a informação, utilizamos como modelo o “Projeto Corações do Brasil”. Foi formatado de maneira a permitir quaisquer análises estatísticas que pudessem ter validade explicativa (Vide Anexo 2). Os questionários foram aplicados pelos alunos de graduação do curso de medicina prévia e devidamente treinados.

3.5.2.1 Variáveis Sócio-Econômicas e Demográficas

Foram investigados grau de escolaridade, renda mensal e tipo de ocupação (trabalho) de todos os membros do grupo familiar.

3.5.2.2 Variáveis comportamentais

Cada entrevistado foi questionado quanto a ingestão de bebida alcoólica (tipo, frequência e quantidade) e de tabaco (tipo, frequência e quantidade) e a realização de atividade física semanal, assim como a história pregressa e familiar de patologias que compõe a síndrome metabólica. Aplicou-se ainda escalas para avaliação de estado depressivo e traço de estresse.

Foi considerado sedentário o indivíduo que exercesse suas atividades diárias sentado e que não caminhasse durante o trabalho e, adicionalmente, não praticasse nenhuma atividade física. Observe no Anexo A, as variáveis V16 e V17.

3.5.3 Medida da pressão arterial

A pressão arterial (PA), tanto a sistólica quanto a diastólica, foi mensurada pelo método oscilométrico, com um manômetro digital marca OMRON, modelo HEM-741CINT, aprovado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. O manguito foi colocado no braço esquerdo, após repouso de cinco minutos. Foram realizadas três mensurações de PA, com intervalos de 3 minutos. A medida da pressão arterial foi precisa para que as comparações fossem válidas. Os procedimentos necessários para capacitação do pessoal responsável pela mensuração da pressão arterial foram padronizados e descritos em manual.

3.5.4 Medidas antropométricas

A avaliação antropométrica foi baseada nas medidas de peso e altura, cálculo do IMC e circunferência abdominal.

Os critérios adotados para a aferição e avaliação dos índices antropométricos estão descritos abaixo:

3.5.4.1 Peso

O peso foi aferido em balança de plataforma da marca Tanita, com uma carga máxima de 150 Kg e precisão de 100 g, sendo aferida previamente a cada medição. Os indivíduos foram pesados em pé, descalços e com roupas leves.

3.5.4.2 Estatura

A estatura foi determinada por meio de um antropômetro de campo com escala em cm e a precisão de 1 mm. Os pacientes foram colocados de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente, sendo que a leitura foi feita no milímetro mais próximo.

3.5.4.3 Índice de massa corporal

O índice de massa corporal (IMC) corresponde à relação entre o peso corporal e o quadrado da estatura. Para calcular o IMC o peso corporal é medido em quilogramas e a estatura é convertida em metros [IMC = Peso (Kg) / Estatura (m)²]. Os indivíduos adultos foram analisados segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde, que considera:

Normal: IMC 18,5 a 24,9

Sobrepeso: IMC 25,0 a 29,9

Obesidade Grau I: IMC 30,0 a 34,9

Obesidade Grau II: IMC 35,0 a 39,9

Obesidade Grau III: IMC > 40

3.5.4.4 Circunferência abdominal

A circunferência abdominal foi mensurada no ponto médio entre o arco costal inferior e a crista ilíaca ipsolateral. Classificou-se, de acordo com o sexo, como obesidade abdominal quando circunferência superior a 102cm em homens e 88cm em mulheres.

3.6 Variáveis laboratoriais

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas.

As seguintes provas bioquímicas foram realizadas: colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides e glicose séricos.

Os exames supra citados foram dosados pelo método enzimático colorimétrico (ANALISA Diagnóstica, 2000).

Os procedimentos foram normatizados no Laboratório Municipal de Análises Clínicas (Baependi), a fim de uniformizá-los durante o período de execução do estudo, incluindo procedimentos de recopilação de amostras, métodos de calibragem, métodos analíticos, procedimentos de controle de qualidade interna e externa.

3.7 Controle de Qualidade e Confiabilidade

O controle de qualidade foi garantido pelo treinamento prévio de todos os entrevistadores.

Após o preenchimento dos questionários pelos entrevistadores, esses foram avaliados quanto à qualidade das informações e checados quanto ao preenchimento completo e correto, diariamente.

O suporte técnico e supervisão de coleta foram realizados por técnico especializado em pesquisa do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular (InCor) durante todo o período do estudo.

3.8 Aspectos principais das intervenções

Os pacientes com valores laboratoriais alterados foram encaminhados para acompanhamento nas Unidades Básicas de Saúde do município.

3.9 Processamento e análise dos dados

3.9.1 Processamento dos dados

Dados do questionário familiar, como anamnese, mensurações de exame físico e resultados de exames laboratoriais foram inicialmente digitados e conferidos usando os recursos do aplicativo IMPS 4.1 (Integrated Microcomputer Processing System). O banco de dados construído foi então implementado no programa SPSS e a análise estatística descritiva foi realizada usando os recursos do mesmo programa.

Para as variáveis quantitativas foram calculadas medidas-resumo como média, desvio padrão e quartis e o comportamento das variáveis foi observado graficamente por meio de Box-plots e histogramas. Medidas foram tomadas para transformar variáveis contínuas cuja distribuição apresentasse fugas da normalidade. Neste caso, a transformação logarítmica (base neperiana) foi adotada nas análises inferenciais. Além disso, a análise das variáveis requereu sua categorização sob critérios específicos, como os pontos de corte utilizados para os componentes da síndrome metabólica segundo critérios do ATPIII (6). No caso de variáveis qualitativas (como sexo, por exemplo) foram calculadas frequências observadas e relativas de ocorrência das categorias.

Para os testes de hipóteses estatísticas realizados, níveis descritivos (p) foram calculados para as estatísticas envolvidas e adotou-se um nível de significância (α) igual a 5% como critério de rejeição.

3.9.2 Cálculo da herdabilidade

Obtendo-se dados familiares e fenotípicos, e não se dispondo de dados moleculares, foram ajustados modelos de componentes de variância poligênicos aos dados para o cálculo de herdabilidades devido ao efeito do poligene (muitos locos cromossômicos dispersos ao longo do genoma com algum efeito sobre o traço).

O modelo de componentes de variância é baseado na clássica decomposição genética de um fenótipo Y , sendo descrito como uma função linear de traço quantitativo e é dado por:

$$Y = \mu + X_E \beta_E + g + e$$

onde μ é a média global do traço e X_E e β_E representam, respectivamente, a matriz de delineamento e o vetor de parâmetros associados a efeitos fixos ambientais (por exemplo, covariáveis), g é o efeito aleatório aditivo do poligene e e é o efeito aleatório residual. Sob tal modelo, a variância do traço é dada pela soma de dois componentes de variância, um devido ao poligene e outro ao resíduo,

$$\sigma_Y^2 = \sigma_g^2 + \sigma_e^2$$

e a covariância entre indivíduos (Y_1, Y_2) só depende do grau de parentesco entre eles, isto é:

$$Cov(Y_1, Y_2) = 2\phi_{12} \sigma_g^2,$$

onde 2ϕ é o grau de parentesco entre os indivíduos.

Considerando os dados totais (indivíduos de todas as famílias), indivíduos não parentes são considerados não correlacionados. A matriz de variância e covariância do modelo poligênico para a família f é:

$$\Omega_f = 2\Phi_f \sigma_g^2 + I_f \sigma_e^2,$$

onde 2Φ é a matriz de relacionamento e

I: matriz identidade - para suposição de mesmos fatores ambientais em que os indivíduos são expostos.

A partir da construção de heredogramas elaboramos a planilha de relacionamento, a qual continha o número da família, número do indivíduo, número dos pais e sexo. Estes dados foram imputados no software SOLAR (46) e, assim, foram estimadas as matrizes de relacionamentos e de variância e covariância (Figura 5). A matriz de relacionamento leva em consideração a carga genética compartilhada entre indivíduos da mesma família (29). Por exemplo, a carga genética compartilhada entre pai e filho é igual a meio; entre irmãos, meio; entre avô e neto, um quarto, entre esposo e esposa, zero. A matriz de variância e covariância contém todas as matrizes de relacionamentos, então como foram utilizados 1.666 indivíduos de 81 famílias para a análise, tem-se uma matriz, também denominada bloco diagonal, de tamanho 1.666 x 1.666.

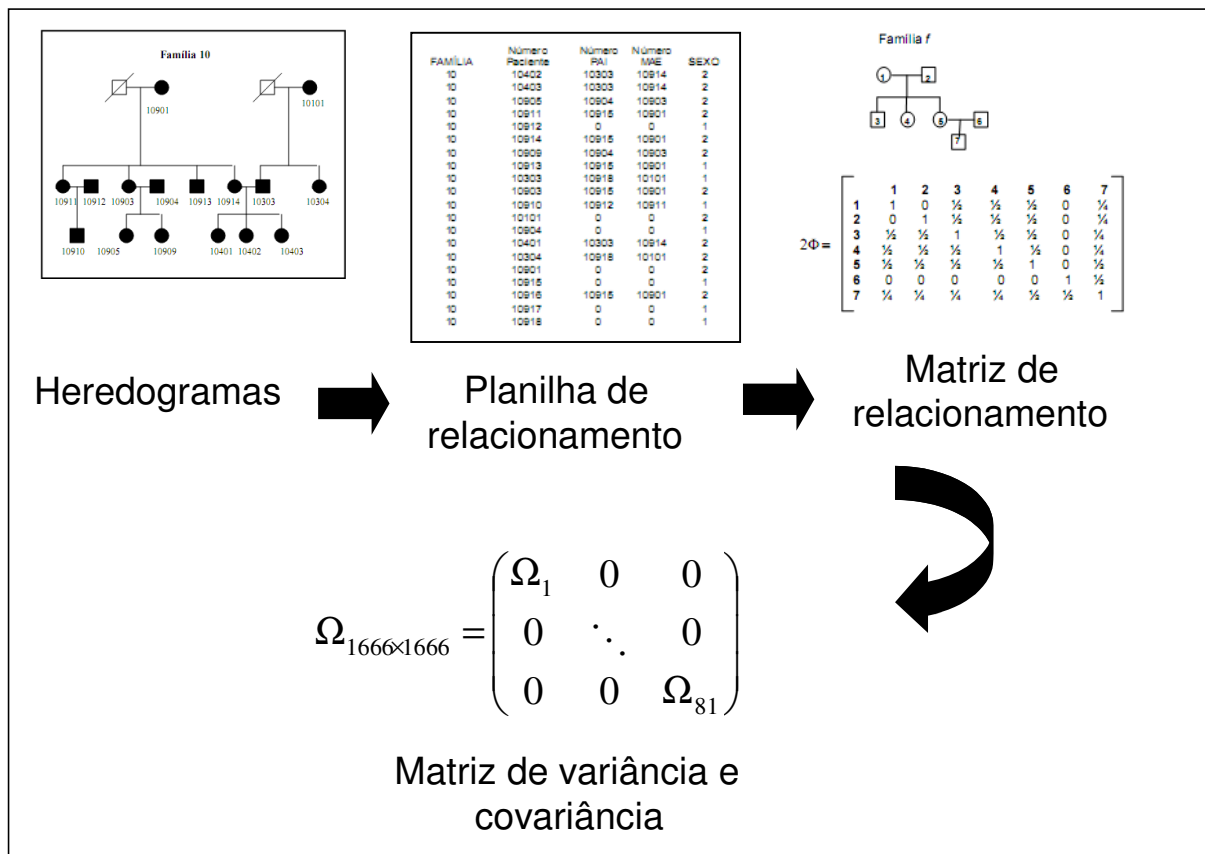


Figura 5: Elaboração das matrizes de relacionamento e de variância e covariância

No ajuste do modelo, o efeito do poligene é avaliado por meio do teste da hipótese:

$$H_0 : \sigma_g^2 = 0 \quad H_1 : \sigma_g^2 > 0 .$$

A estatística razão de verossimilhanças é adotada na tomada de decisão. Se a hipótese nula é rejeitada (nível descritivo do teste é menor que um nível de significância adotado), tem-se evidência estatística de que há componentes genéticos influenciando a variação do traço. Neste caso, há interesse em se estimar a herdabilidade do traço devido ao efeito do poligene.

