

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

**Investigação de Síndrome Metabólica X nas Comunidades
Indígenas de Etnias Pankararu e Fulni-ô**

ILTON PALMEIRA SILVA

Orientadora: Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima

Co-orientadora: Profa. Dra. Bianka Santana dos Santos

Recife (PE) - Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
MESTRADO EM BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

Ilton Palmeira Silva

**Investigação de Síndrome Metabólica X nas Comunidades
Indígenas de Etnias Pankararu e Fulni-ô**

Dissertação apresentada para o
cumprimento parcial das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Bioquímica e Fisiologia pela
Universidade Federal de Pernambuco.

Recife (PE) - Brasil

2012

Catálogo na fonte

Elaine Barroso

CRB 1728

Silva, Ilton Palmeira

Investigação de Síndrome Metabólica X nas comunidades indígenas de etnias Pankararu e Fulni-ô/ Recife: O Autor, 2012.

69 folhas : il., fig., tab.

Orientadora: Vera Lúcia de Menezes Lima

Coorientadora: Bianka Santana dos Santos

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas, Bioquímica e Fisiologia, 2012.

Inclui bibliografia

- 1. Obesidade I. Lima, Vera Lúcia de Menezes (orientadora) II. Santos, Bianka Santana dos (coorientadora) III. Título**

616.398

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB- 2014- 016

ILTON PALMEIRA SILVA

**Investigação de Síndrome Metabólica X nas Comunidades
Indígenas de Etnias Pankararu e Fulni-ô**

Dissertação apresentada para o
cumprimento parcial das exigências
para obtenção do título de Mestre em
Bioquímica e Fisiologia pela
Universidade Federal de Pernambuco.

Aprovado por:

Profa. Dra. Vera Lúcia de Menezes Lima

Profa. Dra. Bianka Santana dos Santos

Profa. Dra. Luana Cassandra Breitenbach Barroso Coelho

Profa. Dra. Patrícia Maria Guedes Paiva

Data: 28/02/2012.

*“SÓ UMA COISA TORNA UM SONHO IMPOSSÍVEL:
O MEDO DE FRACASSAR.”*

(Paulo Coelho)

Às Etnias Pankararu e Fulni-ô.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me concedido a maior dádiva- a vida.

Aos Caciques, José Alto e Pedro Perua de etnia Pankararu e João Francisco de etnia Fulni-ô e por ter-nos concedido a realização deste trabalho com os nossos parentes indígenas e aos pages Miguel Minga de etnia Pankararu e Gidiere Ribeiro de etnia Fulni-ô pelos vossos conselhos de orientação dispensado ao nosso povo.

Aos voluntários, sem os quais tal trabalho não se concretizaria.

Aos meus pais, Inácio e Ivanete por ter me ensinado quais caminhos percorrer e acima de tudo não perder a essência da nossa espécie – que é conservar o espírito humano.

Aos meus irmãos Ison, Ivanildo e Ivanilson pela atenção e respeito que sempre dedicaram a mim.

À minha companheira Soraia, filhos, Ildeson, Isac, Israel e Junho pela paciência e amor que sempre cultivaram para manter firme as bases desta união.

À Profa. Dr^a Vera Lucia de Menezes Lima pelo apoio, confiança e pelos ensinamentos que muito contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal. Ensinamentos que carregarei comigo até os restos dos meus dias.

À Profa. Dr^a Bianka Santana dos Santos que se desdobrou ao máximo para tornar real um sonho e conquista a quem eu devo muito pela dedicação a mim dispensada.

Aos meus amigos do Laboratório de Química e Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas Tiago Araújo, Caíque Silveira, Luciana Veloso, Carlos Renato, Fabiana Tito, Emanuel Moraes, Luís Arthur, Dewson Rocha, Weber Melo e Albérico Real, por tudo que aprendi com vocês e por ter construído esta família que vocês são para mim.

À Flávio de Albuquerque e sua noiva Fabrina Matias que muito me ajudaram durante a graduação e cujos ensinamentos de vida carrego até hoje.

SILVA, I. P.

Investigação de Síndrome Metabólica X nas Comunidades...

À Djalma, Miron e João pela atenção que dispensaram a mim durante todos estes dias.

Ao Professor Carlos Peres e sua esposa Maria Luiza por ter me ensinado a enxergar o lado humano das pessoas.

Ao CNPq (Conselho Nacional e Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento do Ensino Superior) e FACEPE (Fundo de Amparo à Ciência do Estado de Pernambuco, pelo auxílio financeiro fornecido.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
I- INTRODUÇÃO	14
II- OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos Específicos	31
III- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
IV- RESULTADOS	38
CAPÍTULO 1: Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica X em Indígenas Brasileiros das Etnias Pankararu e Fulni-ô.	39
CAPÍTULO 2: Polimorfismo da Apolipoproteína E em Indígenas do Nordeste Brasileiro, Etnias Pankararu e Fulni-ô.	62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome metabólica X definidos pela <i>International Diabetes Federation (IDF)</i> , em 2005.	23
Figura 2.	Critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome metabólica X definidos pela <i>American Heart Association/National, Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)</i> , em 2005.	25
Figura 3.	Prevalências reportadas de obesidade em diversos países.	29

CAPÍTULO 1

Figura 1.	Prevalências de Obesidade Abdominal* em Índios Pankararu e Fulni-ô.	56
Figura 2.	Prevalências de Hipertensão, Hiperglicemia, Hipertrigliceridemia e Baixos Níveis de HDL-c em Índios Pankararu e Fulni-ô*.	57
Figura 3.	Prevalências de Síndrome Metabólica em Índios Pankararu e Fulni-ô.	58
Figura 4.	Níveis plasmáticos de glicose, concentrações séricas de ácido úrico e valores pressóricos de índios Pankararu e Fulni-ô, segundo ausência ou presença de obesidade abdominal*.	59
Figura 5.	Níveis séricos de lipídios de índios Pankararu e Fulni-ô, conforme ausência ou presença de obesidade abdominal*.	60
Figura 6.	Índices lipídicos encontrados em índios Pankararu e Fulni-ô, segundo ausência ou presença de obesidade abdominal*.	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação da obesidade de acordo com o Índice de Massa Corpórea - IMC.	15
Tabela 2.	Pontos de corte para a identificação de obesidade abdominal em diferentes grupos étnicos.	16
Tabela 3.	Primeiras Quatro Definições da SMX. WHO – <i>World Health Organization</i> ; EGIR – <i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i> ; NCEP-ATP III – <i>National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III</i> ; AACE – <i>American Association of Clinical Endocrinology</i>	20
<u>CAPÍTULO 1</u>		
Tabela 1.	Razões de Chance de Obesidade Abdominal para a Presença dos Distúrbios Hemodinâmico e Metabólicos Constituintes da SMX.	54
Tabela 2.	Correlação entre Índices de Obesidade e Níveis Pressóricos, Glicêmicos, de Ácido Úrico e de Lipídios em Indígenas Pankararu e Fulni-ô.	55
<u>CAPÍTULO 2</u>		
Tabela 1.	Distribuição dos alelos da APOE em diferentes populações humanas.	69

RESUMO

A obesidade é um distúrbio metabólico cuja prevalência tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. Entretanto pouco se sabe ainda sobre sua presença e quanto à possível influência que a obesidade abdominal pode apresentar sobre o risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos constituindo a Síndrome Metabólica X (SMX) em indígenas de países em desenvolvimento. Estudos também têm encontrado uma associação entre o polimorfismo de apolipoproteína E (ApoE), glicoproteína sérica com papel fundamental na regulação do metabolismo de lipídios, e determinados distúrbios metabólicos. Assim foram objetivos deste estudo investigar as prevalências de obesidade abdominal; hipertensão; hiperglicemia; hipertrigliceridemia; e níveis séricos diminuídos de HDL-colesterol, além de investigar a associação entre obesidade abdominal e os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos constituintes da SMX em 532 indígenas das etnias Pankararu e Fulni-ô, avaliando também as possíveis correlações de valores de pressão arterial sistólica e diastólica e de parâmetros bioquímicos com os índices antropométricos, Índice de Massa Corpórea (IMC), Índice Cintura/Quadril (ICQ) e valores de circunferência da cintura, investigando-se possíveis diferenças quanto à força dessas correlações. Também foi proposta deste estudo acessar a frequência alélica de apoE nestas populações indígenas. Concentrações plasmáticas de Glicose, níveis de Colesterol Total, Triglicerídios, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, bem como índices lipídicos CT/HDL-colesterol, LDL-colesterol/HDL-colesterol e Triglicerídios/HDL-colesterol e concentrações séricas de ácido úrico foram determinados. Os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos constituintes da SMX foram determinados de acordo com as definições propostas por IDF e AHA/NHLBI. A detecção dos genótipos foi feita através de reação de PCR seguida de restrição e eletroforese. As prevalências de obesidade abdominal foram respectivamente, para AHA/NHLBI e IDF, 62% e 83,3; e SMX esteve presente em pouco mais da metade desses indígenas. Obesidade abdominal relacionou-se a altas razões de chance, de forma significativa, à prevalências de distúrbios metabólicos constituintes da SMX. Obesidade abdominal também influenciou sobremaneira os níveis pressóricos e bioquímicos dos parâmetros avaliados. Circunferência da cintura e ICQ foram os parâmetros antropométricos que apresentaram correlações mais fortes com os níveis pressóricos e com os parâmetros bioquímicos, enfatizando ainda mais a relação da obesidade abdominal e o risco cardiometabólico. O alelo mais frequente foi o $\epsilon 3$, assim como entre outras populações. Foi observada uma frequência do alelo $\epsilon 2$ maior do que aquelas encontradas em outras populações indígenas brasileiras de troncos diferentes, como os índios da Amazônia. O alelo $\epsilon 4$ apresentou frequências próximas aquelas observadas em estudos com a população residente na África. As frequências dos alelos da APOE nas populações Pankararu e Fulni-ô pode ter implicações à respeito da prevalência de Doenças Cardiovasculares e Doença de Alzheimer. Estudos posteriores devem verificar a influência do polimorfismo da ApoE sobre os parâmetros lipídicos. Em suma, indígenas das etnias Pankararu e Fulni-ô parecem mesmo ser uma população de alto risco de desenvolvimento de distúrbios hemodinâmico e metabólicos da SMX, com alta prevalência de obesidade abdominal, a qual pode ser a grande influenciadora na geração deste risco.

Palavras-chave: Saúde Indígena, Obesidade Abdominal, Síndrome Metabólica X, Apolipoproteína E.

ABSTRACT

Obesity is a metabolic disorder whose prevalence has increased dramatically in recent decades. However little is yet known about its presence and about the possible role that abdominal obesity may have on the risk of developing metabolic disorders constitute the Metabolic Syndrome X (MSX) in indigenous from developing countries. Studies have also found an association between the polymorphism of apolipoproteinE (ApoE), serum glycoprotein that plays a crucial role in the regulation of lipid metabolism, and certain metabolic disorders. Thus the aims of this study were to investigate the prevalence of abdominal obesity, hypertension, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, and low serum HDL-cholesterol, besides to investigate the association between abdominal obesity and hemodynamic and metabolic disturbances of the constituents of MSX in 532 indigenous from ethnic groups Pankararu and Fulni-ô, also evaluating the possible correlation of the values of systolic and diastolic blood pressure and biochemical parameters with anthropometric indexes, body mass index (BMI), waist / hip ratio (WHR) and waist circumference values, investigating possible differences as the strength of these correlations. It was also proposed in this study to access the apoE allele frequency in these indigenous. Plasma concentrations of glucose, levels of total cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, VLDL-cholesterol and the lipid indexes, Total Cholesterol/HDL-cholesterol, LDL-cholesterol/HDL-cholesterol, Triglycerides/HDL-cholesterol, and serum uric acid were determined. The hemodynamic and metabolic disorders SMX constituents were determined according to the definitions proposed by the IDF and AHA/NHLBI. The prevalence of abdominal obesity were respectively to AHA / NHLBI and IDF, 62 and 83.3%, and MSX was present in slightly more than half of these indians. Abdominal obesity was related to high odds ratios, significantly, the prevalence of metabolic constituents of MSX. Abdominal obesity also greatly influenced the levels of blood pressure and biochemical parameters. Waist circumference and WHR anthropometric parameters were more strongly correlated to blood pressure and biochemical parameters, further emphasizing the relationship between abdominal obesity and cardiometabolic risk. The most frequent allele was $\epsilon 3$, as well as among other populations. We observed an allele frequency $\epsilon 2$ larger than those found in other Brazilian indigenous populations of different trunks, like the Indians of the Amazon. Allele frequencies presented $\epsilon 4$ near those observed in studies with the resident population in Africa. The frequencies of APOE alleles in populations Pankararu and Fulni-ô may have implications regarding the prevalence of cardiovascular disease and Alzheimer's disease. Further studies should to investigate the influence of ApoE polymorphism on lipid parameters. Thus, the indigenous ethnic groups Pankararu and Fulni-ô even seem to be a population at high risk of hemodynamic and metabolic disturbances and of MSX, with a high prevalence of abdominal obesity, which can be a major influencer in the generation of this risk.

Key-words: Indigenous Health, Abdominal Obesity, Metabolic Syndrome X, Apolipoprotein E.

I- INTRODUÇÃO

Distúrbios metabólicos têm sido relacionados às principais doenças responsáveis pelos maiores índices de mortalidade em todo o mundo, inclusive no Brasil, que são as doenças cardiovasculares ateroscleróticas – DCVAs (D'AGOSTINO et al., 2001; GUS et al., 2009; MANKOVSKY et al., 2010; MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2010; SHIMIDT et al., 2011). Dentre esses distúrbios que podem atuar como fatores biológicos de risco para DCVAs, encontram-se as dislipidemias, a hiperglicemia e a hipertensão arterial. Alguns estudos, bem como alguns institutos e associações, tais como o NCEP-ATPIII (do inglês, *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*), AHA-NHLBI (do inglês, *American Heart Association – National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement*) e a IDF (do inglês, *International Diabetes Federation*), enfatizam a importância da presença da obesidade do tipo abdominal para o surgimento e estabelecimento dessas anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, o que tem feito da obesidade um dos maiores problemas de saúde pública do mundo (GRUNDY et al., 2005; ALBERT, ZIMMET & SHAW, 2005).

A obesidade, definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como o excesso de gordura corpórea acumulada no tecido adiposo, é considerada a mais comum e mais antiga doença metabólica humana já registrada, principalmente quando o excesso de massa corpórea encontra-se localizado na região abdominal (CUNHA; NETO & JÚNIOR, 2006; BRAY, 2009; OMS, 2011).

Em 1998, a WHO (do inglês, *World Health Organization*) e o AHA-NHLBI propuseram que a obesidade deveria ser definida através da razão entre a massa do indivíduo em quilogramas e a altura em metros quadrados (massa em Kg/altura em m²).

Esta razão é denominada de Índice de Massa Corpórea – IMC e um valor igual ou superior a 30 Kg/m² passou a diagnosticar indivíduos com obesidade (Tabela 1) (NHLBI, 1998; OMS, 1998; OMS, 2011).

Tabela 1. Classificação da obesidade de acordo com o Índice de Massa Corpórea IMC (Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2000).

Classificação	IMC (Kg/m ²)	Risco de Doenças Associadas
Abaixo do Peso	<18,5	Baixo (mas maior risco de outros problemas clínicos)
Faixa Normal	18,5 – 24,9	Na média
Pré-obeso	≥25,0	
Sobrepeso	25,0 – 29,9	Moderado
Obeso classe 1	30,0 – 34,9	Elevado
Obeso classe 2	35,0 – 39,9	Severo
Obeso classe 3	≥ 40,0	Muito Severo

No entanto, ultimamente, não apenas o excesso de massa corpórea, mas, sobretudo, a sua distribuição, precisa ser levada em consideração e por isso tem sido importante realizar aferições da circunferência da cintura, também chamada de circunferência abdominal, em centímetros (cm), e do índice cintura/quadril (ICQ), que envolve as medições das circunferências da cintura e do quadril. É determinada, como circunferência da cintura, a linha média entre a margem inferior da última costela e a crista ilíaca; e, como circunferência do quadril, o maior diâmetro em torno das nádegas. Algumas associações e institutos têm variado bastante quanto aos pontos de corte dos valores das circunferências que devem ser empregados para o diagnóstico de obesidade abdominal. Para WHO, o indivíduo do sexo masculino deve ser considerado obeso abdominal quando apresenta um ICQ superior a 0,90, e um indivíduo do sexo feminino quando apresenta um ICQ maior que 0,85. O NCEP-ATPIII, bem como AHA-NHLBI, colocam em suas diretrizes os pontos de corte, para circunferência da cintura, de 102 cm para homens e 88 cm para mulheres.

Um grupo denominado EGIR (do inglês, *European Group for the Study of Insulin Resistance*) preconiza, como pontos de corte para a identificação de obesidade abdominal, os valores 94 cm e 80 cm, em homens e mulheres, respectivamente. A IDF, por sua vez, não preconiza um ponto de corte para cada sexo e sim cinco combinações de pontos de corte para homens e mulheres, dependendo da origem da população a que os indivíduos pertençam (TABELA 2) (ALBERTI et al., 1998; BALKAU & CHARLES, 1999; GRUNDY et al., 2004; SCARSELLA & DESPRÉS, 2003; ALBERT, ZIMMET & SHAW, 2005; GRUNDY et al., 2005).

Tabela 2. Pontos de corte para a identificação de obesidade abdominal em diferentes grupos étnicos (Fonte: SANTOS, 2009).

Etnicidade Circunferência da Cintura (cm)		
	♂	♀
Norte-Americana	≥ 102	≥ 88
Européia.....	≥ 94	≥ 80
Sul-Asiática, Chinesa e Japonesa.....	≥ 90	≥ 80
Sul e Centro-Americana.....	≥ 90	≥ 80
Africana do Sub-Sahara, Mediterrâneo-Oriental..... e Meio-Oriente	≥ 94	≥ 80

Há mais de dois séculos, Morgani, um importante anatomista da época, durante uma necrópsia, descreveu uma associação entre o excesso de gordura corporal, hipertensão arterial, apnéia obstrutiva do sono, aterosclerose e hiperuricemia. Esta se refere à elevação dos níveis de ácido úrico no sangue e desde o século XVIII tem sido associada à obesidade, contudo muito pouco ainda se conhece sobre a associação entre estes distúrbios (ENZI et al., 2003; CREPALDI & MAGGIO, 2006; SANTOS, 2009). Em 1927, Joslin, um relevante pesquisador de alterações no metabolismo dos carboidratos, reportou que o

excesso de gordura também poderia apresentar uma relação causal com diabetes mellitus (JOSLIN, 1927).

A obesidade abdominal tem sido associada principalmente a distúrbios do metabolismo lipídico. Ácidos graxos livres encontram-se em excesso em indivíduos com obesidade abdominal, o que aumenta o aporte hepático e muscular desses lipídios, ressíntese de triglicerídios, armazenamento ectópico dos mesmos e elevação de sua concentração sanguínea (AHMADIAN; DUNCAN & SUL, 2009).

A elevação dos níveis sanguíneos de triglicerídios é denominada de hipertrigliceridemia. Este tipo de dislipidemia pode levar a outras alterações lipídicas, pois, quando os triglicerídios se encontram em excesso, estes passam a integrar as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL, do inglês *Very Low Density Lipoprotein*) em uma concentração superior à de sua constituição em um metabolismo lipídico considerado normal. Dessa forma, as VLDL tornam-se ricas em triglicerídios e, mesmo após serem catabolizadas, continuam enriquecidas neste tipo de lipídio, originando lipoproteínas de densidade intermediária (IDL, do inglês *Intermediary Density Lipoprotein*) também ricas em triglicerídios. Estas, sequencialmente, dão origem a lipoproteínas de baixa densidade (LDL, do inglês *Low Density Lipoprotein*) com maior conteúdo de triglicerídios. Estas alterações também podem estar acompanhadas à diminuição dos níveis sanguíneos das lipoproteínas de alta densidade (HDL, do inglês *High Density Lipoprotein*) (LAMARCHE et al., 1999; CHAPMAN & SPOSITO, 2008).

Dessa forma, estudos têm sugerido que altas concentrações de triglicerídios geralmente significam menores concentrações de HDL e predominância de LDL modificadas e que estas alterações lipídicas caracterizam a chamada dislipidemia aterogênica (KONDO et al., 2001; REAVEN, 2005; GRUNDY, 2006; CHAPMAN & SPOSITO, 2008). Não apenas o conteúdo individual de cada tipo de lipídio, mas também os valores de razões lipídicas, tais como os índices de Castelli I e II, que são os valores do

Colesterol Total/HDL-colesterol (CT/HDL-c) e LDL-colesterol/HDL-colesterol (LDL-c/HDL-c), respectivamente, têm sido associados há mais de 30 anos com DCVAs. Recentemente, há cerca de 10 anos, outra razão lipídica, Triglicerídios/HDL-colesterol (TG/HDL-c), também passou a ser investigada e cada vez mais tem sido reportada a sua ligação com os distúrbios metabólicos que podem potencializar as DCVAs (CASTELLI et al., 1983; MARUYAMA; IMAMURA & TERAMOTO, 2003).

Em 1947, Jean Vague enfatizou que o excesso de gordura na região abdominal poderia estar realmente relacionado com outras anormalidades metabólicas. Na década de 1960, a associação de obesidade, altas concentrações de gordura no sangue, diabetes e hipertensão foi denominada de síndrome plurimetabólica e, em 1985, Michaela Modan propôs uma ligação entre hiperinsulinemia, hipertensão, tolerância diminuída à glicose e obesidade (AVOGARO et al., 1967; MODAN et al., 1985).

Em 1988, Gerald Reaven acrescentou resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória ao quadro de tolerância diminuída à glicose, hipertensão e hipertrigliceridemia e diminuição dos níveis de HDL-c, denominando este conjunto de distúrbios metabólicos de Síndrome X. Após alguns anos, Reaven também incluiu a adiposidade central e observou a importância dos ácidos graxos livres no conjunto dos distúrbios dessa Síndrome (REAVEN, 1988; REAVEN, 1995).

Entretanto a terminologia Síndrome X já havia sido utilizada para outra doença, o que fez com que esta síndrome recebesse outras denominações, dentre as quais, Quarteto Mortal (tolerância diminuída à glicose, obesidade andróide, hipertensão arterial sistêmica e hipertrigliceridemia), Síndrome da Dislipidemia-Resistência à Insulina, Síndrome Cardiovascular Metabólica, Síndrome Dismetabólica X e Síndrome Metabólica. Esta última tornou-se a terminologia mais amplamente utilizada e, em homenagem a Reaven, também pode ser chamada de Síndrome Metabólica X (SMX). Atualmente, a SMX

apresenta seu próprio Código Internacional de Doenças (CID), registrado sob o número 277.7 (KAPLAN, 1989; JANSSEN, 2005; LI e FORD, 2006; BALKAU et al., 2007).

Apesar de ter recebido inúmeras denominações, a SMX ainda não tinha recebido, até 1998, uma definição que estabelecesse o número mínimo de distúrbios, métodos e valores de referência para a identificação das anormalidades, a fim de que o diagnóstico dessa síndrome pudesse ser efetivamente realizado (GALLAGHER; LeROITH & KARNIELI, 2008). Dessa forma, WHO, em 1998-1999, definiu como critérios diagnósticos de SMX: a presença obrigatória de tolerância diminuída à glicose ou diabetes mellitus ou resistência à insulina; e pelo menos duas outras anormalidades, dentre estas, obesidade andróide, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c, hipertensão e microalbuminúria (**TABELA 3**) (ALBERTI e ZIMMET, 1998; WHO, 1999; GRUNDY et al., 2005; ZIMMET et al., 2005; LI & FORD, 2006; BALKAU et al., 2007).