3.9.2.1 Definição

A herdabilidade é definida como a proporção da variabilidade fenotípica total atribuída ao efeito genético.

A variância fenotípica total é o resultado da somatória da variância atribuída ao efeito genético à variância atribuída ao efeito resíduo.

$$\sigma_Y^2 = \sigma_g^2 + \sigma_e^2$$

Onde σ_Y^2 representa a variância fenotípica total, σ_g^2 a variância atribuída ao efeito genético e σ_e^2 a variância atribuída ao ambiente(46-48).

Assim, a herdabilidade (h_g^2) é a relação entre a variância atribuída ao efeito genético e a variância fenotípica total.

$$h_g^2 = \frac{\sigma_g^2}{\sigma_g^2 + \sigma_e^2}$$

3.9.2.2 Software e método

Foi utilizado o programa SOLAR (<http://www.sfbr.org/solar>; versão 4.1.0; Maio de 2007) - Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines - para análise dos dados familiares. Foram calculadas as frequências dos relacionamentos entre os indivíduos e ajustados modelos de componentes de variância a fenótipos de interesse.

Sob tais modelos estatísticos, a herdabilidade poligênica (denotada como h^2) dos fenótipos foi estimada e testada.

O método de componentes de variância pode acomodar pedigrees de qualquer configuração e é compatível com a análise de grandes pedigrees (46). Assim, dados gerados de delineamentos com populações naturais, em que os cruzamentos são aleatórios e a segregação de genes que influenciam o traço pode ser considerada heterogênea para as diferentes famílias amostradas, adaptam-se muito bem a estes modelos.

Foram incluídas covariáveis como sexo, idade, idade² e interação sexo e idade.

3.9.3 Análise Fatorial

A Análise Fatorial é uma análise multivariada que se aplica à busca de fatores num conjunto de medidas realizadas. Ao contrário do indicador que é criado por uma composição de variáveis escolhidas, o fator é identificado pela própria análise fatorial, ou seja, o agrupamento de variáveis não é sugerido por nós, mas sim pela análise. Esta identificação de novas dimensões na análise fatorial recorre à análise de componentes principais. A matriz utilizada para interpretação dos resultados de uma análise fatorial é uma “matriz rodada” que é um artifício para promover maior distinção das relações encontradas. A rotação utilizada foi a ortogonal a qual busca minimizar o número de variáveis com altas cargas num fator (*varimax rotation*). As unidades de medidas dos fatores são fictícias (medidas normalizadas para uma média

zero e variância 1), assim a análise fatorial permite contrastes, não juízos absolutos.

A análise fatorial utiliza medidas métricas (variáveis contínuas) (49).

A análise de componentes principais reduz um grande número de variáveis inter-correlacionadas a um pequeno subgrupo de variáveis independentes (fatores) que podem representar fenótipos distintos, tanto estatística quanto fisiologicamente.

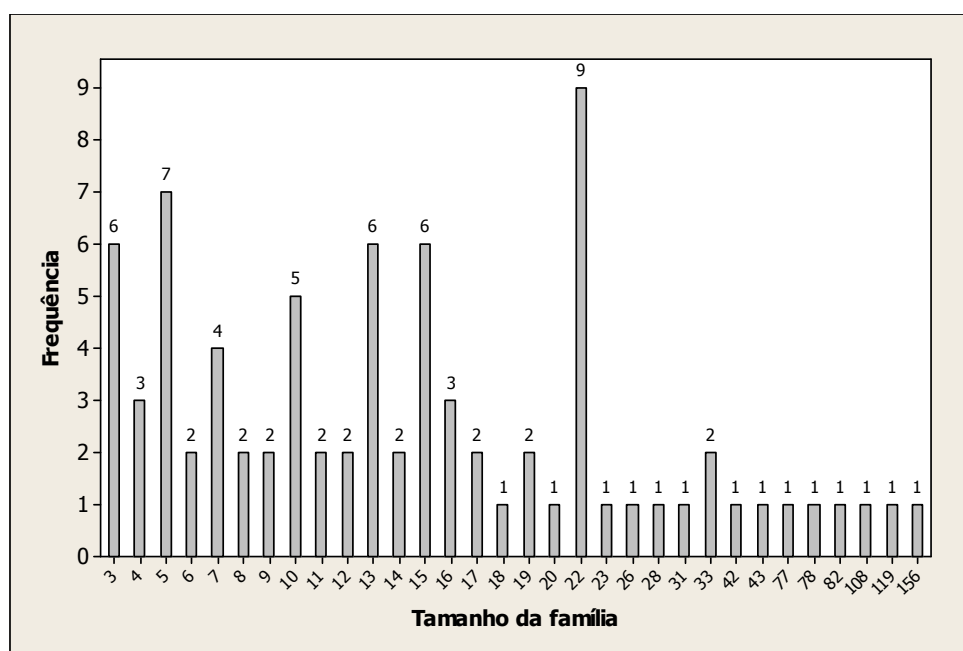
4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva

Foram amostradas 119 famílias de 11 dos 12 setores censitários existentes na zona urbana do município de Baependi – MG, sendo avaliada 13,64% da população do município acima de 18 anos de idade (12.549 habitantes no ano de 2005), totalizando 1.712 indivíduos.

Um total de 1.666 indivíduos (723 homens e 943 mulheres) de 81 famílias tiveram seus fenótipos utilizados para análise de herdabilidade, o que resulta em aproximadamente 21 indivíduos por família (média de 20,57, desvio padrão da média de 26,25, mediana de 13). A variação de indivíduos por família foi de 3 a 156 indivíduos /família. A frequência do número de famílias de acordo com o tamanho pode ser observada no Gráfico 1.

Gráfico 1 - Frequência do número de famílias de acordo com o tamanho



Com relação ao número de gerações por família, aproximadamente 54% (n=44) das famílias estratificaram-se em 3 gerações, 45% (n=36) em 2 gerações e 1% (n=1) em 4 gerações. A análise de pedigrees com múltiplas gerações possui maior poder estatístico quando comparado a estudos com pequenos núcleos familiares.

O número de identificação de cada heredograma, o número de indivíduos avaliados e o número de gerações por família podem ser observados na tabela 6. Algumas famílias somam-se a outras por apresentarem indivíduos coincidentes em núcleos familiares distintos, por exemplo, as famílias de identificação 11, 44 e 62 possuem indivíduos em comum, assim consideramos uma única família.

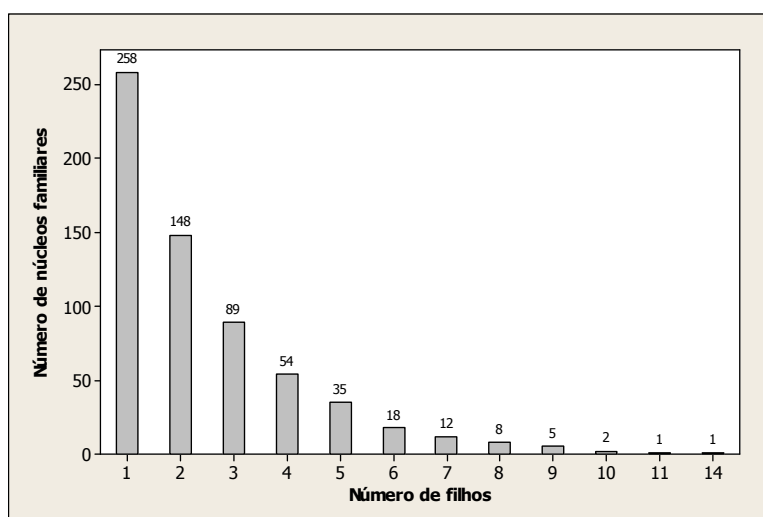
Tabela 6- Número de gerações por família e número de indivíduos avaliados por família

Identificação da Família	Número de gerações	Número de indivíduos por família
2	2	5
4	4	31
5	3	33
7	2	22
9	2	16
11+44+	3	43
62		
12	2	3
14	3	13
15+115	3	78
16	3	22
17	3	28
18	3	23
19	3	22
20+33+	3	77
81		
22	3	7
24	2	4
27	3	42
28+91+	3	156
93		
29	3	9
30+25+	3	119
104		
31	2	3
32	2	3
34	3	9
35	2	6
36+85	3	82
37	2	5
38	2	6
40	2	13
41	3	17
42	3	14
43	3	20
45	2	10
46	2	13
48	3	10
50	2	5
52	2	12
55	3	22
56	3	18
57	2	5
59	2	16
60	3	17
61	2	19

Identificação da Família	Número de gerações	Número de indivíduos por família
63	2	4
64	2	11
66	3	10
67	3	13
68+10+	3	108
116+118		
69	2	15
70	2	15
73	3	15
74	2	22
75	2	26
77	3	22
79	3	8
82	3	5
83	3	22
84	2	7
86	3	8
87	3	3
88	2	12
89	2	15
90	2	13
92	3	13
95	2	10
96	3	5
98	2	15
100	2	4
101	2	19
102	2	11
103	2	3
105	3	22
106	3	14
107	3	10
109	3	7
110	3	33
111	3	15
112	2	5
114	2	16
117	3	22
120	3	7
122	3	3

Somente para fins de análise de relações dos núcleos familiares, foram incluídos nos heredogramas indivíduos que não foram fenotipados ($n=594$) totalizando 2.260 indivíduos. O total do número de filhos nesta população foi de 1558, sendo a média de filhos por família de 2,5 ($DP=1,87$) e a mediana de 2 (Gráfico 2). A inclusão de indivíduos não fenotipados foi utilizada exclusivamente para observação do grau de parentesco, utilizando-se indivíduos com os fenótipos de interesse investigados para as demais análises e descrição de dados.

Gráfico 2 – Frequência de núcleos familiares em relação ao número de filhos



A distribuição da amostra de acordo com o tipo de relacionamento fez-se da seguinte maneira: 631 núcleos familiares, o que compreende pai, mãe e filhos; 3.074 relacionamentos entre pais e filho; 2.211 entre irmãos; 2.516 entre avós e netos; 3.387 entre primos em primeiro grau; e, 860 entre primos em segundo grau.

A média de idade foi de 44 anos, variando de 18 a 95 anos. As mulheres representaram 56,6% do total de indivíduos avaliados. Os valores médios de circunferência abdominal, glicemia, TG, HDL-c e PAS e PAD, por sexo, encontram-se na tabela 7, havendo diferença significativa entre os sexos para circunferência abdominal, HDL-c, PAS e IMC.

Tabela 7 - Dados da população geral

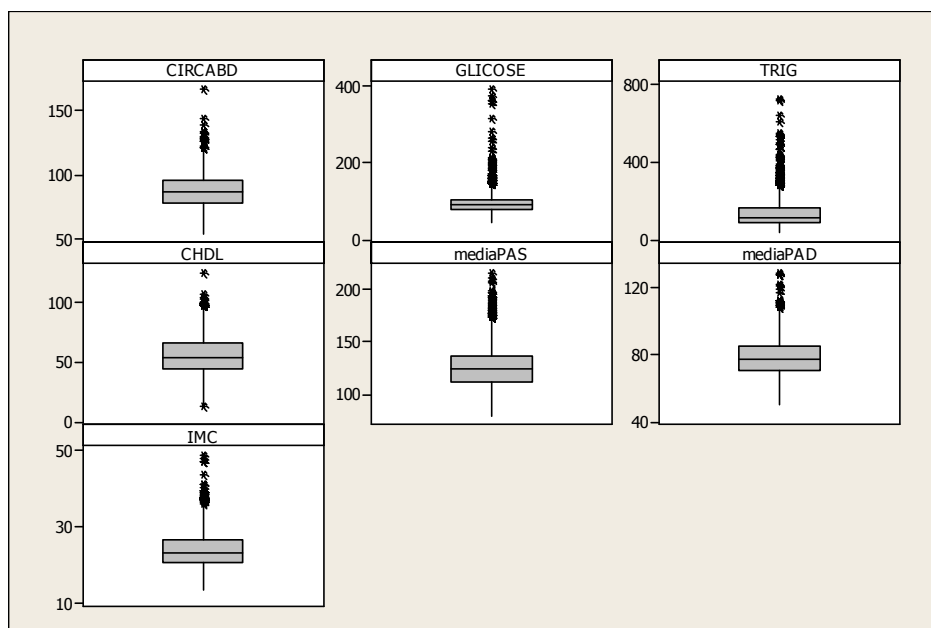
Variável	TOTAL (n=1.666)			Homens (n=723)			Mulheres (n=943)		
	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP
Idade (anos)	1664	44,1	17,0	722	44,7	17,5	942	43,7	16,5
CA (cm)*	1646	87,4	12,5	715	86,8	11,6	931	87,9	13,1
Glicemia (mg/dl)	1609	93,7	29,7	699	93,1	26,5	910	94,2	31,9
TG (mg/dl)	1643	133,3	75,4	716	134,8	82,6	927	132,2	69,4
HDL-c (mg/dL)*	1648	55,9	15,6	716	53,9	15,3	932	57,5	15,7
PAS (mmHg)*	1660	126,8	19,4	721	130,3	18,7	939	124,1	19,4
PAD (mmHg)	1658	78,8	11,4	720	79,4	11,6	938	78,3	11,2
IMC (kg/m ²)*	1630	24,4	4,8	705	23,4	3,8	925	25,2	5,3

* diferença significativa ($p < 0,05$) entre os sexos masculino e feminino.

CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides; HDL-c: HDL colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea

A distribuição dos valores dos componentes da SM, levando-se em consideração a mediana obtida, pode ser observada no gráfico 3. Sofreram transformação logarítmica PAS, CA, TG e glicemia.

Gráfico 3 - Distribuição dos valores dos componentes da SM



CIRCABD: circunferência abdominal; TRIG: triglicérides; CHDL: HDL colesterol; média PAS: media de três mensurações de Pressão arterial sistólica; média PAD: média de três mensurações de Pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea

Nesta população, a SM esteve presente em aproximadamente 23% dos indivíduos, sendo 13,6% do sexo masculino e 30,4% do sexo feminino, havendo diferença significativa entre os sexos (Tabela 8). Observamos que a porcentagem de indivíduos com a glicemia alterada foi superior entre as mulheres (20,9% das mulheres e 17,4% dos homens; $p < 0,05$). O mesmo foi observado para circunferência abdominal alterada (45,1% das mulheres e 8,7% dos homens; $p < 0,05$) e baixas taxas de HDL-c (34,3% das mulheres e 16,9% dos homens; $p < 0,05$). Sobrepeso e obesidade também predominaram no sexo feminino, sendo as mulheres mais sedentárias (23,7% contra 21,1%; $p < 0,05$). A pressão arterial alterada ($PA \geq 130/85\text{mmHg}$) prevaleceu entre os homens (49,8% contra 45,5%). Para níveis alterados de TG (29,0% das mulheres e 28,6% dos homens), os valores foram

equivalentes para ambos os sexos. As variáveis PA e glicemia foram ajustadas para o uso de medicação anti-hipertensiva e hipoglicemiante.

Tabela 8 - Número e porcentagem de pacientes, por sexo, que apresentam fenótipos alterados

Variável	Total		Masculino		Feminino	
	N	Alterado	N	Alterado	N	Alterado
SM (%)	1665	385 (23,1%)	722	98 (13,6%)	943	287 (30,4%)
CA alterada (%)	1646	482 (29,3%)	715	62 (8,7%)	931	420 (45,1%)
Glicemia alterada (%)	1606	311 (19,4%)	700	122 (17,4%)	906	189 (20,9%)
TG alterado (%)	1643	474 (28,9%)	716	205 (28,6%)	927	269 (29,0%)
HDL-c alterado (%)	1648	441 (26,8%)	716	121 (16,9%)	932	320 (34,3%)
PA alterada (%)	1661	790 (47,6%)	791	394 (49,8%)	870	396 (45,5%)
IMC>25kg/m ²	1630	629 (38,6%)	705	211 (29,9%)	925	418 (45,2%)
IMC>30kg/m ²	1630	207 (12,7%)	705	45 (6,4%)	925	162 (17,5%)
Sedentarismo	1643	347 (21,1%)	713	127 (17,8%)	930	220 (23,7%)

SM: Síndrome Metabólica; CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides;
PA: pressão arterial; IMC: índice de massa corpórea

* diferença significativa ($p < 0,05$) entre os sexos masculino e feminino

Aproximadamente 69 indivíduos (4,2%) estavam em uso de medicação hipolipemiante, 67 (4,0%) em uso de medicação hipoglicemiante e 24,4% (n=405) em uso de anti-hipertensivos.

A distribuição dos componentes da SM, por idade, pode ser observada na tabela 9. Percebemos o aumento dos valores médios de PA, IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum e TG, de acordo com a faixa etária. Estes dados foram estatisticamente significativos ($p < 0,05$). Níveis de HDL-c não sofreram alterações evidentes.

Tabela 9 - Distribuição das Médias e Desvios-Padrão da Média dos fenótipos analisados, por faixa etária

VARIÁVEIS	18-29 ANOS		30-59 ANOS		MAIS DE 60 ANOS	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
CA (cm)	81,9 ± 10,6	79,5 ± 11,5	87,5 ± 11,4	89,2 ± 11,9	91,1 ± 11,0	95,0 ± 13,0
Glicemia (mg/dl)	85,7 ± 16,7	83,2 ± 17,0	94,6 ± 29,5	93,1 ± 29,7	98,8 ± 26,4	112,8±44,2
TG (mg/dl)	100,6 ± 44,4	106,3 ± 48,0	145,8 ± 87,0	133,9 ± 71,1	148,4±95,0	161,4±75,5
HDL-c (mg/dL)	52,3 ± 13,8	59,5 ± 15,7	54,9 ± 15,5	57,1 ± 15,3	53,3 ± 16,0	55,9 ± 16,5
PAS (mmHg)	122,8 ± 12,4	111,2 ± 12,2	129,4 ± 16,8	124,4 ± 17,7	142,2 ± 23,9	140,9 ± 20,2
PAD (mmHg)	72,9 ± 8,9	72,0 ± 9,0	81,3 ± 11,0	80,5 ± 11,4	82,5 ± 12,9	79,8 ± 10,3
IMC (kg/m ²)	22,6 ± 4,1	21,9 ± 4,4	23,6 ± 3,7	26,1 ± 5,1	24,0 ± 3,8	26,9 ± 5,3

CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides; HDL-c: HDL colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; IMC: índice de massa corpórea

Observamos baixa a moderada correlação dos componentes da SM entre si. A maior correlação positiva observada foi entre as PA sistólica e diastólica (0,738), seguidas pelas correlações entre PAS e circunferência abdominal (0,331), PAD e circunferência abdominal (0,318) e TG e circunferência abdominal (0,288). Circunferência abdominal e TG correlacionaram-se moderadamente com todos os outros componentes. As maiores correlações negativas observadas foram entre HDL-c e circunferência abdominal e entre HDL-c e TG (Tabela 10).

Tabela 10 - Correlação entre os componentes da SM

	CA	Glicemia	TG	HDL-c	PAS
Glicemia	0,174				
TG	0,288	0,237			
HDL-c	-0,135	-0,064	-0,134		
PAS	0,331	0,195	0,217	-0,016	
PAD	0,318	0,154	0,228	0,019	0,738

CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides; HDL-c: HDL colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

De 1.578 indivíduos que tiveram todos os cinco fenótipos avaliados, podemos observar os seguintes números de indivíduos que apresentaram critérios positivos para os componentes da SM: 448 (28,4%) apresentaram 1 critério, 361 (22,9%) apresentaram 2 critérios, 234 (14,8%) apresentaram 3 critérios, 108 (6,8%) apresentaram 4 critérios e 31 (2,0%) apresentaram 5 critérios. Aproximadamente 25,1% dos indivíduos (n=396) não apresentaram nenhum critério para SM. A PA alterada (40,0%) e o HDL-c alterado (24,1%) foram as alterações mais frequentes em indivíduos com apenas um critério para SM. As combinações mais frequentes com 2 critérios foram: PA alterada e TG alterado (21,6%) seguida por PA alterada e circunferência abdominal alterada (17,5%). A combinação mais frequente com 3 critérios foi PA alterada, TG alterado e circunferência abdominal alterada (22,7%) seguida por PA alterada, TG alterado e HDL-c alterado (18,4%). PA alterada, circunferência abdominal alterada, HDL-c alterado e TG alterado (39,8%) foi a combinação mais frequente com 4 critérios presentes (Tabela 11).

Tabela 11- Distribuição da ocorrência dos critérios dos componentes da SM

CA	HDL-c	TG Glc PA	Normal		Alterado		TOTAL
			Normal	Alterado	Normal	Alterado	
SOMA=0 Normal	Normal	Normal	396 (100%)				396
SOMA=1 Normal Normal Normal Alterado	Normal Normal Alterado Normal	Normal Alterado Normal Normal	179 (40,0%) 108 (24,1%) 60 (13,4%)	39 (8,7%)	62 (13,8%)		448
SOMA=2 Normal Normal Normal Normal Alterado Alterado Alterado	Normal Normal Alterado Alterado Normal Normal Alterado	Normal Alterado Normal Alterado Normal Alterado Normal	43 (11,9%) 63 (17,5%) 33 (9,1%)	46 (12,7%) 16 (4,4%) 8 (2,2%)	78 (21,6%) 39 (10,8%) 22 (6,1%)	13 (3,6%)	361
SOMA=3 Normal Normal Normal Alterado Alterado Alterado Alterado	Normal Alterado Alterado Normal Normal Alterado Alterado	Alterado Normal Alterado Normal Alterado Normal Alterado	38 (16,2%)	8(3,4%) 34 (14,5%) 3 (1,3%)	43 (18,4%) 53 (22,7%) 15 (6,4%)	24 (10,3%) 8 (3,4%) 8 (3,4%)	234
SOMA=4 Normal Alterado Alterado Alterado	Alterado Normal Alterado Alterado	Alterado Alterado Normal Alterado		19 (17,6%)	2 (1,9%) 43 (39,8%)	20 (18,5%) 24 (22,2%)	108
SOMA=5 Alterado	Alterado	Alterado				31(100%)	31
TOTAL							1.578

CA: circunferência abdominal; Glc: glicemia; TG: triglicérides; HDL-c: HDL colesterol; PA: pressão arterial

4.2 Análise da herdabilidade

A estimativa de herdabilidade para todos os traços da síndrome metabólica foi elevada, variando de 26 a 40% (ajustado para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade). A circunferência abdominal apresentou o valor mais alto, sendo 40,1% da variabilidade atribuída a fatores genéticos.

Os valores de PAS, circunferência abdominal, glicemia e TG sofreram transformação logarítmica para que se conseguisse a distribuição normal dos valores para análises.

As estimativas de herdabilidade de todos os componentes foram estatisticamente significativas ($p < 0,0001$). Foram realizadas análises quantitativas para todos os traços antes e após ajustes para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade. Os valores de herdabilidade podem ser vistos na tabela 12 e estão expressos como a proporção da variabilidade fenotípica atribuída ao efeito genético, em porcentagem, ajustados para covariáveis.

Antes da realização de ajustes para covariáveis (modelo 1), as herdabilidades das pressões sistólica e diastólica foram de 15 e 16,4%, respectivamente. A herdabilidade da circunferência abdominal foi de 26,1%, TG de 25,7%, glicemia de 32,8% e HDL-c de 31,2%. Quando ajustado para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade (modelo 2), a estimativa de herdabilidade aumentou para todos os traços, principalmente para PAS (25,9%), PAD (26,2%) e circunferência abdominal (40,1%).