Em 1999, uma nova definição para SMX foi criada pelo EGIR. Este grupo recomendou o uso do termo Síndrome da Resistência à Insulina e considerou, como portador dessa síndrome, o indivíduo que apresentasse necessariamente resistência à insulina e, no mínimo, dois outros distúrbios metabólicos. O EGIR facilitou o modo de identificação de resistência à insulina, com o emprego de hiperinsulinemia em jejum para o seu diagnóstico, excluiu a determinação da microalbuminúria como critério definidor, modificou as formas de se determinar obesidade andróide, hipertrigliceridemia e HDL-c baixo, e tornou mais praticável o diagnóstico de hiperglicemia em estudos populacionais, pois substituiu a presença de tolerância diminuída à glicose por glicemia de jejum alterada. O EGIR também restringiu o diagnóstico da síndrome a indivíduos não diabéticos, desde que os níveis de insulina em indivíduos com diabetes mellitus podem estar diminuídos, ocultando o diagnóstico de resistência à insulina através da hiperinsulinemia em jejum (Tabela 3) (BALKAU & CHARLES, 1999; GRUNDY et al., 2005; ZIMMET et al., 2005; LI & FORD, 2006; BALKAU et al., 2007; GALLAGHER; LeROITH; KARNIELI, 2008).

Tabela 3 – Primeiras Quatro Definições da SMX. WHO – *World Health Organization*; EGIR – *European Group for the Study of Insulin Resistance*; NCEP-ATP III – *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III*; AACE – *American Association of Clinical Endocrinology*.

WHO (1998-1999)	EGIR (1999)	NCEP-ATP III (2001)	*AACE (2003)
Glicemia de Jejum Alterada, Tolerância Diminuída à Glicose, Diabetes Mellitus e/ou Resistência à Insulina (sob condições euglicêmicas e hiperinsulinêmicas)	Resistência à Insulina ou Hiperinsulinemia (> 3º quartil em indivíduos não diabéticos)	-----	Pelo Menos 1 Fator de Risco Relacionado à Síndrome de Resistência à Insulina
+	+	-----	+
≥ 2 dos seguintes fatores:	≥ 2 dos seguintes fatores:	≥ 3 dos seguintes fatores:	≥ 2 dos seguintes fatores:
1. Obesidade Abdominal:	1. Obesidade Abdominal:	1. Obesidade Abdominal:	1. Hipertrigliceridemia:
ICQ > 0,90 ♂ e > 0,85 e/ou IMC > 30 Kg/m ²	Circunferência da cintura ♂ ≥ 94 cm e ♀ ≥ 80 cm	Circunferência da cintura ♂ > 102 cm e ♀ > 88 cm	> 150 mg/dL
2. Hipertrigliceridemia:	2. Hipertrigliceridemia:	2. Hipertrigliceridemia:	2. Baixo HDL-c:
≥ 150 mg/dL	> 180 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL	< 40 mg/dL ♂ e < 50 mg/dL ♀
3. Baixo HDL-c:	3. Baixo HDL-c:	3. Baixo HDL-c:	3. Hipertensão:
< 35 mg/dL ♂ e < 39 mg/dL ♀	< 40 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dl ♂ e < 50 mg/dl ♀	> 130/85 mmHg
4. Hipertensão:	4. Hipertensão:	4. Hipertensão:	4. Hiperglicemia:
≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg ou tratamento para hipertensão	≥ 130/85 mmHg	**110-125 mg/dL ***140-200 mg/dL
5. Microalbuminúria:	5. Hiperglicemia:	5. Hiperglicemia:	
Excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min ou razão creatinina/albumina ≥ 30mg/g	≥ 110 mg/dl, mas não diabético	≥ 110 mg/dL	

*Não há necessariamente a obrigação de seguir critérios mínimos, o diagnóstico deve ficar a critério do clínico.

Valores para glicemia de jejum. *Valores para glicemia de 2h pós-carga com 75g de glicose. ICQ = Índice Cintura/Quadril. IMC = Índice de Massa Corpórea. **Fonte:** Bianka Santana dos SANTOS, 2009.

Em 2001, o NCEP-ATP III reintroduziu o termo Síndrome Metabólica e criou uma nova definição. O NCEP-ATP III não incluiu um critério pré-requisito e não adotou a presença de RI como um critério definidor, a fim de se ter uma maior utilidade na prática rotineira clínica, destinando igual importância a todos os outros componentes da SMX. Este programa também voltou a incluir indivíduos com diabetes mellitus e modificou os pontos de corte da pressão arterial, para o diagnóstico de hipertensão, e os pontos de corte dos triglicerídios (TG) e de HDL-c, na identificação de dislipidemia. Entretanto, assim como o EGIR, o NCEP-ATP III continuou adotando as medidas da circunferência da cintura para a identificação de obesidade andróide, contudo os pontos de corte empregados foram bem maiores que os sugeridos pelo EGIR, tanto para o sexo masculino quanto para o sexo feminino. O NCEP-ATP III considera, como portador de SMX, o indivíduo que apresente pelo menos três distúrbios, dentre os quais hiperglicemia, hipertensão, níveis elevados de triglicerídios, diminuídos de HDL-c e obesidade andróide (Tabela 3)

Posteriormente, em 2004, os critérios do NCEP-ATP III foram atualizados, a fim de se utilizar o mesmo ponto de corte para glicemia de jejum, reduzindo-o de 110 mg/dL para 100 mg/dL, conforme recomendado pela ADA – *American Diabetes Association* (NCEP-ATP III, 2001, 2002; GRUNDY et al., 2004; STRAZZULLO et al., 2004; GRUNDY et al., 2005; OTTEN et al., 2005; ZIMMET et al., 2005; JOHNSON & WEINSTOCK, 2006; BALKAU et al., 2007; GALLAGHER; LeROITH & KARNIELI, 2008).

Em 2003 a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) juntamente com a American College of Endocrinology (ACE) expressam suas idéias sobre este assunto voltando suas atenções para a resistência à insulina como principal fator de risco cardiovascular e redefinindo-a como Síndrome de Resistência à insulina semelhante ao grupo EGIR. Contudo não definiu critérios fixos para o diagnóstico da síndrome, ao invés disto estes órgãos vão realizar o diagnóstico baseando-se na história clínica e anamnese,

não apresentando uma nova definição para a SM como fizeram os outros órgãos. (Mechanick et al, 2003).

Este órgão ressalta a importância da resistência a insulina como fator desencadeante da síndrome e diz ser necessário para o diagnóstico as seguintes alterações metabólicas: tolerância à glicose diminuída, mais que qualquer um dos outros fatores de risco, obesidade ($IMC = 30 \text{ kg/m}^2$), hipertrigliceridemia, HDL baixo ou hipertensão arterial. (Einhorn et al., 2006)

Contudo, em 2005, a IDF criou uma definição de SMX incluindo pontos de corte diferenciados para circunferência da cintura dependendo da população a ser investigada a obesidade abdominal, conforme já mencionado, o que fez com que a identificação de SMX também sofresse modificação de acordo com o tipo de população. A IDF postulou pontos de corte diferentes de acordo com a etnicidade da população. Este grupo reconheceu a obesidade andróide como um critério essencial no desenvolvimento da SMX, colocando-a como fator pré-requisito para se poder continuar com o diagnóstico da síndrome. Se o indivíduo apresentar obesidade andróide e, no mínimo, mais dois distúrbios, dentre hipertrigliceridemia, HDL-c baixo, hiperglicemia ou hipertensão, pode ser considerado portador da SMX. Os pontos de corte das outras variáveis analisadas continuaram a ser os mesmos recomendados pelo NCEP-ATP III, após a atualização dos níveis glicêmicos para 100 mg/dL, conforme referendado pela ADA (Figura 1) (STRAZZULLO et al., 2004; GRUNDY et al., 2005; IDF, 2005; ZIMMET et al., 2005; BALKAU et al., 2007; GALLAGHER; LeROITH & KARNIELI, 2008). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH) em colaboração com outros grupos de referência na área, como a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Associação Brasileira para Estudos da Obesidade (ABESO), elaboraram, em 2004, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Esta diretriz recomendou que fossem

adotados, para a identificação da SMX no país, os critérios indicados pelo NCEP-ATP III de 2001, devido não somente à ausência de estudos sobre a prevalência da SMX com dados representativos da população brasileira, mas também à maior adequação dessas normas a estudos populacionais, em comparação às normas geradas pela WHO e pelo EGIR (SBH, 2004).

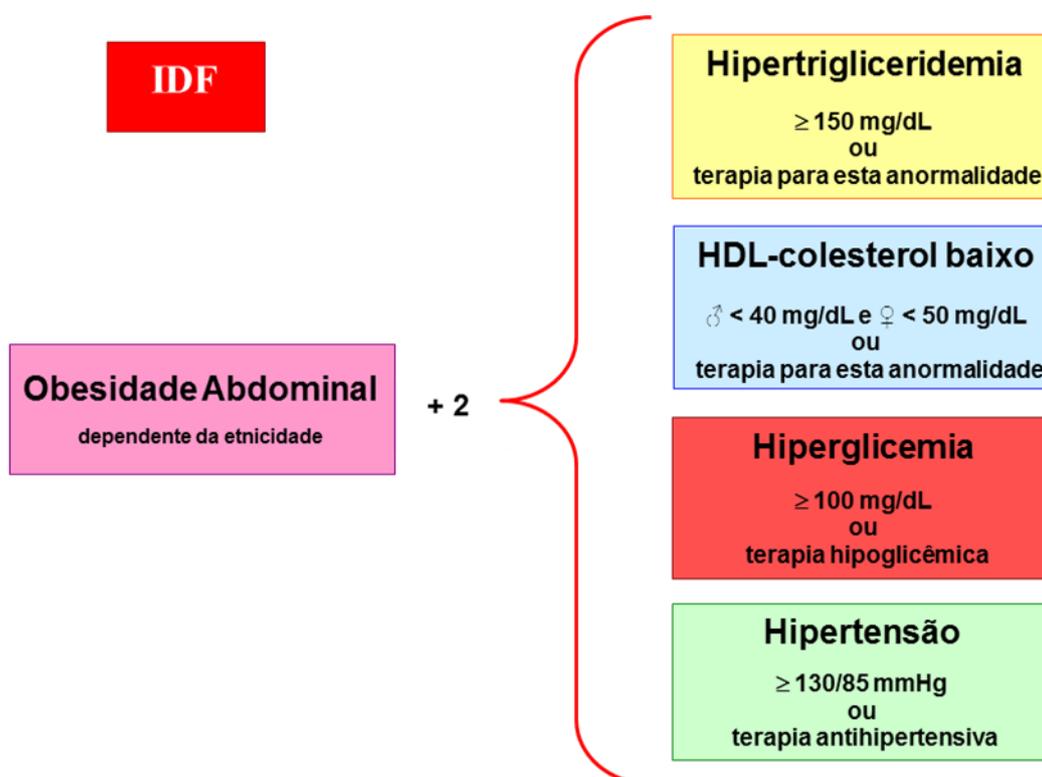


Figura 1: Critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome metabólica X definidos pela *International Diabetes Federation* (IDF), em 2005. **Fonte:** SANTOS (2009).

Entretanto nesta época, a definição da SMX do NCEP-ATP III, atualizada em 2004, ainda não havia sido amplamente conhecida e o ponto de corte para a glicemia ainda era de 110 mg/dL, o que não é mais aplicável à população brasileira, haja vista que em 2007 a SBD recomendou a modificação dos níveis glicêmicos para 100 mg/dL. Em 2004, a definição da IDF também ainda não havia sido publicada, ficando o Brasil ainda sem um referencial próprio quanto à definição de SMX. Os estudos no país ainda são escassos e ainda não se tem a geração de pontos de corte próprios. Em 2006, Barbosa e colaboradores

sugeriram o limite máximo da circunferência da cintura, em homens, para 88 cm, e, em mulheres, 84 cm, com especificidade e sensibilidade variando entre 65,8 % e 68,7%, para ambos os sexos, numa população do Nordeste do Brasil. Isto demonstra a necessidade de se estudar SMX neste país, principalmente pelas consequências que esta síndrome traz à saúde pública da população. Em 2007, alguns estudos já começaram a ser realizados com a adoção das normas da IDF, porém o número tanto de estudos quanto o número de indivíduos participantes ainda são bastante reduzidos em comparação com o de outros países. Uma população que também tem tido pouca investigação sobre prevalência de SMX é a população indígena brasileira (BARBOSA et al., 2006; GELONEZE, 2006; RODRIGUES & CANANI, 2007; SBD, 2007; ROCHA et al., 2010).