Tabela 12 - Herdabilidade dos componentes da SM analisados como traços quantitativos, expressos em percentuais, sem ajuste (modelo 1), com ajuste para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade (modelo 2)

	Modelo 1	Modelo 2
PAS*	15,0	25,9
PAD	16,4	26,2
CA*	26,1	40,1
Glicemia*	32,8	34,5
Triglicérides*	25,7	28,8
HDL-colesterol	31,2	32,0

* transformação logarítmica ; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CA: circunferência abdominal;

Quando os componentes da SM foram tratados como traços discretos, ou seja, quando utilizamos os pontos de corte da definição da SM pelo ATPIII (6), a herdabilidade variou de 25,5% para TG a 54,5% para glicemia de jejum (Tabela 13). A h² da SM foi de 24,5% com ajuste para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade (p=0,0012).

Tabela 13 - Herdabilidade dos componentes da Síndrome Metabólica, analisados como traços dicotômicos, expressos em percentuais, sem ajuste e com ajuste para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade

	Sem Ajuste	Valor p	Com ajuste	Valor p
CA	25,4	<0,0001	40,6	<0,0001
Glicemia	45,9	<0,0001	54,5	<0,0001
Triglicérides	24,0	<0,0001	25,5	<0,0001
HDL-colesterol	31,7	<0,0001	37,8	<0,0001
PA	18,8	<0,0001	37,5	<0,0001
SM	11,5	0,0244	24,5	0,0012

CA: circunferência abdominal; PA: pressão arterial; SM: síndrome metabólica

Realizamos o cálculo da herdabilidade para a variável altura como fenótipo de controle para validar o ajuste do modelo, visto que esta varia em menor escala entre populações. Conforme o esperado a h² obtida para a altura foi de 82%. Realizamos ainda o cálculo de h² para a idade, sendo observado valor próximo a zero.

4.3 Análise de fatores principais

A análise de componentes principais foi realizada com a decomposição de glicemia, TG, HDL-c, PAS e PAD e circunferência abdominal em fatores, onde os três fatores sugeridos correspondem a 71,3% da variância total. O Fator 1 apresentou maior influência da pressão arterial, o Fator 2 de glicemia e triglicérides e o Fator 3 de HDL-c negativamente, visto que a variância explicada por cada um deles corresponde a 32,3%, 21,1% e 18%, respectivamente. A variável circunferência abdominal mostrou influência relativa em todos os fatores (Tabela 14).

Tabela 14 - Decomposição dos componentes da SM em fatores principais

Variáveis	FATOR 1	FATOR 2	FATOR 3
CA	0,495	0,284	-0,360
Glc	0,038	0,888	0,103
HDL-c	0,053	-0,021	0,924
TG	0,237	0,612	-0,303
PAS	0,897	0,107	0,015
PAD	0,907	0,079	0,051
Variância (%)	32,2	21,0	18,1
h² (%) sem ajuste	11,8*	19,9*	22,9*
h² (%) com ajuste	18,6*	19,9*	24,0*

*p < 0.0001

CA: circunferência abdominal; Glc: glicemia; HDL-c: HDL colesterol; TG: triglicérides; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica;

A herdabilidade dos Fatores 1, 2, e 3 foram de 11,8%, 19,9% e 22,9%, respectivamente. Após ajuste para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade, os valores foram de 18,6%, 19,9% e 24,0%. Todos estes valores foram estatisticamente significativos (p<0,0001).

5 DISCUSSÃO

5.1 Considerações gerais

Este estudo permitiu a caracterização da contribuição genética de traços relacionados à SM em uma amostra da brasileira, visto que em nosso meio ainda não temos relatos semelhantes.

Neste estudo utilizamos a definição do ATPIII (6), a qual tem sido predominantemente utilizada em estudo de herdabilidade de traços relacionados à SM. Apesar de serem sugeridos pontos de corte específicos para a circunferência abdominal de acordo com a etnia, por algumas classificações, para a população brasileira estes valores não foram definidos.

Dos 12 setores censitários existentes no município, 11 setores foram avaliados. Um setor foi excluído porque abrangia uma área de baixa densidade demográfica (chácara). A seleção das unidades domiciliares foi realizada através de amostragem sistemática aleatória, ou seja, escolhia-se aleatoriamente um ponto em um quarteirão dentro de determinado setor censitário e, a partir deste ponto, a cada

20 unidades domiciliares, uma unidade domiciliar era selecionada para aplicação do questionário de estrutura familiar. Das 119 UD amostradas, 81 famílias foram consideradas na análise de herdabilidade. Algumas famílias foram excluídas por não constituírem um núcleo familiar (definido pela presença de pai, mãe e filho fenotipados). Durante o estudo dos *pedigrees* observamos que algumas famílias possuíam indivíduos em comum e, desta forma, fizemos a união de alguns heredogramas, pois os mesmos se sobrepunham, reduzindo assim o número absoluto de famílias utilizadas para a análise. Desta forma, dos 1.712 indivíduos inicialmente avaliados, utilizamos 1.666 para a análise estatística, e das 119 famílias amostradas, utilizamos 81.

Este é um estudo transversal que conseguiu avaliar em curto período de tempo - quatro semanas em dois meses consecutivos - um número elevado de indivíduos. Outros estudos de h^2 de traços quantitativos relacionados à SM como o *San Antonio Family Heart Study* (n=950) (35) e o *Framingham Heart Study* (n=1.617) (39) são estudos com grande número de indivíduos fenotipados, porém são estudos longitudinais em que os indivíduos foram incluídos na amostragem em épocas distintas. Para aumentar o número de indivíduos para a análise de traço relacionados à SM, o *Framingham Heart Study* utilizou a glicemia ao acaso, não sendo a glicemia de jejum.

Quanto ao método de amostragem, o único critério de inclusão utilizado foi faixa etária superior a 18 anos, não levando em consideração a presença ou a ausência de outros fatores de risco durante o período de seleção. Desta forma, a amostragem isentou-se de quaisquer fatores que pudessem sub ou superestimar o valor da h^2 .

Avaliamos, então, 1.666 indivíduos de 81 famílias para a estimativa de h^2 de componentes relacionados a SM. A média de indivíduos por família neste estudo foi de aproximadamente 21. Obtivemos uma das maiores relações indivíduos/família quando comparado a outros estudos, como pode ser observado no quadro 2. Vale ressaltar, ainda, a ampla extensão das famílias analisadas neste estudo as quais variam de 3 a 156 indivíduos /família, sendo que 50% possuem pelo menos 13 indivíduos.

Quadro 2 - Relação indivíduos por família em alguns estudos

Estudo	População	N Pacientes	N Famílias	Indivíduo/família	Varição Indivíduo/família
Heritabilities of the MS and its components in the Northern Manhattan Study (34)	<i>Northern Manhattan Family Study</i> - população de alto-risco	803	89	9	3 a 53
Genetic and environmental contributions to cardiovascular risk factors in Mexican Americans (35)	<i>San Antonio Family Heart Study</i> - população geral (alta prevalência de DM e obesidade)	950	42	22,6	-
Phenotypic and genetic clustering of diabetes and MS in Chinese families with type 2 diabetes mellitus (37)	Chineses – história familiar de DM2	913	79	11	2 a 15
Familial aggregation of metabolic syndrome among the Chinese: Report from the Chin-Shan community family study (32)	Probandos chineses adolescentes – população geral	1.356	322	4,2	-
Common familial influences on clustering of MS traits with central obesity and insulin resistance: the <i>Kiel obesity prevention study</i> (43)	Branços norte-europeus, com pelo menos 1 sobrepeso ou obeso na família	492	86	5,7	3 a 10
QTL for obesity, diabetes, hypertension, and dyslipidemia on the island of Kosrae, Federal States of Micronesia (50)	População isolada da ilha Kosrae	1.564	391	4	-
<i>HERITAGE Family Study</i> (44)	Branços canadenses – população saudável e sedentária	512	98	5,2	-
Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families (41)	Branços norte-europeus, população saudável	537	89	6	3 a 28

A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits – <i>Framingham Heart Study</i> (39)	População geral	1617	Não Descrito	Não descrito	Não descrito
Heritability of multivariate factors of the metabolic syndrome in nondiabetic Japanese Americans (7)	População não-diabética	432	68	6,35	2 a 27
Genetic and environmental contributions to cardiovascular disease risk in American Indians (36)	<i>The Strong Heart Family Study</i> - população geral indígena (alta prevalência de DM, RI e obesidade)	950	32	29,7	-
Hereditariedade dos fatores envolvidos na SM – “Corações de Baependi”	Brasileiros – população geral	1.666	81	21	3 a 153

Como relatado em estudos prévios, a análise de pedigrees com múltiplas gerações e elevado número de indivíduos correlacionados por família em uma determinada amostra confere maior poder estatístico para detecção de alterações genéticas (38). Nesta amostra, a maioria dos *pedigrees*, em torno de 54% (n=44), eram constituídos por 3 gerações. O que configura o estudo bastante informativo do ponto de vista genético.

Nesta população, a SM esteve presente em aproximadamente 23% dos indivíduos amostrados, sendo 13,5% do sexo masculino e 30,4% do sexo feminino, valores estatisticamente diferentes. Existe limitação para comparação com dados de estudo de prevalência, visto que este estudo não foi desenhado com tal finalidade. Entretanto, dados da população de Baependi corroboram com nossos próprios dados referentes a outra população brasileira (Vitória – ES) onde circunferência abdominal alterada e baixas taxas de HDL-c prevaleceram entre as mulheres. Na população de Vitória, a prevalência da SM foi de aproximadamente 25%, entretanto, não houve diferença significativa entre os sexos.

Quando utilizamos o ponto de corte para pressão arterial 130/85mmHg verificamos que 49,8% dos homens e 45,5% das mulheres apresentaram números acima deste valor, ressaltando-se que quando utilizamos 140/90mmHg estas taxas apresentaram-se menores: 38,1% para homens e 34,1% para mulheres. Utilizamos os valores 130/85mmHg por ser o ponto de corte do critério escolhido (ATPIII).

Dividindo a população em percentis para a idade - de 18 a 29 anos, 30 a 59 anos e acima de 60 anos - observamos o aumento de valores médios de PA, IMC, circunferência abdominal, glicemia de jejum e TG com o aumento da idade, conforme é esperado.

Ao observarmos a distribuição da ocorrência dos componentes da SM de acordo com o número de critérios presentes para a população amostrada, constatamos que a PA apresenta-se como o fator mais prevalente em quaisquer combinações.

Assim como constatado em outros estudos (7), a maior correlação observada entre os componentes da SM, em nossos dados, foi entre PAS e PAD. Como são utilizadas variáveis diferentes em cada estudo (por exemplo insulinemia, LDL-c, CT) esta foi a única comparação possível.

5.2 Herdabilidade

A herdabilidade de traços como pressão arterial, obesidade abdominal, glicemia e lipídeos é amplamente variável e dependente dos critérios de inclusão e exclusão utilizados em cada estudo. Apesar destas limitações operacionais para comparação com outros estudos, a h^2 atribuída aos traços relacionados à SM é significativa na maioria dos estudos reportados até a atualidade. A pressão arterial apresenta, habitualmente, os menores valores de herdabilidade (entre 16% e 48%) quando comparados aos de HDL-c (entre 39 e 60%) e triglicérides (entre 19 e 47%).

Em nosso estudo estes valores variaram de 26,4% (PAS) a 40,1% (circunferência abdominal) - ajustado para sexo, idade, idade² e interação sexo x idade.

5.2.1 Traços quantitativos

Utilizamos dois modelos para a análise da herdabilidade de traços quantitativos. O modelo 1 (sem ajuste) é descritivo, visto a necessidade de ajustes para sexo e idade dos traços em questão. É sabido que os valores de alguns traços são dependentes destas duas covariáveis. Assim, conforme o esperado, quando realizados os ajustes para idade, sexo, idade² e interação sexo e idade, as estimativas de herdabilidade aumentaram para todos os traços: pressão arterial sistólica (de 15% para 25,9%), pressão arterial diastólica (de 16,4% para 26,2%), circunferência abdominal (de 26,1% para 40,1%), glicemia (de 32,8% para 34,5%), triglicérides (de

25,7% para 28,8%) e HDL-c (de 31,2% para 32,0%). Os traços que apresentaram maiores aumentos nos valores de herdabilidade, são os mais fortemente relacionados às covariáveis sexo e idade, como pressão arterial sistólica e diastólica e circunferência abdominal.