Outra definição de SMX foi proposta também em 2005, pela AHA/NHLBI. Este órgão, ao contrário da IDF, manteve os critérios do NCEP-ATP III, exceto por pequenas modificações, pois considerou que o indivíduo pode apresentar hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia ou dislipidemias, devido ao fato de estar sob terapia antihipertensiva, hipoglicemiante ou hipolipidêmica, respectivamente. A AHA/NHLBI também reportou que americanos asiáticos podem apresentar menores valores de circunferência da cintura que os sugeridos pelo NCEP-ATP III e mesmo assim apresentarem relação com RI. Este grupo, então, sugeriu como pontos de corte de circunferência da cintura para a população americana asiática, os valores de 90 cm, para homens, e de 80 cm, para mulheres. A AHA/NHLBI adotou o valor glicêmico de 100 mg/dL como ponto de corte para a identificação de HG e considerou um indivíduo como portador de SMX aquele com pelo menos três distúrbios metabólicos (Figura 2) (GRUNDY et al., 2005; ATHYROS et al., 2007; BALKAU et al., 2007; GALLAGHER; LeROITH & KARNIELI, 2008).

Tem sido observado que a prevalência da SMX varia de acordo com a etnicidade, localização geográfica, costumes culturais, sexo e faixa etária da população estudada. Essa

prevalência também pode divergir dentro de uma mesma população, devido aos critérios selecionados para a sua definição, desde que alguns restringem a presença da síndrome à detecção primária de resistência à insulina e que, por isso, podem detectar um número menor de casos (SANTOS, 2009).

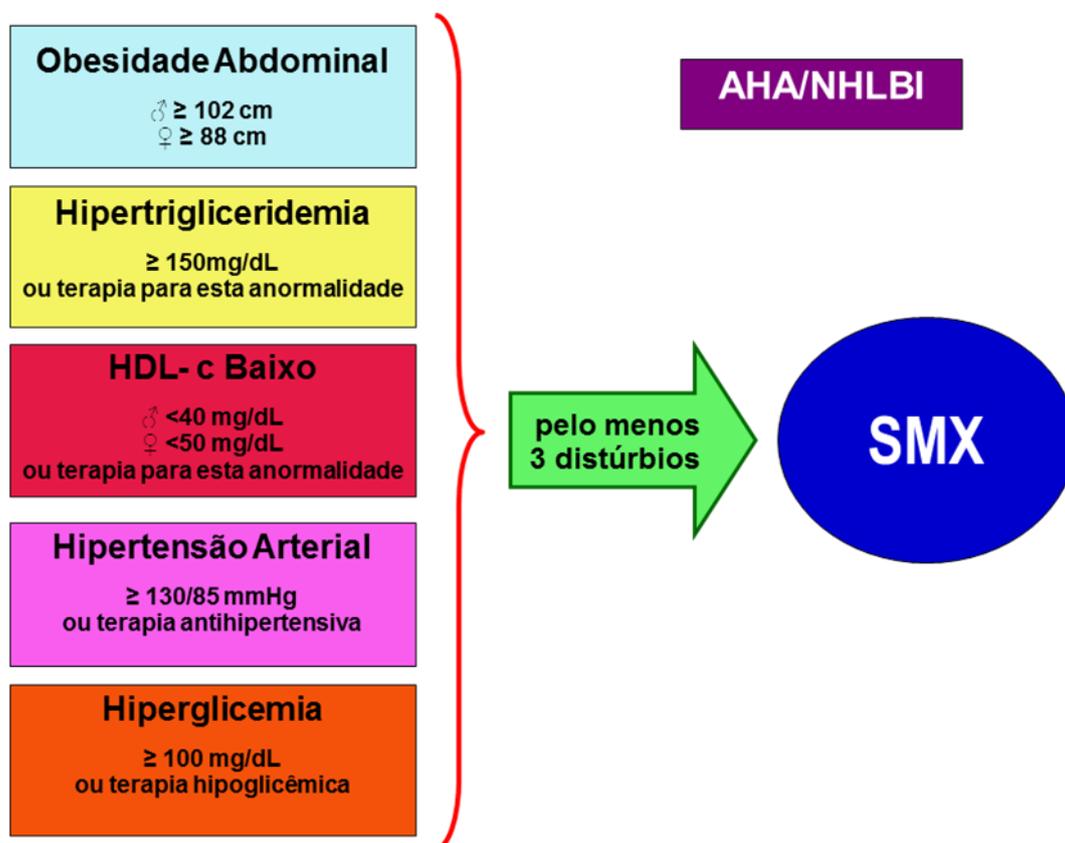


Figura 2: Critérios mínimos para o diagnóstico da síndrome metabólica X definidos pela *American Heart Association/National, Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI), em 2005. **Fonte:** SANTOS (2009).

Entretanto, mesmo mediante estudos terem evidenciado a associação da obesidade abdominal com distúrbios metabólicos, outros têm reportado não terem encontrado esta associação. Isto é, o papel da obesidade abdominal, mesmo mediante um raciocínio lógico de mecanismos fisiopatológicos, pode variar de acordo com a população em estudo (SUMNER et al., 2005; OKOSUN & BOLTRI, 2008).

Um fator que pode influenciar na existência dessas associações é o fator genético. Um dos genes relacionados ao metabolismo lipídico, que pode representar uma grande influência sobre os distúrbios metabólicos decorrentes da obesidade abdominal que

constituem a SMX, é o da apolipoproteína E (ApoE) que está localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.2). Desde a descoberta da existência da APOE tem-se estudado sua participação no metabolismo lipídico. Tem sido observada uma grande importância do polimorfismo do gene da APOE na gênese de distúrbios metabólicos de grande interesse para a saúde pública do mundo (UTERMANN et al, 1977; BRESLOW et al, 1982; MASEMOLA; ALBERTS & URDAL, 2007; ALVIM et al, 2010).

Suas funções no metabolismo lipídico estão relacionadas à mediação do reconhecimento e internalização hepática de lipoproteínas ricas em triglicerídios, os quilomícrons e as VLDLs. Além disso, a ApoE também tem papel fundamental no metabolismo das lipoproteínas ricas em colesterol, como LDL, em que atua na distribuição de colesterol para os tecidos periféricos. Nestes tecidos, o colesterol é utilizado principalmente na síntese de membranas e como precursor de hormônios esteróides. A ApoE também é constituinte de algumas frações de HDL, contribuindo para o transporte reverso de colesterol através da internalização hepática de HDLc mediada por ApoE; e ainda participa na ativação de diversas enzimas envolvidas no metabolismo de lipoproteínas, dentre as quais, pode-se mencionar as lipases hepáticas, a Proteína de Transferência de Colesterol Éster (CETP) e a Lecitina Colesterol:Acil-Transferase (LCAT) (MAHLEY, 1982; MAHLEY & INNERARITY, 1983; GREENOW; HARRIS; EVANS & OWEN, 2006).

Entretanto, alterações podem ser visualizadas neste metabolismo dependendo do tipo de ApoE encontrada no indivíduo, desde que o gene da APOE apresenta uma variação chamada de polimorfismo gênico, no qual um mesmo sítio apresenta diferentes alelos, do tipo SNP (polimorfismo de único nucleotídeo), em que a alteração de apenas um único nucleotídeo provoca modificação na sequência da proteína. As três principais isoformas da ApoE, chamadas E2, E3 e E4, são produtos dos três alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Três fenótipos

homozigotos (ApoE2/2, E3/3 e E4/4) e três heterozigotos (ApoE2/3, E2/4, E3/4) provêm da expressão de dois destes três alelos (MAHLEY, 1988; LI et al, 2011).

As modificações que dão origem a estes três alelos acontecem em dois nucleotídeos presentes no éxon 3 e formarão proteínas que diferem nos aminoácidos 112 e/ou 158. A ApoE3 possui um resíduo de cisteína na posição 112 e um resíduo de arginina na posição 158, enquanto a ApoE2 contem duas cisteínas (Arg158→Cys) e a ApoE4 contém duas argininas em ambos os sítios (Cys112→Arg). As diferenças estruturais existentes nas isoformas da ApoE podem provocar modificações funcionais nos processos metabólicos os quais a ApoE esteja envolvida. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado associações entre o polimorfismo da APOE e condições patológicas, tais como, aterosclerose, doenças coronarianas, diabetes, doença renal crônica e doença de Alzheimer (DAVIGNON, GREGG & SIGN, 1988; LAWS et al, 2003; ERRERA et al, 2006; REILLY & RADER, 2006; HUBACEK et al, 2009).

Estudos têm sugerido um aumento do risco de desenvolvimento de DCVAs em indivíduos portadores do alelo $\epsilon 4$, mesmo quando eliminada a influência da idade e de outros fatores de risco, como diabetes, tabagismo, pressão arterial sistólica, índice de massa corpórea e hipertrofia ventricular esquerda, quando em comparação com indivíduos portadores do genótipo ApoE3/3, que é o considerado “tipo selvagem”, de frequência mais comum nas populações; enquanto que portadores de APOE2 apresentaram um risco de DCVA 20% menor em comparação aos portadores das outras isoformas de ApoE (MCCARRON; DELONG & ALBERTS, 1999; LAHOZ et al, 2001; BENNET et al, 2007).

Outros estudos têm encontrado associação de APOE4 com a SMX, inclusive tem sido reportado que pacientes diabéticos portadores de $\epsilon 4$ apresentam duas vezes mais risco de desenvolvimento de Doença de Alzheimer e lesões mais graves entre os indivíduos com DA, sendo muito importante o estabelecimento da variabilidade da ApoE em diversas populações, principalmente naquelas em que pouco se tem conhecimento sobre suas

frequências alélica e genotípica, tais como populações indígenas do Brasil, e que ainda carecem de dados quanto aos distúrbios metabólicos, pois podem ser populações de risco para estas doenças, como, por exemplo, determinadas populações aborígenes do continente americano, nas quais tem sido observada uma alta frequência de $\epsilon 4$, em geral mais elevada do que as encontradas em caucasóides e asiáticos. Também tem sido reportado que ameríndios das Américas Central e do Sul apresentam uma frequência muito pequena ou praticamente inexistente do alelo $\epsilon 2$. No Brasil, no extremo Norte do Amazona, também não tem sido reportada a presença do alelo $\epsilon 2$ em indígenas da etnia Yanomami. Mas muito pouco ainda se conhece sobre estas frequências em indígenas brasileiros, especialmente em indígenas de etnias provenientes e estabelecidas no Nordeste do Brasil (CREWS et al., 1993; KATAOKA et al., 1996; MARIN et al., 1997; PEILA et al., 2002; MESSIER, 2003; MARTINS et al., 2006; TAO et al., 2011).

Haja vista o polimorfismo da apoE também poder vir a implicar em desordens metabólicas, também é importante se observar a frequência alélica nestas populações. Assim como, também é importante se investigar a prevalência da obesidade e dos distúrbios metabólicos que compõem a SMX e a possível influência da obesidade abdominal sobre esses distúrbios. É fato que a obesidade tem se constituído em uma pandemia, atingindo quase metade da população européia e mais de um terço da população dos Estados Unidos. Países ainda considerados em desenvolvimento, tais como México, Uruguai e Colômbia já apresentam uma prevalência de obesidade em torno de 27%, o que significa dizer que um quarto de sua população é obesa (Figura 3). No Brasil, prevalências têm variado geralmente entre 20% e até mesmo 60%, como reportado em um estudo no Estado da Paraíba. Entretanto, mesmo dentro de um único Estado ou região, há que se observar o tipo de população estudada, se urbana ou rural, pois ainda se pode visualizar algumas diferenças nas prevalências das doenças (YACH, STUCKLER & BROWELL, 2006; VILLEGAS et al., 2006; SCHETTINI et al., 2004; PONTES & SOUZA, 2009).