5.2.1.1 Comparação com outros estudos

Há dificuldade em comparar a herdabilidade desta população com dados de outros estudos visto os diferentes critérios e covariáveis utilizados em cada um (Quadro 3).

A maioria dos estudos é realizada em populações específicas, ou seja, de alto ou baixo-risco. Populações de alto-risco são aquelas em que existem critérios de inclusão específicos relacionados a DCV (34). Outros estudos são realizados em populações com elevada prevalência de obesidade e DM-2(34-36, 40, 43, 44) ou levam em consideração a presença ou ausência de história familiar para determinada patologia(7, 41). Populações consideradas de baixo-risco são aquelas que excluem os indivíduos com história prévia de patologias como DM-2 e DCV (denominadas populações saudáveis) (41). Em populações de baixo-risco, a variância atribuída a fatores genéticos é menor quando comparada a outras populações.

Concordante com relatos da literatura (34, 40, 41, 43) os menores valores de h^2 foram observados com traços relacionados a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica – em torno de 26% (Quadro 3). Para estudos com indivíduos de faixa etária semelhante, a circunferência abdominal apresenta valores em torno de 50% (34, 43),

sendo de 40,1% neste estudo. A herdabilidade para triglicérides é muito variável (de 19 a 56%) e obtivemos valores de 28,8%. Já para HDL-c encontramos um dos menores valores de h^2 relatados – 32%.

Quadro 3 - Herdabilidade dos componentes da SM em populações distintas, expressos em percentual

Estudo	População	SM	CA	Glicemia	TG	HDL-c	PAS	PAD
<i>Northern Manhattan Family Study</i> (34)	População de alto-risco	24	46	24	47	60	16	21
Covariáveis		Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade, droga hipoglicemiante	Sexo, idade, medicação hipolipemiante	Sexo, idade, medicação hipolipemiante	Sexo, idade, medicação anti-hipertensiva	Sexo, idade, medicação anti-hipertensiva
<i>San Antonio Family Heart Study</i> (40)	População geral (alta prevalência de DM e obesidade)	-	-	18,3	39,6	45,5	17,8	28,3
Covariáveis	Diferentes para cada traço							
<i>Framingham Heart Study</i> (39)	População geral (entre 30 e 69 anos)	-	-	39	56	62	48	-
Covariáveis				Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade
<i>The Kiel obesity prevention study</i> (43)	Branco nort-europeus, com pelo menos 1 sobrepeso ou obeso na família	-	54	31	31	39	18	27
Covariáveis			Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade
<i>Community-based study of healthy families</i> (41)	Branco nort-europeus, população saudável	-	-	21	19	44	19	-
Covariáveis		Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade
<i>The Strong Heart Family Study</i> (36)	População geral indígena (alta prevalência de DM, RI e obesidade)	-	-	29	40	50	23	34
Covariáveis				Sexo, idade, uso de estrógeno, etilismo	Sexo x idade	Sexo, uso de estrógeno, etilismo	Sexo, idade,	Sexo, idade
<i>Chin-Shan community family study</i> (32)	Probando adolescentes		17.4	27.2	26.7	29.9	32.1	23.2
Covariáveis			Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade	Sexo, idade
<i>Corações de Baependi</i>	População geral		40.1	32.7	28.8	32.0	26.4	27.0
Covariáveis		Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade	Sexo, idade, idade ² Sexo x idade

SM: Síndrome Metabólica; CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides; HDL-c: HDL-colesterol; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

Semelhante aos nossos resultados, em dados descritos na literatura (41), após ajuste para sexo e idade, os maiores aumentos de h^2 foram para relação cintura/quadril (de 15% para 23%) e PAS (de 11% para 19%), permanecendo a glicemia inalterada (29%) e ocorrendo redução de h^2 para HDL-c (50% para 44%).

O *Framingham Heart Study* (39) foi realizado em população geral, sendo o estudo que mais se aproxima do perfil da população amostrada pelo “Corações de Baependi”. Neste estudo podemos observar duas limitações que impossibilitam a comparação dos resultados de absolutos dos valores de herdabilidade poligênica: a faixa etária foi limitada entre 30 e 69 anos e a glicemia utilizada para análise foi ao acaso, não a de jejum. A alta herdabilidade observada nesta análise (39) é explicada pelo limite de idade determinado intencionalmente, visto que seriam realizadas buscas de regiões cromossômicas (QTL-quantitative trait loci) relacionadas aos componentes da SM posteriormente. Assim, como esperado, os valores de h^2 apresentaram-se mais elevados que os observados nesta amostra da população brasileira: PAS (48% contra 26,4%), glicemia (39% contra 32,7%) HDL-c (62% contra 32%) e triglicérides (56% contra 28,8%). Estes valores foram ajustados para sexo e idade.

O *San Antonio Family Heart Study* também apresentou alguns valores de herdabilidade superiores aos de nossa população: 46% para HDL-c (contra 32%) e 40% para TG (contra 28,8%). Contudo, a herdabilidade para PAS (17,8%) e glicemia de jejum (18,3%) especificamente nesta população mexicana é inferior a da maioria dos estudos, sugerindo que a alta prevalência de DM-2 e DCV possa ser atribuída a fatores ambientais (40). Os pacientes em uso de medicação anti-hipertensiva foram excluídos desta análise e o uso de medicação hipoglicemiante não foi considerada

como covariável. As covariáveis para a análise de h^2 variaram de acordo com sua significância em cada traço.

O *Northern Manhattan Family Study* (34) constatou valor de h^2 de 24% para SM. Tratados como traços contínuos pelo programa SOLAR, utilizando-se o método de componentes de variância, ajustado para sexo, idade e uso de medicações, a herdabilidade foi de 46% para circunferência abdominal (ajuste somente para sexo e idade), 24% para glicemia de jejum, 47% para TG, 60% para HDL-c, 16% para PAS e 21% para PAD. Tratados como traços dicotômicos houve um incremento da h^2 para glicemia (31%) em 7%, HDL-c (51%) em 9% e PA (30%), havendo redução para circunferência abdominal (27%) em 19%. Utilizando os critérios do ATPIII, 26% destes pacientes apresentavam SM. Glicemia, TG e PAS sofreram transformação logarítmica. Neste estudo observaram-se níveis de herdabilidade superiores aos da nossa população para HDL-c, TG e circunferência abdominal. Glicemia de jejum, PAD e PAS foram inferiores aos nossos resultados, sendo que estes valores foram ajustados para uso de medicação anti-hipertensiva e hipoglicemiante (34).

The Strong Heart Family Study (36), utilizou covariáveis diferentes para cada traço, optando-se pelo melhor modelo para cada fenótipo. Os valores de h^2 foram superiores aos nossos para HDL-c (50%), TG (40%) e PAD (34%) e inferiores para glicemia (29%) e PAS (23%). A h^2 de outros fatores também foram calculados: 39% para CT, 39% para LDL-c, 44% insulina e 44% para IMC. Quando realizado ajuste adicional para IMC, ocorreu a redução de h^2 para TG (36%), HDL-c (44%), glicemia (17%), insulina (36%) PAS (20%) e PAD (30%) e mantiveram-se inalteradas as taxas de LDL-c e CT.

O *Kiel obesity prevention study* relatou 54% de h^2 para obesidade abdominal, 39% para HDL-c, 31 % para glicemia de jejum e TG, 27% para PAD e 18% para PAS (41, 43). O critério de inclusão utilizado (pelo menos um indivíduo com diagnóstico de sobrepeso ou obesidade na família) superestima principalmente a herdabilidade da circunferência abdominal (54% contra 40,1%).

Por outro lado, alguns estudos excluem indivíduos com doença vascular ou DM-2 (41). A h^2 dos traços associados à SM em indivíduos brancos europeus considerados saudáveis, apresentou os seguintes valores, quando ajustados para sexo e idade: 44% para HDL-c, 21% para glicemia de jejum e 19% para TG e PAS (41). Os valores de PAS, glicemia e TG apresentaram-se inferiores aos nossos dados. Como os pacientes diabéticos foram excluídos deste estudo, já esperávamos que os valores de h^2 de glicemia fossem inferiores aos nossos. Este critério compromete também a análise de h^2 relacionada a níveis de TG.

No *San Antonio Family Heart Study* (35), os indivíduos foram submetidos ao questionário de frequência alimentar, contendo 102 itens os quais avaliaram aproximadamente 85% dos seguintes nutrientes consumidos diariamente: calorias totais, proteína total, gordura total e carboidrato total. Apesar de concluírem que o consumo total de calorias e proteínas associa-se à glicemia de jejum e 2 h após sobrecarga de glicose, os autores discutem o fato de a maioria dos trabalhos realizados observarem uma relação relativamente fraca entre a dieta e concentrações de lipídeos séricos, argumentando que a variabilidade atribuídos aos fatores endógenos se sobrepõe aos fatores exógenos (por exemplo, dieta) os quais são mensurados ainda com métodos inadequados. Isto faz com que os fatores ambientais

sejam subestimados. Assim, não aventamos a possibilidade de realização de inquérito de frequência alimentar neste estudo.

5.2.2 Traços discretos

Para estimarmos a herdabilidade da Síndrome Metabólica como um componente único, foi necessário classificar os indivíduos em portadores ou não da SM. Assim, realizamos a análise da h^2 de dados dicotomizados, chegando ao valor de h^2 para síndrome de aproximadamente 24,5% ($p=0,0012$). A herdabilidade aumentou de 11,5% para 24,5% após ajuste para as covariáveis sexo e idade, o que seria justificado pelos mesmos motivos discutidos anteriormente: os traços analisados são dependentes destas duas covariáveis. O *Northern Manhattan Family Study*(34) utilizando o mesmo método de análise com dados dicotomizados, encontrou valores de h^2 para SM em torno de 24%, este número foi semelhante ao encontrado nesta amostra da população brasileira.

Analizamos também os componentes da SM como traços discretos, utilizando pontos de corte da definição da SM pelo ATPIII (6): pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou uso de droga anti-hipertensiva; circunferência abdominal >102 cm em homens e > 88 cm em mulheres; triglicérides ≥ 150 mg/dL; HDL <40 mg/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres; glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL ou uso de hipoglicemiante. Podemos observar o mesmo padrão de oscilação dos valores de h^2 quando comparado às análises de traços quantitativos. Os maiores aumentos de h^2 observados, após ajuste para sexo e idade, foram: circunferência abdominal (de

25,4% para 40,6%) e pressão arterial (18,8% para 37,5%). Os maiores valores de h^2 , tanto para traços dicotomizados quanto para traços contínuos, foram referentes à circunferência abdominal e glicemia. Não estamos comparando aqui os valores absolutos de h^2 , entre traços contínuos e dicotômicos, por se tratarem de grandezas e modelos matemáticos diferentes. A variância obtida para traços dicotômicos restringe-se a valores 1 (alterados) e 0 (não alterados). Esta variância é menor quando comparada a variabilidade presente em análises de dados quantitativos (contínuos).

Utilizando ajustes para sexo e idade, no *Northern Manhattan Family Study* (34), a dicotomização dos componentes da SM revelou valores de h^2 inferiores aos nossos para circunferência abdominal (27% contra 40,6%), glicemia (31% contra 54,5%) e pressão arterial (30% contra 37,5%).

5.3 Análise Fatorial

Muitos estudos têm utilizado a análise fatorial para agrupar alguns fenótipos relacionados a SM e, com isto, obter novas sugestões para o estudo de mecanismos relacionados a sua fisiopatologia. Outros têm estimado a herdabilidade de tais fatores considerando este tipo de análise de grande utilidade para sugestões posteriores de mapeamento de genes susceptíveis relacionados à SM.

Observou-se durante a análise de componentes principais em determinada população, que a hiperinsulinemia relaciona-se com o conjunto obesidade, intolerância a glicose e dislipidemia, não participando, porém, deste agrupamento a pressão arterial (21).

Em japoneses americanos, foi constatado que três fatores independentes explicaram 65% da variância total. Foram utilizados nove fenótipos relacionados à SM. Aproximadamente 24% da variância foi explicada pelo fator 1 (tamanho LDL, TG, HDL-c), 22% pelo fator 2 (CA, Proteína C Reativa, glicemia e insulina de jejum) e 19% pelo fator 3 (PAS e PAD). A análise de h^2 demonstrou que todos os três fatores têm um significativo componente genético. A maior h^2 foi com relação ao fator 1, sendo 50% da variância atribuída a efeitos genéticos. Em torno de 25% de h^2 foi encontrada para os fatores 2 e 3 (7).

Em probandos chineses adolescentes (32) o fator definido como 1 (PA, CA e IMC) foi o mais significativo nesta população, sendo responsável por 30% de variância, seguido por 22% para o fator 2 (CT e LDL-c) e 17% para o fator 3 (HOMA, glc, TG e HDL-c). A herdabilidade estimada para cada um destes fatores foi de 27,5%, 36,1% e 26,6%, respectivamente.

Dois fatores principais, extraídos de seis traços contínuos relacionados à SM (34) explicaram 57,2% da variância total. O fator 1 (TG, HDL, glicemia, CA) apresentou 34% de variância (44% de herdabilidade), enquanto 23,2% (20% de herdabilidade) foi atribuído ao fator 2 (PAS e PAD).

Foram utilizadas 9 variáveis inter-correlacionadas em uma população urbana coreana(21). Observaram-se 4 fatores distintos para homens e 3 para mulheres. Para o sexo masculino, IMC, circunferência abdominal e insulina de jejum apresentaram maior peso no fator 1; glicemia de jejum, insulina de jejum e glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose, no fator 2; PAS e PAD, no fator 3; e, TG, HDL-c e insulina de jejum, no fator 4. As porcentagens cumulativas de variância total foram, respectivamente, 31,2%, 48,9%, 64,2% e 75,8%. Para mulheres, os fatores 1 (IMC,

CA, PAS e PAD), 2 (glicemia de jejum, insulina de jejum e glicemia 2 horas após sobrecarga de glicose) e 3 (IMC, CA, insulina de jejum, TG e HDL-c) apresentaram porcentagem cumulativa de variância total de 36,6%, 52,4% e 66,8%, respectivamente.

Comparações diretas destes fatores são difíceis devido aos diferentes fenótipos utilizados para análise. Estudos prévios têm descritos no mínimo dois fatores e, mais frequentemente, 3 ou 4 fatores independentes relacionados à SM.

Em nossa amostra, três fatores correspondem a 71,3% da variância total. O fator 1 (pressão arterial) corresponde a aproximadamente 32,3% da variância total, o fator 2 (glicemia e triglicérides) a 21% e o fator 3 (HDL-c) a 18%. A circunferência abdominal apresentou peso relativo em todos os fatores. A menor h^2 foi observada para o fator 1, sendo também para a PA, a menor h^2 observada em análise de traços contínuos.

A PA, tanto sistólica quanto diastólica, comporta-se, na maioria das vezes, com maior peso em um fator distinto(7, 21) o que observamos também em dados de nossa amostra.

6 PERSPECTIVAS

O objetivo futuro deste projeto consiste em realizar mapeamento genético de QTLs associados a fatores de risco cardiovascular, nesta amostra da população brasileira, através de metodologia de mapeamento por componentes de variância, utilizando painel de genotipagem contendo 1.000.000 de marcadores polimórficos (SNPs) do genoma humano.

Para a realização de genotipagens necessárias ao mapeamento de QTLs, será utilizada a plataforma comercialmente disponível da empresa Affymetrix (Genechip 6.0).

Atualmente, o projeto aguarda recursos financeiros para a fase de genotipagem.

7 CONCLUSÕES

Os resultados mostram que em uma amostra da população Brasileira os valores de herdabilidade para os componentes da SM são: pressão arterial sistólica (25,9%), pressão arterial diastólica (26,2%), circunferência abdominal (40,1%), triglicérides (28,8%), HDL-c (32,0%) e glicemia (34,5%).

Estes valores de herdabilidade dos componentes da SM são significativos e semelhantes àqueles observados em outras populações. Além disto, estes dados oferecem oportunidade única para que estratégias de investigação genômica sejam implementadas com a finalidade de identificar gene(s) que contribuem para a alteração destes componentes da SM.

8 ANEXOS

Anexo A - Questionário aplicado aos indivíduos selecionados nas unidades domiciliares para investigação da estrutura familiar e utilizados posteriormente para elaboração de heredogramas

CORAÇÕES DE BAEPENDI	CONTROLE DE CAMPO	CORAÇÕES DE BAEPENDI
NÚMERO DO QUESTIONÁRIO	____ ____ ____ / ____ ____ ____	
ENTREVISTADOR 1*		
ENTREVISTADOR 2*		
COORDENADOR		
SETOR		

BLOCO A		INDIVÍDUO REFERÊNCIA			BLOCO A	
NOME						
ENDEREÇO						
TELEFONE 1						
TELEFONE 2						
SEXO	(1) MASCULINO			(2) FEMININO		
IDADE	ANOS		COLETA (3) NÃO SABE		(1) SIM	(2) NÃO
COR	(1) BRANCA	(2) NEGRA	(3) AMARELA	(4) PARDA	(5) INDÍGENA	(6) NÃO SEI

Anexo B - Questionário aplicado durante entrevista e exame físico realizados no Posto de Saúde. Adaptado do “Projeto Corações do Brasil”

“Projeto Corações de Baependi”

REALIZAÇÃO DA ENTREVISTA:

DATA: ____/____/____ HORÁRIO INÍCIO: ____:____ HORÁRIO TÉRMINO: ____:____

Nome _____ CPF _____

Nº Família Nº do paciente

ENDEREÇO: _____

TELEFONE RESIDENCIAL: _____ TELEFONE COMERCIAL: _____

CELULAR: _____ TELEFONE PARA RECADO: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO PREENCHIDO E ASSINADO?

SIM – prossiga a entrevista

NÃO – preencha antes de prosseguir

1 – CÓDIGO DO ENTREVISTADOR:

V1

➤ **IDENTIFICAÇÃO:**

1C - SEXO (ANOTAR SEM PERGUNTAR)

1 - Masculino

2 – Feminino

V4

2 – EM QUAL MÊS E ANO VOCE NASCEU? ----- / -----

V5

3 - ATÉ QUE ANO VOCÊ CURSOU NA ESCOLA ? (ATENÇÃO: NÃO CODIFICAR A SÉRIE NO CAMPO E SIM CÓDIGOS DE 1 A 11)

- 01 - Analfabeto
- 02 - Sabe ler e escrever
- 03 - Primário incompleto
- 04 - Primário completo
- 05 - Primeiro grau incompleto
- 06 - Primeiro grau completo
- 07 - Segundo grau incompleto
- 08 - Segundo grau completo
- 09 - Técnico
- 10 - Superior incompleto
- 11 - Superior completo

V6

3A - QUAL É A RENDA TOTAL POR MÊS DAS PESSOAS QUE MORAM NO SEU DOMICÍLIO, SOMANDO A SUA E A DE TODOS OS OUTROS, CONSIDERANDO TODAS AS FONTES, COMO SALÁRIOS, HORAS-EXTRAS, ALUGUÉIS, BICOS, PENSÕES, APOSENTADORIAS, ETC? **(NÃO INCLUIR EMPREGADOS DOMÉSTICOS) - MOSTRAR ANEXO 1**

- 1 – Até R\$ 300 (até 1 SM)
- 2 – De R\$ 301,00 a R\$ 1500,00 (de 1 a 5 SM)
- 3 – De R\$ 1.501,00 a R\$ 3.000,00 (de 5 a 10 SM)
- 4 – De R\$ 3.001,00 a R\$ 6.000,00 (de 10 a 20 SM)
- 5 – Mais de R\$ 6.000,00 (mais de 20 SM)
- 6 – NS
- 7 – NR

V7

5 – A SUA COR OU RAÇA É: **(LER ATÉ OPÇÃO 5)**

- 1 – Branca;
- 2 – Preta;
- 3 – Parda /mulato(a)
- 4 – Amarela; OU
- 5 – Indígena
- 6 – outros mestiços

V9

6 – ESTADO CIVIL:

- 1 – Casado ou em união consensual
- 2 – Solteiro
- 3 – Separado (desquitado/divorciado/separado judicialmente)
- 4 – Viúvo

V10

6A – A) EM QUAL CIDADE VOCE NASCEU?

_____ (ANOTAR CIDADE)

V11

B) QUAL ESTADO?

_____ (ANOTAR ESTADO)

V12

6B – QUAL É A SUA PRINCIPAL OCUPAÇÃO ATUALMENTE?

- 01 - Empregado de empresa privada
 - 02 - Funcionário públicos
 - 03 - Empresário/empregador
 - 04 - Profissional liberal
 - 05 - Pequeno comerciante
 - 06 - Autônomo
- } **VÁ PARA 6C**

V13

- 07 - Aposentado/encostado
 - 08 - Desempregado a menos de um ano
 - 09 - Desempregado a mais de um ano
- } **VÁ PARA 6D**

10 – Outros => **VÁ PARA 6C**

- 11 - Estudante
 - 12 - Dona de casa
- } **VÁ PARA 6D**

6C - ESPECIFIQUE A SUA FUNÇÃO ATUAL:

--	--	--

V14

VÁ PARA 7

6D - ESPECIFIQUE QUAL FOI A SUA ÚLTIMA FUNÇÃO:

--	--	--

V15

➤ **FATORES COMPORTAMENTAIS:**

7 – ATIVIDADE FÍSICA

- NAS SUAS ATIVIDADES DIÁRIAS: **(LER AS OPÇÕES)**

01 – Você tem que estar sentado para exercer suas atividades? Você não caminha enquanto trabalha? (Ex.: relojoeiro, radialista, costureira, trabalhador do escritório etc.?)

02 – Você caminha bastante enquanto exerce suas atividades, mas não tem que levar nem carregar coisas pesadas? (Ex.: empregado do comércio, trabalho em indústria ou em escritório, professor etc.)

03 – Você caminha e move muitas coisas ou sobe e desce escadas ou ladeira? (Ex.: carpinteiro, trabalhador de agricultura, mecânica ou indústria pesada)

04 – Sua atividade requer grande esforço físico, como por exemplo mover ou levantar coisas pesadas ou cortar objetos pesados? (Ex.: construção civil, trabalho agrícola pesado ou indústria)

outros:- _____

--	--

V16

8 – VOCÊ PRÁTICA ALGUMA ATIVIDADE FÍSICA? (caminhada, academia, esportes...)

(SE SIM) QUANTOS DIAS DA SEMANA VOCÊ PRÁTICA ESSA ATIVIDADE?

1 – Não pratica nenhuma atividade física

2 – 1 dia

3 – 2 dias

4 – 3 dias

5 – 4 dias

6 – 5 dias

7 – 6 dias

8 – Todos os dias da semana

9 – NR

--

V17

9 – QUANTO TEMPO EM MÉDIA, DURAM ESTAS ATIVIDADES FÍSICAS A CADA VEZ QUE VOCE PRÁTICA?

(Anotar minutos)

--	--	--

V18

- TABAGISMO

10 - VOCÊ JÁ FUMOU CIGARROS?

1 – Sim, no passado, mas não atualmente => **APLICAR A PRÓXIMA**

V19

2 – Sim, e ainda fumo => **VÁ PARA 12**3 – Não---\ **VÁ PARA**4 – NR ----/ **14**

11 – QUANTOS ANOS VOCÊ TINHA QUANDO PAROU DE FUMAR?

(Anotar anos)

V20

12 – EM MÉDIA, QUANTOS CIGARROS VOCÊ FUMA / FUMAVA POR DIA?

V21

13 – QUANTOS ANOS VOCÊ TINHA QUANDO COMEÇOU A FUMAR REGULARMENTE?

(Anotar anos)

V22

14 – VOCÊ FICA EM AMBIENTE FECHADO COM PESSOAS QUE FUMAM CIGARROS OU SIMILARES? (SE SIM) EM MÉDIA, QUANTAS HORAS VOCÊ PASSA NESTES AMBIENTES, POR DIA?