Um tipo de população que ainda carece de dados sobre obesidade abdominal e distúrbios metabólicos é também a população indígena, principalmente quando provenientes de países em desenvolvimento, pois se acredita que em países desenvolvidos esta população seja uma das grandes responsáveis pelo aumento da prevalência tanto de obesidade quanto de diabetes mellitus. Indígenas australianos têm sido associados a uma alta prevalência de diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemias, DCVAs e obesidade, quando comparados à população australiana não indígena. Entretanto, índios mexicanos, isto é, provenientes de um país em desenvolvimento, têm sido relacionados a um fator protetor contra obesidade, quando comparados a adultos mexicanos não índios (CHAN et al., 2007; MAPLE-BROWN et al., 2009; LI & MCDERMOTT, 2010; STODDARD et al., 2011).

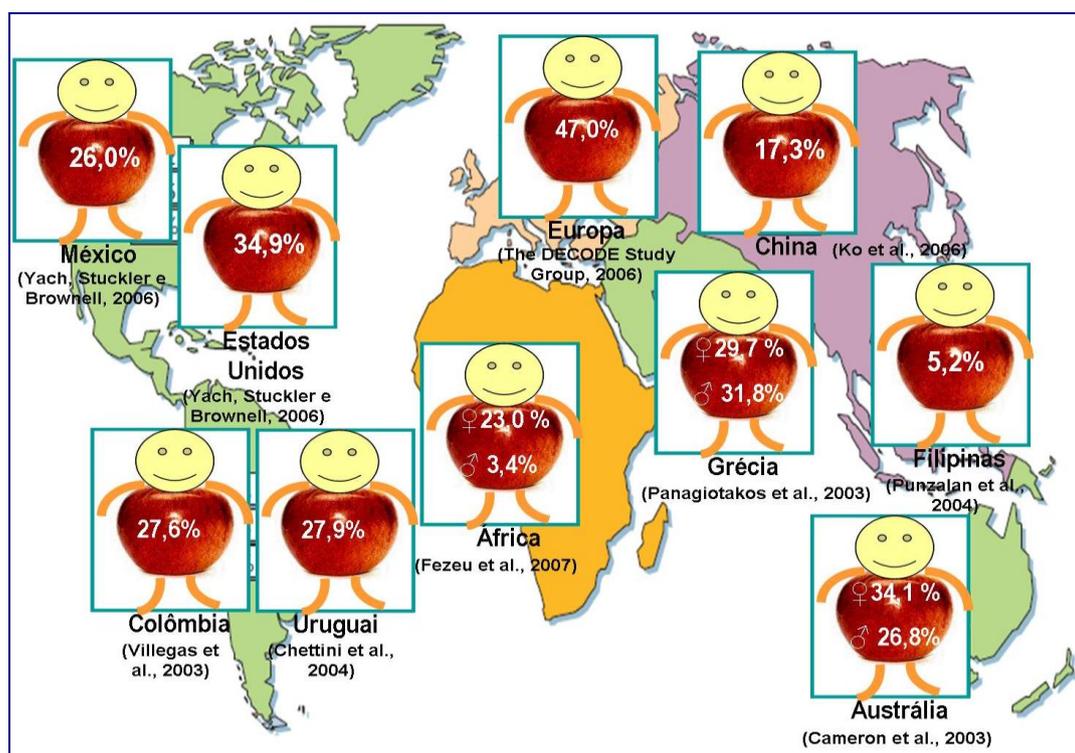


Figura 3: Prevalências reportadas de obesidade em diversos países. **Fonte:** Santos (2009).

No Brasil, a partir do maior contato com a sociedade não índia, importantes mudanças nos hábitos e costumes indígenas têm sido reportadas, tais como dificuldades na

subsistência, escassez de terra para plantio, introdução de alimentos industrializados e sedentarismo. Devido a isso, apesar de a saúde indígena brasileira ainda se caracterizar por elevada prevalência de doenças infecto-parasitárias e desnutrição infantil, novos desafios como a obesidade e distúrbios metabólicos fazem indiscutivelmente parte da atualidade. No Rio de Janeiro, um estudo identificou populações em risco intermediário para doenças desse tipo, o que aponta a necessidade de esforços coletivos para controlar os fatores de risco. Em índios da etnia Xingu, foi encontrada uma prevalência de obesidade/obesidade abdominal superior a 50%. Entretanto, no Brasil, o perfil epidemiológico dos povos indígenas é muito pouco conhecido, e, principalmente, em relação à prevalência de doenças endócrinas, metabólicas e do aparelho circulatório. Para bem exemplificar esta situação, pode-se citar o encontrado nas etnias Pankararu e Fulni-ô, no Nordeste brasileiro. Dados da Fundação Nacional de Saúde, do ano de 2003 ao ano de 2006, praticamente não registram a presença desses tipos de doenças nestas etnias. Porém, em 2007, o Distrito Sanitário Especial Indígena – Pernambuco demonstra um consolidado drástico de morbidade, na etnia Fulni-ô, provocada por doenças das artérias, arteríolas e capilares, que podem estar envolvidas com a SMX (CARDOSO, MATTOS E KOIFMAN, 2001; FUNASA, 2003-2006; DSEI-PE, FUNASA, 2007; GIMENO et al., 2007; SALVO et al., 2009; ROCHA et al., 2011).

Entretanto, não existem estudos quantificando a prevalência da SMX em populações indígenas latino-americanas e brasileiras, incluindo etnias do Estado de Pernambuco e de outros estados da região Nordeste. Estudos recentes sobre as populações indígenas relatam o surgimento de enfermidades associadas à obesidade, ao diabetes mellitus e a DCVAs, levando a crer que a prevalência de SMX em indígenas brasileiros seja elevada (SALVO et al., 2009; ROCHA et al., 2011). Em função de a obesidade e suas co-morbidades representarem importante problema de saúde pública no Brasil e no mundo, com dados escassos, pouco precisos e dispersos para a população indígena, torna-se

relevante investigar a associação ente obesidade abdominal e os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos constituintes da SMX nessas populações e em diferentes etnias, assim como é interessante também se analisar as frequências alélicas de ApoE nestas comunidades, a fim de que estudos futuros possam vir a avaliar melhor a possível relação entre este polimorfismo gênico e doenças metabólicas.

II- OBJETIVOS

Objetivo Geral

Investigar a associação ente obesidade abdominal e os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos da síndrome metabólica X nas populações indígenas Pankararu e Fulni-ô.

Objetivos Específicos:

Identificar a prevalência de obesidade abdominal, hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, e diminuição dos níveis sanguíneos de HDL-colesterol, constituinte da Síndrome Metabólica X nas populações indígenas Pankararu e Fulni-ô.

Identificar a prevalência de Síndrome Metabólica X, de acordo com as definições propostas pela IDF e pela AHA/NHLBI em indígenas de etnias Pankararu e Fulni-ô.

Analisar a influência da obesidade abdominal sobre os níveis plasmáticos de glicose, ácido úrico e lipídios sobre os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos.

Investigar a existência de correlação entre os parâmetros com níveis pressóricos e os parâmetros bioquímicos estudados.

Investigar a frequência dos alelos da apolipoproteína E nas populações indígenas Pankararu e Fulni-ô.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMADIAN, M.; DUNCAN, R. E.; SUL, H. S. Skinny on fat metabolism: lipolysis and fatty acid utilization. **Trends Endocrinol Metab**, 20(9): 424-428. 2009.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z.; WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabet Med**, 15: 539-553. 1998.
- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine*, 23: 469-480. 2005.
- ALVIM RO, FREITAS SRS, FERREIRA NE, SANTOS PCJL, CUNHA RS, MILL JG, KRIEGER JE, PEREIRA AC. APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. **Lipids in Health and Disease**, 9:128, 2010.
- ATHYROS, V. G.; GANOTAKIS, E. S.; ELISAF, M. S.; LIBEROPOULOS, E. N.; GOUDEVENOS, I. A.; KARAGIANNIS, GREECE-METS Collaborative Group. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. **International Journal of Cardiology**, 117: 204-210. 2007.
- AUSTIN, M. A.; HOKANSON, J. E.; EDWARDS, K. L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am. J. Cardiol.**, 81:7-12. 1998.
- AVOGARO, P.; CREPALDI, G.; ENZI, G.; TIENGO, A. Association of hyperlipidemia, diabetes mellitus and mild obesity. **Acta Diabetol Lat**, 4: 572-90. 1967.
- BALKAU B, CHARLES MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442- 443.
- BALKAU, B.; DEANFIELD, J. E.; DESPRES, J. P.; BASSAND, J. P.; FOX, K. A. A.; SMITH, S. C.; BARTER, J. P.; TAN, C. E.; CAAL, L. E.; WITTCHEN, H. U.; MASSIEN C & HAFFNER SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): A study of waist circumference, cardiovascular disease and diabetes mellitus in 168000 primary care patients in 63 countries. **Circulation** 116: 1942-1951. 2007.
- BARBOSA, P. J. B.; LESSA, O.; ALMEIDA, F.; MAGALHÃES, N.; CUNHA, L. B. N.; ARAÚJO, J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 87(4):407-414. 2006.
- BENNET AM, DI ANGELANTONIO E, YE Z, WENSLEY F, DAHLIN A, AHLBOM A, KEAVNEY B, COLLINS R, WIMAN B, DE FAIRE U, DANESH J. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. **JAMA**, ;298(11):1300-11. 2007.
- BRAY, G. A. History of Obesity. **Obesity: Science to Practice**, 3-18. 2009.
- BRESLOW JL, ZANNIS VI, SANGIACOMO TR, THIRD JL, TRACY T, GLUECK CJ. Studies of familial type III hyperlipoproteinemia using as a genetic marker the APOE phenotype E2/2. **Journal of Lipid Research**, 23(8):1224-35. 1982.

- CARDOSO, A.M.; MATTOS, I.E.; KOIFMAN, R.J. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na população Mbyá do Estado do Rio de Janeiro. **Cadernos de Saúde Pública**, 17(2):345-354. 2001.
- CASTELLI WP, ABBOTT RD, MCNAMARA PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation*. 1983;67:730-734.
- CHAN, L. C. K.; WARE, R. S.; KESTING, J.; MARCKZAK, M.; GOOD, D.; SHAW, J. T. E. Association between anthropometric measures of obesity and insulin resistance in a self-selected group of indigenous Australians. **Heart, Lung and Circulation**, 16: 303-304. 2007.
- CHAPMAN, M. J.; SPOSITO, A. C. Hypertension and dyslipidaemia in obesity and insulin resistance: Pathophysiology, impact on atherosclerotic disease and pharmacotherapy. **Pharmacology & Therapeutics**, 117: 354–373. 2008.
- COUGHLAN, B. J.; SORRENTINO, M. J. Does hypertriglyceridemia increased risk for CAD? Growing evidence suggests it plays a role. **Postgrad. Med.**, 108:77-84. 2000.
- CREPALDI, G.; MAGGI, S. The metabolic syndrome: a historical context. **Dibetes voice**, 51: 8-10. 2006.
- CREWS, DE; KAMBOH, MI; MANCILHA-CARVALHO, JJ; KOTTKE, B. Population Genetics of Apolipoprotein A-4, E, and H Polymorphisms in Yanomami Indians of Northwestern Brazil: Associations with Lipids, Lipoproteins, and Carbohydrate Metabolism. **Hum Biol**, 65:211-224. 1993.
- CRQUI, M. H. Triglycerides and coronary heart disease revisited. **Ann. Intern. Med.**, 147:425-427. 2007.
- CUNHA, A. C. P. T.; NETO, C. S. P.; JÚNIOR, A. T. C. Los indicadores de La obesidad y El estilo de vida de dos grupos de mujeres a someterse a cirugía bariátrica. **Fitness & Performance Journal**, 5(3):146-154. 2006.
- D'AGOSTINO RB, GRUNDY S, SULLIVAN LM, WILSON P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores. **JAMA**, 286: 180-7. 2001.
- DAVIGNON J, GREGG RE & SING CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. **Arteriosclerosis**, 8(1):1-21. 1988.
- DISEI/PE: ATHIAS, R. Espaço, fecundidade e reprodução entre os Pankararu. XIII Encontro da Associação Brasileira de Estudos Populacionais. Minas Gerais, 2002.
- ERRERA FI, SILVA ME, YEH E, MARANDUBA CM, FOLCO B, TAKAHASHI W, PEREIRA AC, KRIEGER JE, PASSOS-BUENO MR. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 39(7):883-8. 2006.
- ENZI, G.; Busetto, L.; INELMEN, E. M. A.; COIN.; SERGI, G. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni's 'De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagata. **International Journal of Obesity**, 27, 534–535. 2003.
- GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. The Metabolic Syndrome from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. **Endocrinology & Metabolism Clinics of North America**, 37: 559–579. 2008.
- GELONEZE, B. Síndrome Metabólica: Mito ou Realidade? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 50(3): 409-411. 2006.
- GIMENO, S. G. A.; RODRIGUES, D.; CANÓ, E. N.; LIMA, E. E. S.; SCHAPER, M.; PAGLIARO, H.; LAFER, M. M.; BARUZZI, R. G. Cardiovascular risk factor among Brazilian Karib indigenous peoples: upper Xingu, Central Brazil, 2000-3. **J Epidemiol Community Health**, 63: 299-304. 2009.