Anotar horas: _____

V23

77 – Não fica em ambiente fechado com pessoas que fumam

99 – NR

CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

15 – DURANTE OS ÚLTIMOS 12 MESES COM QUE FREQUÊNCIA MÉDIA VOCÊ TEM INGERIDO BEBIDA ALCOÓLICA?

1 – Bebe diariamente

2 – Bebe 1 a 3 vezes por semana

3 – Bebe de 4 a 6 vezes por semana

4 – Bebe de 1 a 3 vezes por mês

5 – Menos de 1 vez por mês

6 – Se embriaga ao menos 1 vez por mês

7 – Nenhuma => **VÁ PARA 17**

8 – NR

V24

16 – QUANTOS COPOS, TAÇAS, GARRAFAS OU LATAS DAS SEGUINTE BEBIDAS VOCE CONSUMIU NOS ÚLTIMOS SETE DIAS: **(ATENÇÃO ENTREVISTADOR: SE BEBE DIARIAMENTE, CALCULE O CONSUMO) – ANOTAR QUANTIDADE DIRETO NO CAMPO.**

CERVEJA:	GARRAFAS (600ml)	<input type="text"/> <input type="text"/>	V25	GARRAFAS (long neck) ou LATAS	<input type="text"/> <input type="text"/>	V26
-----------------	------------------	---	-----	-------------------------------	---	-----

VINHO:	GARRAFAS (700ml)	<input type="text"/> <input type="text"/>	V27	COPOS	<input type="text"/> <input type="text"/>	V28	TAÇAS	<input type="text"/> <input type="text"/>	V29
---------------	------------------	---	-----	-------	---	-----	-------	---	-----

DOSES (equivalente a 1/3 do copo americano):	UÍSQUE	<input type="text"/> <input type="text"/>	V30	LICORES	<input type="text"/> <input type="text"/>	V33
	CACHAÇA	<input type="text"/> <input type="text"/>	V31	OUTRAS	<input type="text"/> <input type="text"/>	V34
	VODKA	<input type="text"/> <input type="text"/>	V32			

DOENÇAS EXISTENTES:

17 - A) ALGUMA VEZ UM MÉDICO OU OUTRO PROFISSIONAL DE SAÚDE JÁ LHE DISSE QUE VOCÊ TEM/TEVE: **(alternar a ordem de leitura)**

1 – Sim => **APLIQUE “B”**

2 – Não

B) QUANTOS ANOS VOCÊ TINHA QUANDO FOI FEITO ESTE DIAGNÓSTICO?

88 – NS

(A)		(B)	
PRESSÃO ALTA	<input type="text"/> <input type="text"/> V35	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V36
DIABETES	<input type="text"/> <input type="text"/> V37	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V38
COLESTEROL ALTO	<input type="text"/> <input type="text"/> V39	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V40
ANGINA	<input type="text"/> <input type="text"/> V41	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V42
INFARTO DO CORAÇÃO	<input type="text"/> <input type="text"/> V43	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V44
DERRAME	<input type="text"/> <input type="text"/> V45	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V46
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	<input type="text"/> <input type="text"/> V47	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V48
CÁLCULO RENAL	<input type="text"/> <input type="text"/> V49	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V50
DOENÇA NO RIM?	<input type="text"/> <input type="text"/> V51	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V52
DIALISE	<input type="text"/> <input type="text"/> V53	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V54
DEPRESSÃO	<input type="text"/> <input type="text"/> V55	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V56
VARIZES	<input type="text"/> <input type="text"/> V57	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V58
DOENÇA DO PULMÃO	<input type="text"/> <input type="text"/> V59	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V60
VOCE JÁ FEZ UMA ANGIOPLASTIA OU CIRURGIA CARDÍACA?	<input type="text"/> <input type="text"/> V61	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V62
CÂNCER (especificar o tipo)	<input type="text"/> <input type="text"/> V63	_____ ANOS	<input type="text"/> <input type="text"/> V64

USO DE MEDICAÇÕES:

18 - A) VOCÊ ESTÁ ATUALMENTE TOMANDO REMÉDIO OU FAZENDO ALGUM TRATAMENTO PARA ALGUMA DESTAS DOENÇAS?

1 – Citou => **APLIQUE “B”**

2 – Não citou

B) QUAIS REMÉDIOS?

90 – NR

(A)		(B)			
PRESSÃO ALTA	<input type="checkbox"/> V65	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V66
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V67
DIABETES	<input type="checkbox"/> V68	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V69
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V70
COLESTEROL	<input type="checkbox"/> V71	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V72
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V73
ANGINA	<input type="checkbox"/> V74	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V75
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V76
INFARTO DO CORAÇÃO	<input type="checkbox"/> V77	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V78
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V79
DERRAME	<input type="checkbox"/> V80	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V81
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V82
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	<input type="checkbox"/> V83	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V84
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V85
CÁLCULO RENAL	<input type="checkbox"/> V86	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V87
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V88
DOENÇA DO RIM	<input type="checkbox"/> V89	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V90
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V91
DEPRESSÃO	<input type="checkbox"/> V92	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V93
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V94
PARA DOR	<input type="checkbox"/> V95	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V96
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V97
CÂNCER (especificar o tipo) _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> V98	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V99
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V100
OUTROS REMEDIOS: _____ _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> V101	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V102
		_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	V103

VI. HISTORIA FAMILIAR (MAE):

19 – A) SUA MAE NATURAL (BIOLOGICA) AINDA É VIVA?

- 1 - Sim
2 - Não

B) QUANTOS ANOS ELA TEM/TINHA?

(A)	(B)	
<input type="checkbox"/> V104	Se sim, quantos anos ela tem?	<input type="text"/> <input type="text"/> V105 ----- Vá para 21
	Se não, qtos anos ela tinha ao falecer?	<input type="text"/> <input type="text"/> V106 ----Vá p/ a próxima

20 - QUAL FOI A CAUSA DE ÓBITO DE SUA MÃE NATURAL (BIOLÓGICA)?

- 01 - Ataque cardíaco
02 - Derrame
03 - Causa desconhecida
- Câncer(especificar): _____
- Outras (especificar): _____

V107	

21- A) SUA MAE TINHA OU AINDA TEM ALGUMA DAS SEGUINTE DOENÇAS: (alternar a ordem de leitura)

- 1 - Sim => **APLIQUE B**
2 - Não
3 - NS

B) COM QUANTOS ANOS ELA FICOU SABENDO?

- 00 - NS

(A)	(B)	
DIABETES	<input type="checkbox"/> V108	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V109
PRESSAO ALTA OU HIPERTENSAO	<input type="checkbox"/> V110	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V111
DERRAME	<input type="checkbox"/> V112	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V113
ATAQUE CARDIACO/INFARTE	<input type="checkbox"/> V114	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V115
DOENÇA NO RIM	<input type="checkbox"/> V116	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V117
PEDRA NO RIM	<input type="checkbox"/> V118	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V119
ELA JÁ FEZ ANGIOPLASTIA OU CIRURGIA CARDIACA?	<input type="checkbox"/> V120	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V121
CANCER (especificar tipo)	<input type="text"/> <input type="text"/> V122	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V123

VII. HISTORIA FAMILIAR (PAI):

22 – A) SEU PAI NATURAL (BIOLOGICO) AINDA É VIVO?

- 1 - Sim
2 - Não

B) QUANTOS ANOS ELE TEM/TINHA?

(A)	(B)	
<input type="checkbox"/> V124	Se sim, quantos anos ele tem?	<input type="text"/> <input type="text"/> V125 ----- Vá para 24
	Se não, qtos anos ele tinha ao falecer?	<input type="text"/> <input type="text"/> V126 ----Vá p/ a próxima

23 - QUAL FOI A CAUSA DE ÓBITO DE SEU PAI NATURAL (BIOLOGICO)?

- 01 - Ataque cardíaco
02 - Derrame
03 - Causa desconhecida
- Câncer (especificar): _____

- Outras (especificar): _____

--	--

V127

24 - A) SEU PAI TINHA OU AINDA TEM ALGUMA DAS SEGUINTE DOENÇAS?

1 - Sim => **APLIQUE B**

- 2 - Não
3 - NS

B) COM QUANTOS ANOS ELE FICOU SABENDO?

00 - NS

(A)	(B)	
DIABETES	<input type="text"/> <input type="text"/> V128	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V129
PRESSAO ALTA OU HIPERTENSAO	<input type="text"/> <input type="text"/> V130	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V131
DERRAME	<input type="text"/> <input type="text"/> V132	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V133
ATAQUE CARDIACO/INFARTE	<input type="text"/> <input type="text"/> V134	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V135
DOENÇA NO RIM	<input type="text"/> <input type="text"/> V136	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V137
PEDRA NO RIM	<input type="text"/> <input type="text"/> V138	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V139
ELE JÁ FEZ ANGIOPLASTIA OU CIRURGIA CARDIACA?	<input type="text"/> <input type="text"/> V140	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V141
CANCER (especificar tipo)	<input type="text"/> <input type="text"/> V142	_____ ANOS <input type="text"/> <input type="text"/> V143

HISTÓRICO DO GRUPO FAMILIAR (IRMÃOS E FILHOS)

25 - A) QUANTOS IRMÃOS (VIVOS OU FALECIDOS) VOCE TEM/TEVE?

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

V144

B) QUANTOS FILHOS (VIVOS OU FALECIDOS) VOCE TEM/TEVE?

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

V145

26 - A) ALGUÉM DA SUA FAMÍLIA ENTRE **PAIS, IRMÃOS E FILHOS** TEM/TEVE ALGUMA DAS SEGUINTE DOENÇAS?

- 1 - Sim
- 2 - Não
- 3 - NS

B) QUANTOS? (anotar a quantidade no campo)

(A)		(B)	
DIABETES	<input type="checkbox"/> V146	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V147
PRESSAO ALTA OU HIPERTENSAO	<input type="checkbox"/> V148	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V149
DERRAME	<input type="checkbox"/> V150	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V151
ATAQUE CARDIACO/INFARTE	<input type="checkbox"/> V152	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V153
DOENÇA NO RIM	<input type="checkbox"/> V154	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V155
PEDRA NO RIM	<input type="checkbox"/> V156	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V157
ALGUÉM JÁ FEZ ANGIOPLASTIA OU CIRURGIA CARDIACA?	<input type="checkbox"/> V158	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V159
CANCER (especificar tipo)	<input type="text"/> <input type="text"/> V160	_____	<input type="text"/> <input type="text"/> V161

1 – VOCÊ TEM DOR OU DESCONFORTO NA(S) PERNA(S) QUANDO CAMINHA?

1 – Sim

V177

2 – Não-----\ **VÁ PARA 7**

3 – Não caminho-----/

2 – ESTA DOR ALGUMA VEZ INICIA QUANDO VOCÊ ESTÁ PARADO EM PÉ OU SENTADO?

1 – Sim

V178

2 – Não

3 – VOCÊ SENTE A DOR AO CAMINHAR ACELERADO OU EM ACLIVES?

1 – Sim

V179

2 – Não

4 – VOCÊ SENTE A DOR AO CAMINHAR DE FORMA USUAL NO PLANO?

1 – Sim

V180

2 – Não

5 – O QUE ACONTECE COM A DOR SE VOCÊ PÁRA?

1 – Geralmente persiste em mais que 10 minutos

V181

2 – Geralmente desaparece em menos que 10 minutos

6 – EM QUE LUGAR DO CORPO A DOR OU O DESCONFORTO APARECE?

1 – Citou

2 – Não citou

PANTURRILHA	<input type="checkbox"/>	V182	PÉ	<input type="checkbox"/>	V186
COXA	<input type="checkbox"/>	V183	REGIÃO ANTERIOR DA PERNA	<input type="checkbox"/>	V187
REGIÃO GLÚTEA	<input type="checkbox"/>	V184	ARTICULAÇÕES	<input type="checkbox"/>	V188
REGIÃO POPLÍTEA	<input type="checkbox"/>	V185	OUTRA	<input type="checkbox"/>	V189

7 - VOCÊ INGERIU GRANDE QUANTIDADE DE CARNE NA VÉSPERA?

1 – Sim

V190

2 – Não

8 - VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM SUPLEMENTO ALIMENTAR (creatina)?