- GREENOW K, PEARCE NJ & RAMJI DP. The key role of apolipoprotein E in atherosclerosis. **Journal of Molecular Medicine** (Berlim - Alemanha), 83(5):329-42. 2005.
- GRUNDY, S. M. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. **Nature Reviews**, 5:295-309. 2006.
- GRUNDY, S. M.; CLEEM, N, J. I.; DANIELS, S. R.; DONATO, K. A.; ECKEL, R. H.; FRANKLIN, B. A.; GORDON, D. J.; KRAUSS, R. M.; SAVAGE, P. J.; SMITH, S. C, JR.; SPERTUS, J. A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. **Journal American Heart Association**, 112: 2735-52. 2005.
- GRUNDY, S. M.; CLEEMAN, J. I.; MERZ, C. N. B.; BREWER, H. B.; CLARK, L. T.; HUNNINGHAKE, D. B.; PASTERNAK, R. C.; SMITH, S. C.; STONE, N. J. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Trials for the Adult Treatment Panel III Guidelines. **J Am Coll Cardiol**, 44: 720-732. 2004.
- GUS, M.; CICHELERO, F. T.; MOREIRA, C. M.; ESCOBAR, G. F.; MOREIRA, L. B.; WIEHE, M.; FUCHS, S. C.; FUCHS, F. D. Waist circumference cut-off values to predict the incidence of hypertension: An estimation from a Brazilian population-based cohort. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease**, 19: 15-19. 2009.
- HARRIS JD, EVANS V, OWEN JS. APOE gene therapy to treat hyperlipidemia and atherosclerosis. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, 8(4): 2006.
- HUBACEK JA, BLOUDICKOVA S, KUBINOVA R, PIKHART H, VIKLICKY O, BOBAK M. Apolipoprotein E polymorphism in hemodialyzed patients and healthy controls. **Biochemical Genetics**, 47(9-10):688-93. 2009.
- JANSSEN, I. Heart disease risk among metabolically healthy obese men and metabolically unhealthy lean men. **Canadian Medical Association Journal**, 172(10): 1315-1316. 2005.
- JOHNSON, L. W.; WEINSTOCK, R. S.. The Metabolic Syndrome: Concepts and Controversy. **Mayo Clinic Proceedings**,81(12):1615-1620. 2006.
- JOSLIN, E. P: The diabetic diet. **Journal of the American Dietetic Association**, 3:89-92, 1927.
- KAPLAN, N. M. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. **Archive of Internal Medicine**, 149(7):1514-1520. 1989.
- KATAOKA, S; ROBBINS, DC; COWAN, LD; GO, O; YEH, JL; DEVEREUX, RB; FABSITZ, RR; LEE, ET; WELTY, TK; HOWARD, BV. Apolipoprotein E Polymorphism in American Indians and its relation to Plasma Lipoproteins and diabetes. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 16:918-925. 1996.
- KONDO, A.; MURANAKA, Y.; OHTA, I.; NOTSU, K.; MANABE, M.; KOTANI, K.; SAITO, K.; MAEKAWA, M.; KANNO, T. Relationship between triglyceride concentrations and LDL size evaluated by malondialdehyde-modified LDL. **Clinical Chemistry**, 47(5): 893-900. 2001.
- LAHOZ C, SCHAEFER EJ, CUPPLES LA, WILSON PWF, LEVY D, OSGOOD D, PARPOS S, PEDRO-BOTET J, DALY JA, ORDOVAS JM. Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham. **Heart Study Atherosclerosis**. 154, 529–537, 2001.
- LAMARCHE, B.; UFFELMAN, K. D.; CARPENTIER, A.; COHN, J. S.; STEINER, G.; BARRETT, P. H. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. **J Clin Invest**, 103(8): 1191–1199. 1999.

- LAWSON SM, HONE E, GANDY S, MARTINS RN. Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. **Journal of Neurochemistry**, 84(6):1215-36. 2003.
- LI S, ZHANG H, GAO P, CHEN Z, WANG C, LI J. A functional mutation at position -155 in porcine APOE promoter affects gene expression. **BMC Genetics**, 12:40. 2011.
- LI, C.; FORD, E. S. Definition of the metabolic syndrome: What's new and what predicts risk? **Metabolic syndrome and related disorders**, 4(4); 237-251. 2006.
- LI, M.; MCDEMERT, R. A. Using anthropometric indices to predict cardio-metabolic risk factors in Australian indigenous population. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 87: 401-406. 2010.
- MAHLEY RW & INNERARITY TL. Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. . **Biochimica et Biophysica Acta**, 737(2):197-222. 1983.
- MAHLEY RW. Atherogenic hyperlipoproteinemia. The cellular and molecular biology of plasma lipoproteins altered by dietary fat and cholesterol. **The Medical Clinics of North America**. 66(2):375-402. 1982.
- MAHLEY, RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. **Science**, 240: 622-30, 1988.
- MANKOVSKY B, KURASHVILI R, SADIKOT S. Is serum uric acid a risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease? A review of the clinical evidence. Part 1. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 4: 176-84. 2010.
- MAPLE-BROWN, L. J.; CUNNINGHAM, J.; BARRY, R.E.; LEYSLEY, L.; O'ROURKE, M. F.; CELERMAJER, D. S.; O'DEA, K. Impact of dyslipidaemia on arterial structure and function in urban indigenous Australians. **Atherosclerosis**, 202: 248-254. 2009.
- MARTINS IJ, HONE E, FOSTER JK, SU'NRAM-LEA SI, GNJEC A, FULLER SJ, NOLAN D, GANDY SE, MARTINS RN. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. **Molecular Psychiatry**. 11, 721-736, 2006.
- MARUYAMA, C.; IMAMURA, K.; TERAMOTO, T. Assessment of LDL particle size by triglyceride/HDL-cholesterol ratio in non-diabetic, healthy subjects without prominent hyperlipidemia. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, 10(3):186-191. 2003.
- MASEMOLA ML, ALBERTS M, URDAL P. Apolipoprotein E genotypes and their relation to lipid levels in a rural South African population. **Scand J Public Health**. 35: 60, 2007.
- McCARRON MO, DELONG D & ALBERTS MJ. APOE genotype as a risk factor for ischemic cerebrovascular disease: a meta-analysis. **Neurology**, 53(6):1308-11. 1999.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Mortes por doenças crônicas caem 17% no Brasil [Base de dados na internet] Avaliado para: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11994.
- MODAN, M.; HALKIN, H.; ALMOG, S.; LUSK, A.; ESHKOL, A.; SHEFI, M.; SHITRIT, A.; FUCHS, Z. Hyperinsulinemia, a link between hypertension obesity and glucose intolerance. **Journal of Clinical Investigation**, 75(3):809-817. 1985.

- NHLBI (National Heart Lung and Blood Institutes) / NIDDK (National Institute of Diabetes and Kidney Diseases). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and obesity in Adults. **The Evidence Report. Bethesda: National Institutes of Health.** 1998.
- OKOSUN, I. S.; CHOI, S.; DENT, M. M.; JOBIN, T.; DEVER, G. E. Abdominal obesity defined as a larger than expected waist girth is associated with racial/ethnic differences in risk of hypertension. **J Hum Hypertens**, 15:307-312. 2001.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Consultation on Obesity. **Preventing and Managing the Global Epidemic.** 1998.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [Base de dados na internet]. Obesity and overweight. Avaliado para: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> [acessado em 15.02.2011].
- OTTEN, M.; KEZAALA, R.; FALL, A.; MASRESHA, B.; MARTIN, R.; CAIRNS, L.; EGGERS, R.; BIELLIK, R.; GRABOWSKY, M.; STREBEL, P. Public-health impact of accelerated measles control in the WHO African Region 2000–03. **Lancet**, 366: 832–39. 2005.
- PONTES, L. M. E SOUSA, M. S. C. Estado nutricional e prevalência de síndrome metabólica em futebolistas amadores. **Revista Brasileira Cineantropom Desempenho Humano**, 11(1):22-29. 2009.
- REAVEN, G. M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. **Physiological Reviews**. 75: 473-486. 1995.
- REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease: Banting Lecture 1988. **Diabetes**, 37:1595-1607. 1988.
- REAVEN, G. M. Why Syndrome X? Historical Perspective From Harold Himsworth to the Insulin Resistance Syndrome. **Cell Metabolism**, 1:9-14. 2005.
- REILLY M & RADER DJ. Apolipoprotein E and coronary disease: a puzzling paradox. **PLoS Medicine**, 3(6):e258. 2006.
- ROCHA, A. K. S.; BÓS, A. J. G.; HUTTNER, E.; MACHADO, D. C. Prevalência de síndrome metabólica em indígenas com mais de 40 anos no Rio Grande do Sul, Brasil. **Rev Panam Salud Publica**, 29(1): 41-45. 2009.
- RODRIGUE, T. C.; CANANI, L. H. S. Os Efeitos do Trabalho em Turnos no Controle Metabólico de Pacientes Diabéticos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, 51(9): 553-1554. 2007.
- SALVO, V. L. M. A.; RODRIGUES, D.; BARUZZI, R. G.; PAGLIARO, H.; GIMENO, S. G. A. Perfil metabólico e antropométrico dos Suyá. Parque indígena do Xingu, Brasil Central. **Rev Bras Epidemiol**, 12(3): 458-468. 2009.
- SCARSELLA, C.; DESPRÉS, J. P. Tratamiento de la obesidade: necesidad de centrar la atención em los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidade abdominal. **Caderno de Saúde Pública**, 19(1): 7-19. 2003.
- SCHETTINI, C.; SCHWEDT, E.; MOREIRA, V.; MOGDASY, C.; CHÁVEZ, L.; BIANCHI, M.; SANDOYA, E.; SENRA, H. Prevalência del síndrome metabólico uma uma población adulta. **Revista Uruguaya de Cardiologia**, 19:19-28. 2004.
- SCHMIDT MI, DUNCAN BB, SILVA GA, MENEZES AM, MONTEIRO CA, BARRETO SM, CHOR D, MENEZES PR. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, 377: 1949-1961. 2011.

- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Tratamento e acompanhamento da diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagraphic Editora. 1-168. 2007.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 82(4): 1-2. 2004.
- STODDARD, P.; HANDLEY, M. A.; BUSTAMANTE, A. V.; SCHILLINGER, D. The influence of indigenous status community indigenous composition on obesity and diabetes among Mexican adults. **Social Science & Medicine**, 73: 1635-1643. 2011.
- STRAZZULLO, P.; SCALFI, L.; BRANCA, E.; CAIREUA, G.; GARBAGNATI, E.; SIANI, A.; BARBA, G.; RUBBA, P.; MANCIA, G. Nutrition and prevention of ischemic stroke: present knowledge, limitations and future perspectives. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 14:97-114. 2004.
- SUMNER, A. E.; FINLEY, K. B.; GENOVESE, D. J.; CRIQUI, M. H.; BOSTON, R. C. Fasting triglyceride and the triglyceride-HDL cholesterol ratio are not markers of insulin resistance in African Americans. **Arch. Intern. Med.**, 165:1395-1400. 2005.
- TAO MH, LIU JW, LAMONTE MJ, LIU J, WANG L, HE Y, LI XY, WANG LN, YE L. Different associations of apolipoprotein E polymorphism with metabolic syndrome by sex in an elderly Chinese population. **Metabolism**, 2011.
- UTERMANN G, LANGENBECK U, BEISIEGEL U, WEBER W. Genetics of the apolipoprotein E system in man. **American Journal of Human Genetics**, 32(3):339-47. 1980.
- VILLEGAS, A.; BOTERO, J. F.; ARANGO, I. C.; ARIAS, S.; TORO, M. M. Prevalência del síndrome metabólico em El Retiro, Colômbia. **Iatreia**. 16(4): 291-297. 2003.
- YACH, D.; STUCKLER, D.; BROWNELL, K. D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemic of obesity and diabetes. **Nature Medicine**, 12: 62-6. 2006.
- ZIMMET, P.; MAGLIANO, D.; MATSUZAWA, Y.; ALBERTI, G.; SHAW, J. The Metabolic Syndrome: a global public health problem and a new definition. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, 12(6): 295-300. 2005.

Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica X em Indígenas
Brasileiros das Etnias Pankararu e Fulni-ô

Introdução

A população indígena equivale a 0,4% da população total brasileira, ou seja, quase 7 milhões de indivíduos, pertencentes a 225 etnias (Rocha et al., 2011). Estudos desenvolvidos sobre a saúde indígena pela Fundação Nacional de Apoio ao Índio (FUNAI) têm sugerido que as taxas de morbidade e mortalidade nestes indivíduos são de três a quatro vezes maiores do que aquelas verificadas na população brasileira em geral (IBGE, 2008).

A obesidade é um distúrbio metabólico cuja prevalência tem aumentado drasticamente nas últimas décadas, tanto nos países desenvolvidos, quanto nos países ainda em desenvolvimento (Ogden et al., 2006). No Brasil, e em outros países do mundo, a prevalência de obesidade esta especialmente elevada entre as populações indígenas (Gimeno et al., 2009; Valery et al., 2009). Inclusive, estudos têm sugerido que este distúrbio metabólico possa afetar mais da metade das populações indígenas (Leonard et al., 2002).

Indivíduos com obesidade apresentam uma maior probabilidade de desenvolverem outras doenças como, por exemplo, o diabetes mellitus (DM) e as doenças cardiovasculares e ateroscleróticas (DCVA) (Schmidt et al., 2011). A probabilidade de um indivíduo obeso desenvolver outras doenças como o DM e as DCVAs é ainda maior nos indivíduos obesos que apresentam um padrão de distribuição abdominal da gordura, onde a deposição do tecido adiposo encontra-se localizada na região do abdome (Ministério da Saúde do Brasil, 2010; Scarcella e Després, 2003; Després e Lemieux, 2006). Este tipo de obesidade é denominado obesidade abdominal, e estudos têm sugerido que nesta anormalidade o tecido adiposo seja metabolicamente mais ativo, e assim, contribuindo mais gravemente para o desenvolvimento de outros distúrbios metabólicos e aumentando o risco cardiovascular (Scarcella e Després, 2003).

Estes distúrbios metabólicos podem surgir de maneira associada num mesmo indivíduo, caracterizando um estado sindrômico, denominado síndrome metabólica X (SMX). A SMX é constituída pelos seguintes distúrbios: obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-colesterol e hipertensão arterial; sendo a mesma capaz de aumentar consideravelmente o risco cardiovascular de um indivíduo (Grundy et al., 2005).

Estudos recentes envolvendo as populações indígenas têm cada vez mais apontado o desenvolvimento de doenças metabólicas associadas à obesidade, o que pode sugerir a presença de SMX nestes indivíduos. Entretanto, poucos são os estudos relacionados à identificação da SMX nas populações indígenas latino-americanas e brasileiras (Rocha et al., 2011).

Desta forma, este estudo teve como objetivos investigar as prevalências de obesidade abdominal; hipertensão. Hiperglicemia, hipertrigliceridemia e níveis séricos diminuídos de HDL-colesterol, além de investigar a associação ente obesidade abdominal e os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos constituintes da síndrome metabólica X nas populações indígenas Pankararu e Fulni-ô, da Região Nordeste do Brasil. Também foi proposta deste estudo avaliar as possíveis correlações de valores de pressão arterial sistólica e diastólica e de parâmetros bioquímicos com os índices antropométricos IMC, ICQ e níveis de circunferência da cintura, investigando-se se há diferenças quanto a força das correlações entre os índices usados para a determinação da obesidade.

Métodos

População do Estudo

O presente estudo foi realizado no período de 2010 a 2011 e contou com a participação de 532 indígenas, das etnias Pankararu e Fulni-ô, com idade superior a 18 anos, situados na Região Nordeste do Brasil, nos Estados de Pernambuco, Bahia e

Alagoas. Todos os indivíduos foram selecionados de forma aleatória. O presente estudo foi previamente aprovado pela Fundação Nacional de Saúde (FUNASA/2009), seguindo as recomendações do Conselho Nacional de Saúde, Resolução para Pesquisas com Indígenas, e todos os voluntários deste estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para manifestar por escrito a sua participação consensual.

Amostras Sanguíneas e Parâmetros Bioquímicos

Após jejum de 12 horas, as amostras sanguíneas foram coletadas por venopunção a vácuo, entre 7 e 9 horas da manhã, em dois tubos apropriados: um contendo etilenodiaminotetraacético de potássio em associação com fluoreto de sódio; e outro tubo sem anticoagulante, o chamado tubo seco (Beckton Dickinson, EUA). As amostras foram acondicionadas em gelo seco e transportadas para o Laboratório de Química e Metabolismo de Lipídios e Lipoproteínas – CCB – UFPE, Recife-PE, Brasil, onde foram imediatamente centrifugadas a 2500 g por 15 minutos a 4°C (Sorvall RC6, NC, EUA). Plasma foi obtido a partir do primeiro tubo, enquanto que o soro foi obtido do segundo tubo. Esses foram armazenados a -80°C para análises subsequentes, com exceção da determinação dos níveis séricos de HDL-colesterol (HDL-c), os quais foram realizados dentro de pouco tempo após a obtenção do soro. Os níveis de HDL-c foram determinados após aplicação da técnica de precipitação que utiliza ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio (MERCK, GE).

As concentrações plasmáticas de Glicose (G) e os níveis de Colesterol Total (CT) e Triglicerídeo (TG) foram determinados por métodos enzimáticos específicos (MERCK, GE). Os valores de LDL-colesterol (LDL-C) e de VLDL-colesterol (VLDL-c) foram obtidos por meio da equação de Friedewald: $LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$; onde $VLDL-c =$

TG/5 (Santos et al., 2009). As concentrações séricas de ácido úrico foram determinadas por meio de reação enzimática utilizando uricase, na metodologia Trinder (MERCK, GE).

Medidas Antropométricas e Pressão Arterial

A altura (cm), massa corporal (Kg), circunferência abdominal (cm) e medidas de quadril (cm) dos indivíduos foram avaliadas, acima de 18 anos, por metodologias padronizadas (30). Índice de Massa Corpórea foi determinado a partir da seguinte fórmula ($IMC = \text{massa em Kg}/\text{altura}^2$). Índice Cintura/Quadril foi determinado através da razão entre as medidas de circunferência abdominal e de quadril. Cada indivíduo teve a pressão arterial aferida por três vezes através de um esfigmomanômetro, após repouso de pelo menos 20 minutos. A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram determinadas como a média entre a segunda e a terceira medidas, conforme as recomendações da International Diabetes Federation (2005) e da American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute (2005).

Distúrbios Hemodinâmicos e Metabólicos – Síndrome Metabólica X

Os distúrbios hemodinâmicos e metabólicos constituintes da SMX foram determinados de acordo com as definições propostas pela IDF, assim como para a AHA/NHLBI quando diagnosticados através dos critérios da IDF, foram considerados que: **Obesidade abdominal** esteve presente quando as medidas de circunferência da cintura foram ≥ 90 cm e ≥ 80 cm para homens e mulheres, respectivamente; **Hipertrigliceridemia** quando valores de triglicéridios foram ≥ 150 mg/dL ou quando o indígena estava sob tratamento específico para esta anormalidade; **Níveis Reduzidos de HDL-colesterol** quando os valores de HDL-c foram < 40 mg/dL e < 50 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente ou na presença de tratamento específico para esta anormalidade; **Hipertensão** quando os valores da pressão arterial sistólica – PAS foram ≥ 130 mmHg ou

pressão arterial diastólica – PAD foram ≥ 85 mmHg ou ainda quando em tratamento específico para esta anormalidade e **Hiperglicemia** quando os níveis de glicose foram ≥ 100 mg/dL ou quando em tratamento específico para esta anormalidade. A SMX foi definida, através da IDF, quando houve a presença do distúrbio obesidade abdominal + dois outros distúrbios (Alberti, Zimmet e Shaw, 2005). De acordo com a AHA/NHLBI **Obesidade abdominal** foi identificada quando as medidas de circunferência da cintura foram ≥ 102 cm e ≥ 88 cm para homens e mulheres, respectivamente; **Hipertrigliceridemia** quando os valores de triglicéridios ≥ 150 mg/dL ou quando em tratamento específico para esta anormalidade; **Níveis Reduzidos de HDL-colesterol**, quando os valores de HDL-c foram < 40 mg/dL e < 50 mg/dL para homens e mulheres, respectivamente ou quando os indígenas encontravam-se em tratamento específico para esta anormalidade; **Hipertensão** quando os valores de pressão arterial sistólica – PAS ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica – PAD ≥ 85 mmHg ou ainda na presença tratamento específico para esta anormalidade e **Hiperglicemia** quando os níveis de glicose foram ≥ 100 mg/dL ou quando em tratamento específico para esta anormalidade. A SMX foi definida, através da AHA/NHLBI, quando houve a presença de pelo menos três destes distúrbios, independente de um fator pré-requisito (Grundy et al., 2005).

Análise Estatística

Prevalências de obesidade abdominal, de SMX e de cada distúrbio hemodinâmico e metabólico constituinte desta síndrome foram acessadas Regressão Logística, com investigação das razões de chance. Teste “t” de Student e Correlação de Pearson foram realizados. Intervalos de Confiança (IC) de 95%, níveis de significância (p) $< 0,05$ foram utilizados. Os parâmetros analisados foram expressos em média \pm erro padrão da média.

Resultados

1) Prevalência de Obesidade Abdominal, dos Distúrbios Hemodinâmico e Metabólicos e da Síndrome Metabólica X em Indígenas das Etnias Pankararu e Fulni-ô.

Segundo os pontos de corte da IDF para definição de obesidade abdominal, esta condição metabólica apresentou uma prevalência de 83,3% nos 532 índios Pankararu e Fulni-ô participantes desse estudo. Ao se utilizar os parâmetros referendados para a AHA/NHLBI, verificou-se que a prevalência da obesidade abdominal foi de 62% nesta população (Figura 1).

Hipertensão arterial sistêmica apresentou uma prevalência igual a 54,7%; Hiperglicemia igual a 24,8%; Hipertrigliceridemia igual a 42,5%; e Níveis Séricos Diminuídos de HDL-c igual a 72,6% (Figura 2).

A prevalência da SMX foi de 54,5%, quando diagnosticada através das recomendações da IDF, e igual a 50,8%, quando os critérios de AHA/NHLBI foram os adotados (Figura 3).

2) Influência da Prevalência da Obesidade Abdominal sobre os Distúrbios Hemodinâmico e Metabólicos da SMX em Indígenas Pankararu e Fulni-ô.