1 – Sim

V191

2 – Não

SOMENTE PARA MULHERES:

10 – QUANTOS ANOS VOCÊ TINHA QUANDO TEVE SUA PRIMEIRA MENSTRUACÃO?

V193

80 – NS

11 – VOCÊ AINDA ESTÁ TENDO MENSTRUACÃO?

1 – Sim, como de costume-----\ **VÁ PARA**2 – Sim, mas com irregularidades---/ **13**3 – Não => **APLIQUE A PRÓXIMA**

V194

12 – QUANTOS ANOS VOCÊ TINHA QUANDO SUA MENSTRUACÃO DESAPARECEU COMPLETAMENTE?

V195

13 – VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL?

1 – Sim

2 – Não

V196

14 – VOCÊ ESTÁ TOMANDO PÍLULA OU INJEÇÃO ANTICONCEPCIONAL?

1 – Sim

2 – Não

V197

- GESTAÇÃO

15 – VOCÊ TEM/TEVE ALGUM TIPO DE CARDIOPATIA QUE FOI ACOMPANHADA EM ALGUMA DE SUAS GESTAÇÕES? (SE SIM) QUAL?

1 – Valvulopatia

2 – Miocardiopatia

3 – Hipertensão arterial

4 – Cardiopatia congênita

5 – Outras

V198

6 – Não tem/teve => **VÁ PARA 18**

16 – VOCÊ RECEBEU CUIDADOS O PRÉ-NATAL E NO PARTO ADEQUADOS AO SEU PROBLEMA?

1 – Sim, desde o primeiro trimestre

2 – Sim, desde o segundo trimestre

3 – Sim, no terceiro trimestre

4 – Não

V199

17 – APRESENTOU COMPLICAÇÕES CARDIOLÓGICAS OU OBSTÉTRICAS DURANTE A GESTAÇÃO?

1 – Sim, complicações maternas

2 – Sim, complicações fetais

3 – Sim, complicações maternas e fetais

4 – Não

5- aborto espontâneo

V200

18 – VOCÊ RECEBEU ORIENTAÇÕES DE PLANEJAMENTO FAMILIAR ADEQUADO E SE RECEBEU CONSEGUIU SEGUI-LAS?

1 - Sim e conseguiu segui-las

2 - Sim, mas não conseguiu segui-las

3 - Não

V201

- DADOS DO EXAME FÍSICO:

- Pressão arterial 1 medida:
V205 V206
- Medir com intervalos de 5 minutos entre as medidas**
- Pressão arterial 2 medida:
V207 V208
- Pressão arterial 3 medida:
V209 V210
- Peso (em gramas):
V211
- Altura (em cm):
V212
- Circunferência Abdominal (em cm):
V213
- Quadril (em cm):
V214
- Presença de acantose nigricans: 1. Sim
2. Não

COLETA DE SANGUE

- Coletado sangue? 1. Sim Paciente em jejum?
2. Não V215 V216
- Número de tubos com EDTA (roxo)? V217
- Número de tubos secos com sangue (amarelo)? V218
- Coletada urina? 1. Sim
2. Não V219

Se NÃO, PROGRAMADA PARA: ___/___/___

REVISÃO: _____ **CHECAGEM:** _____

Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA**1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA****Hereditariedade dos fatores envolvidos na síndrome metabólica**

PESQUISADOR: Dra. Camila Maciel Oliveira

CARGO/FUNÇÃO: Pós-graduanda, Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular

. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRMSP 113084

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÍNIMO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO	<input checked="" type="checkbox"/>
RISCO BAIXO	<input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR	<input checked="" type="checkbox"/>		

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

1. III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado(a) para participar de um projeto de pesquisa. Este projeto tem como objetivo estudar uma doença conhecida pelo nome de Síndrome Metabólica. Pessoas que tem esta doença apresentam, geralmente, diabetes, colesterol e pressão sanguínea altos. Esta síndrome pode resultar em doença no coração. Você e sua família foram escolhidos (as) para participar deste projeto após uma seleção, mas não houve um motivo em especial. O objetivo do estudo é saber o quanto esta síndrome está presente em sua população e se é transmitida de pais para filhos. Para isto, precisaremos de uma amostra de sangue (igual à quantidade do exame de colesterol) e sua colaboração respondendo a um questionário. Faremos também um exame físico como em uma consulta médica. Este sangue será dividido em duas partes: uma será utilizada para a realização de exames para detectar colesterol alto e diabetes, a outra será encaminhada ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Incor onde será armazenada para estudo do seu DNA. Sua participação é totalmente voluntária. Você poderá solicitar o seu desligamento deste projeto a qualquer momento bastando entrar em contato com o Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular. Poderá também solicitar a destruição das amostras de DNA e sangue que estarão armazenadas no mesmo laboratório. Como esta doença pode estar presente em outros membros da família, seus familiares também serão convidados para participar desta pesquisa. Com sua participação e a de seus familiares vocês poderão descobrir se possuem alguma doença como diabetes, pressão alta e colesterol alto. Se descobrirmos alguma dessas doenças, o senhor(a) será orientado(a) a iniciar tratamento médico. Obrigado.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Favor entrar em contato com Dra. Camila Maciel de Oliveira ou Dr. José Eduardo Krieger - Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular Incor, Telefone: 11-3069-5579.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, considero participar do presente Protocolo de Pesquisa

Baependi, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

9 REFERÊNCIAS

1. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003;26(3):575-81.
2. Nestel P. Metabolic syndrome: multiple candidate genes, multiple environmental factors--multiple syndromes? *Int J Clin Pract Suppl* 2003(134):3-9.
3. Abdel-Qadir HM, Lee DS. The contribution of familial and heritable risks in heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2007;22(3):214-9.
4. Carroll S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med* 2004;34(6):371-418.
5. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
6. 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(19):2486-97.
7. Austin MA, Edwards KL, McNeely MJ, Chandler WL, Leonetti DL, Talmud PJ, et al. Heritability of multivariate factors of the metabolic syndrome in nondiabetic Japanese americans. *Diabetes* 2004;53(4):1166-9.
8. El-Atat FA, Stas SN, McFarlane SI, Sowers JR. The relationship between hyperinsulinemia, hypertension and progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(11):2816-27.
9. Caglayan E, Blaschke F, Takata Y, Hsueh WA. Metabolic syndrome-interdependence of the cardiovascular and metabolic pathways. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(2):135-42.
10. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48(9):1679-83.
11. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(9):2289-304.
12. Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3(9):482-9.
13. WHO. Report of a WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. In; 1999.
14. Balkau BaC, MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16(5):442-3.
15. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
16. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9(3):237-52.
17. Lane DM. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP. III): A switch from dietary modification to risk factor assessment. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2(9):1235-6.

18. Tkac I. Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68 Suppl1:S2-9.
19. Magi L, Stramenga C, Morosini P. [Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults. Findings from the SIMAP study]. *Recenti Prog Med* 2005;96(6):280-3.
20. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(4):250-4.
21. Oh JY, Hong YS, Sung YA, Barrett-Connor E. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004;27(8):2027-32.
22. Gupta R, Deedwania PC, Gupta A, Rastogi S, Panwar RB, Kothari K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int J Cardiol* 2004;97(2):257-61.
23. Onat A, Hergenc G, Keles I, Dogan Y, Turkmen S, Sansoy V. Sex difference in development of diabetes and cardiovascular disease on the way from obesity and metabolic syndrome. *Metabolism* 2005;54(6):800-8.
24. Dallongeville J, Cottel D, Ferrieres J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, et al. Household income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care* 2005;28(2):409-15.
25. Saely CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5698-703.
26. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
27. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005;112(5):666-73.
28. Magalhaes ME, Pozzan R, Brandao AA, Cerqueira RC, Rousoulieres AL, Szwarcwald C, et al. Early blood pressure level as a mark of familial aggregation of metabolic cardiovascular risk factors--the Rio de Janeiro Study. *J Hypertens* 1998;16(12 Pt 2):1885-9.
29. Weir BS, Anderson AD, Hepler AB. Genetic relatedness analysis: modern data and new challenges. In: *Nat Rev Genet*; 2006. p. 771-80.
30. Benyamin B, Sorensen TI, Schousboe K, Fenger M, Visscher PM, Kyvik KO. Are there common genetic and environmental factors behind the endophenotypes associated with the metabolic syndrome? *Diabetologia* 2007;50(9):1880-8.
31. Poulsen P, Vaag A, Kyvik K, Beck-Nielsen H. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Diabetologia* 2001;44(5):537-43.
32. Chien KL, Hsu HC, Chen WJ, Chen MF, Su TC, Lee YT. Familial aggregation of metabolic syndrome among the Chinese: Report from the Chin-Shan community family study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006.
33. Kraja AT, Rao DC, Weder AB, Mosley TH, Turner ST, Hsiung CA, et al. An evaluation of the metabolic syndrome in a large multi-ethnic study: the Family Blood Pressure Program. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:17.

34. Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005;48(10):2006-12.
35. Mitchell BD, Kammerer CM, Blangero J, Mahaney MC, Rainwater DL, Dyke B, et al. Genetic and environmental contributions to cardiovascular risk factors in Mexican Americans. The San Antonio Family Heart Study. *Circulation* 1996;94(9):2159-70.
36. North KE, Howard BV, Welty TK, Best LG, Lee ET, Yeh JL, et al. Genetic and environmental contributions to cardiovascular disease risk in American Indians: the strong heart family study. *Am J Epidemiol* 2003;157(4):303-14.
37. Li JK, Ng MC, So WY, Chiu CK, Ozaki R, Tong PC, et al. Phenotypic and genetic clustering of diabetes and metabolic syndrome in Chinese families with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22(1):46-52.
38. Goldin LR, Camp NJ, Keen KJ, Martin LJ, Moslehi R, Ghosh S, et al. Analysis of metabolic syndrome phenotypes in Framingham Heart Study families from Genetic Analysis Workshop 13. *Genet Epidemiol* 2003;25 Suppl 1:S78-89.
39. McQueen MB, Bertram L, Rimm EB, Blacker D, Santangelo SL. A QTL genome scan of the metabolic syndrome and its component traits. *BMC Genet* 2003;4 Suppl 1:S96.
40. Mahaney MC, Blangero J, Comuzzie AG, VandeBerg JL, Stern MP, MacCluer JW. Plasma HDL cholesterol, triglycerides, and adiposity. A quantitative genetic test of the conjoint trait hypothesis in the San Antonio Family Heart Study. *Circulation* 1995;92(11):3240-8.
41. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med* 2002;19(12):994-9.
42. Santos RL, Zillikens MC, Rivadeneira FR, Pols HA, Oostra BA, van Duijn CM, et al. Heritability of fasting glucose levels in a young genetically isolated population. *Diabetologia* 2006;49(4):667-72.
43. Bosity-Westphal A, Onur S, Geisler C, Wolf A, Korth O, Pfeuffer M, et al. Common familial influences on clustering of metabolic syndrome traits with central obesity and insulin resistance: the Kiel obesity prevention study. *Int J Obes (Lond)* 2006.
44. Hong Y, Rice T, Gagnon J, Despres JP, Nadeau A, Perusse L, et al. Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(12):4239-45.
45. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol* 2005;84 Suppl 1:1-28.
46. Almasy L, Blangero J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am J Hum Genet* 1998;62(5):1198-211.
47. de Andrade M, Amos CI, Thiel TJ. Methods to estimate genetic components of variance for quantitative traits in family studies. *Genet Epidemiol* 1999;17(1):64-76.
48. Williams JT, Van Eerdewegh P, Almasy L, Blangero J. Joint multipoint linkage analysis of multivariate qualitative and quantitative traits. I. Likelihood formulation and simulation results. *Am J Hum Genet* 1999;65(4):1134-47.

49. Pereira JCR. Análise de dados qualitativos: Estratégias Metodológicas para as Ciências da Saúde, Humanas e Sociais. 3 ed. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo; 2001.
50. Shmulewitz D, Heath SC, Blundell ML, Han Z, Sharma R, Salit J, et al. Linkage analysis of quantitative traits for obesity, diabetes, hypertension, and dyslipidemia on the island of Kosrae, Federated States of Micronesia. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(10):3502-9.