Indígenas com obesidade abdominal apresentaram de forma significativa quando em comparação com índios não obesos, 7,7 vezes mais chances de apresentarem hiperglicemia; 6,5 vezes mais chances de apresentarem hipertrigliceridemia; 3,7 vezes mais chances de apresentarem hipertensão arterial sistêmica e 2,2 maior prevalência de níveis diminuídos de HDL-colesterol (Tabela 1).

3) *Influência da Presença de Obesidade Abdominal sobre os Níveis Pressóricos e Bioquímicos de Glicose, Ácido Úrico e Índices Lipídicos.*

Tanto quando utilizados os pontos de corte da IDF para o diagnóstico de obesidade abdominal quanto aundo levados em consideração aquelas propostas pela AHA/NHLBI, índios Pankararu e Fulni-ô tiveram significativamente maiores concentrações plasmáticas de glicose e maiores concentrações séricas de colesterol total, triglicerídios e VLDL-colesterol (Figura 4 e 5). Índios com obesidade abdominal também apresentaram significativamente maiores valores de PAS e PAD, além de maiores índices lipídicos (Figura 4 e 6).

Níveis séricos de LDL-colesterol e de ácido úrico não diferenciam significativamente entre os indígenas com obesidade abdominal e os que não apresentam esta condição metabólica, quando os critérios da IDF foram utilizados para a identificação deste tipo de obesidade. Contudo, quando os critérios da AHA/NHLBI foram os adotados, os indígenas com obesidade abdominal apresentaram significativamente maiores níveis de LDL-colesterol e de ácido úrico, do que os índios não obesos (Figura 4 e 5).

4) *Correlação entre Parâmetros Antropométricos e Valores de Pressão Arterial e Bioquímicos de Glicose, Ácido Úrico e Índices Lipídicos.*

Valores de PAS e PAD, níveis plasmáticos de glicose e níveis séricos de ácido úrico, colesterol total, de LDL-colesterol, VLDL-colesterol e de triglicerídios, além dos índices lipídicos – CT/HDL-c, LDL-c/HDL-c e TG/HDL-c, correlacionaram-se positivamente, de forma significativa, com os valores de IMC, ICQ e de circunferência da cintura. Também foram encontradas correlações significativas, porém negativas entre estes parâmetros antropométricos e os níveis séricos de HDL-colesterol. As correlações de maior força foram as encontradas entre os valores de PAS e PAD e parâmetros bioquímicos com os

parâmetros antropométricos ICQ e de circunferência da cintura, enquanto que as correlações de maior força foram as estabelecidas entre os níveis pressóricos e bioquímicos investigados com o parâmetro antropométrico IMC (Tabela 2).

Discussão:

Uma altíssima prevalência de obesidade abdominal (62% - 83,3 %) foi encontrada em indígenas Pankararu e Funi-ô, no presente estudo. Yu e Zinman (207) também têm reportado um grande aumento na prevalência de obesidade em população indígenas nos últimos anos, porém em índios provenientes de países desenvolvidos.

Ainda são escassos os estudos que abordam distúrbios metabólicos em indígenas brasileiros e de outros países em desenvolvimento. Rocha e cols. (2011) têm sugerido uma relação entre doenças metabólicas e a presença da obesidade, despertando a atenção para a possibilidade de uma importância prevalência de SMX em indígenas. O presente estudo encontrou uma importante relação entre a prevalência de obesidade abdominal e hipertensão, hiperglicemia, hipertrigliceridemia e níveis reduzidos de HDL- colesterol, delimitados pelo IDF como através da AHA/NHLBI, corroborando com Rocha e cols. (2011). Entretanto, Stoddard e cols. (2011) não têm encontrado resultados similares, em indígenas mexicanos, sugerindo até mesmo que os indígenas de países em desenvolvimento possam apresentar algum tipo de fator protetor contra obesidade e determinados distúrbios metabólicos.

Diferentemente do proposto por Stoddard e cols. (2011), nós temos encontrado que pouco mais da metade dos indígenas Pankararu e Funi-ô participantes deste estudo apresentaram distúrbios metabólicos associados formando a SMX, aproximando-os de um perfil mais reportado por indígenas de países desenvolvidos, tais como indígenas

australianos, que, têm sido considerados por Chan e cols. (2005) como uma das principais populações que estão em alto risco de desenvolverem DCVAs e a diabetes

mellitus tipo 2. Zimmet e Welborn (2001) já destacavam uma alta prevalência dos distúrbios metabólicos individuais componentes da SMX, hiperglicemia, obesidade e dislipidemias nestes indígenas o que se assemelham bastante com os resultados de prevalência individual reportados em nossos estudos.

Nossos resultados não têm encontrado apenas uma relação da obesidade abdominal com as variáveis categóricas, mas também uma influência significativa da obesidade abdominal sobre as variáveis contínuas níveis pressóricos e bioquímicos de glicose, ácido úrico e lipídios, corroborando com estudos epidemiológicos, tais como os de Daniel e cols. (1999), de Leonard e cols. (2002) e o WHO (2000). Li e Dermott (2010) têm reportado que IMC não têm sido um bom discriminador de fatores de risco cardiovasculares. Estes pesquisadores encontraram que o ICQ é o fator antropométrico mais intimamente associado com o risco de doenças metabólicas nas populações indígenas de alto risco.

Chan e cols. (2007) têm reportado a importância da aferição dos parâmetros antropométricos de indígenas, inclusive, ao auxílio da estratificação do risco cardiometabólico. No estudo de Chan e cols. (2007), foi verificado que a circunferência da cintura e o IMC foram os melhores parâmetros para predizerem riscos metabólicos e não o ICQ. Desse modo, nossos resultados se assemelham parcialmente aos descritos por Chan e cols. (2007), pois encontramos as maiores correlações com os parâmetros que demonstram obesidade do tipo abdominal e não apenas a obesidade total. Atualmente, temos evidências suficientes de que o melhor controle da glicemia, da pressão arterial e da dislipidemia resulta em uma redução significativa nas complicações microvasculares, no desenvolvimento da doença arterial coronariana e cerebrovascular e mesmo de óbitos (Gomes et al., 2006). O fluxo aumentado de ácidos graxos livre no fígado resulta em

diminuição da captação hepática de insulina, inibindo sua ligação ao receptor e sua degradação, causando hiperinsulinemia sistêmica. Também pelo excesso de ácidos graxos livre há redução na degradação da apolipoproteína B100 (ApoB100), causando maior secreção hepática de VLDLs (lipoproteínas de densidade muito baixa)

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) contribui para a remoção do colesterol dos tecidos periféricos de volta ao fígado, e uma condição pró-aterogênica se estabelece quando sua ação está aumentada, como na resistência a insulina. Nessa situação os triglicérides (TGs) são transferidos das VLDLs para as LDLs e HDLs em troca de ésteres de colesterol. Então, a lipase hepática, cuja atividade também está aumentada, hidrolisa as LDLs e HDLs, gerando LDL pequenas e densas, além de resultar em hipertrigliceridemia e diminuição da HDL2, a sub-população de HDLs com maior atividade anti-aterogênica no plasma(Siqueira, et. al.,2006). Vale ressaltar que lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) constituem 70% do colesterol total, e só são capazes de circular no plasma por conterem uma porção protéica constituída principalmente pela apolipoproteína B (apo B). Estas partículas são formadas pela ação da lipoproteína lípase (LPL), enzima cuja ação é modulada pelas apolipoproteínas C-I, C-II e C-III e E. A maneira pela qual a LDL chega ao seu destino, ou seja, células de tecidos periféricos é, através da ligação de alta afinidade de sua apo B ao receptor de LDL. O catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicérides começa com a atividade da lipoproteína lípase (LPL), a qual é ativada pela apo CII. A atividade desta enzima é também modulada pela apo CIII e pela apo E a qual altera a atividade da LPL de diferentes maneiras de acordo com a isoforma (E2, E3 ou E4). Com relação à lipoproteína HDL, o primeiro passo na formação desta lipoproteína é a liberação de lipídeos do meio intracelular para o meio externo, através de um receptor recentemente descoberto denominado ABCA1 . Estes lipídeos se ligam à apo AI, e então, o HDL nascente sofre a

SILVA, I. P. Investigação de Síndrome Metabólica X nas Comunidades...

GIMENO SGA, Rodrigues D, Can  EN, Lima EES, Schaper M, Pagliaro H, Lafer MM, Baruzzi RG.

Cardiovascular risk factors among Brazilian Karib indigenous peoples: Upper Xingu, Central Brazil, 2000-3. **Journal of Epidemiology and Community Health**, 63: 299-304. 2009.

GRUNDY, SM; Cleem, NJI; Daniels, SR; Donato, KA; Eckel, RH; Franklin, BA; Gordon, D J; Krauss, RM; Savage, PJ; Smith, SC; Spertus, JA.; Costa, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. **Journal of the American Heart Association**, 112: 2735-52. 2005

Instituto Brasileiro de Geografia e Bioestat stica. IBGE divulga informa es sociodemogr ficas in ditas sobre indígenas. Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=506. Acessado em 10 de março de 2008.

LEONARD D, MCDERMOTT R, ODEA K, ROWLEY KG, PENSIO P, SAMBO E, TWIST A, TOOLIS R, LOWSON S, BEST JD. Obesity, diabetes and associated cardiovascular risk factors among Torres Strait Islander people. **Aust N Z J Public Health**, 26: 144-149. 2002.

LI M, McDermott RA. Using anthropometric indices to predict cardio-metabolic risk factors in Australian indigenous population. **Diabetes Research and Clinical Practice**, 87: 401-406. 2010

Ministério da Saúde do Brasil. Mortes por doenças cr nicas caem 17% no Brasil [Base de dados na internet] Avaliado para:

http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=124&CO_NOTICIA=11994.

OGDEN CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. **Journal of the American Medical Association**, 295: 1549-1555. 2006.

ROCHA AKS, B s AJG, Huttner E, Machado DC. Prevalência de síndrome metabólica em indígenas com mais de 40 anos no Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, 29(1): 41-45. 2009.

SANTOS BS, Melo Junior MR, Paiva MHS, Pimenta Filho AA, Araújo TFS, Florêncio EG, et al. Análise comparativa do perfil lipídico de homens do Estado de Pernambuco em rela o às III e IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 41: 295-7. 2009.

SCARSELLA C, Després JP. Tratamiento de la obesidad: necesidad de centrar la atención en los pacientes de alto riesgo caracterizados por la obesidad abdominal. **Cad Saude Publica**, 19: 7-19. 2003.

SCHMIDT MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR.

Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**; 377: 1949-1961. 2011.

Tabela 1. Razões de Chance de Obesidade Abdominal para a Presença dos Distúrbios Hemodinâmico e Metabólicos Constituintes da SMX.

Distúrbios	IDF (2005)			AHA/NHLBI (2005)		
	RC	IC 95%	<i>p</i>	RC	IC 95%	<i>p</i>
Hipertensão	3,7	2,1 – 6,6	<0,0001	2,9	2,0 – 4,2	<0,0001
Hiperglicemia	7,7	2,4 – 25,0	0,0007	1,8	1,2 – 2,9	0,0001
Hipertrigliceridemia	6,5	3,1 – 14,0	<0,0001	3,6	2,4 – 5,5	<0,0001
↓ HDL-colesterol	2,2	1,3 – 3,8	0,0041	3,1	2,1 – 4,8	<0,0001

RC: Razão de Chances; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; *p*: Nível de Significância.

Tabela 2. Correlação entre Índices de Obesidade e Níveis Pressóricos, Glicêmicos, de Ácido Úrico e de Lipídios em Indígenas Pankararu e Fulni-ô.

Parâmetros	IMC		ICQ		CC	
	r	p	r	p	r	P
PAS	0,237	<0,0001	0,347	<0,0001	0,392	<0,0001
PAD	0,222	<0,0001	0,292	<0,0001	0,317	<0,0001
Glicose	0,131	0,0036	0,156	0,0005	0,150	0,0008
CT	0,222	<0,0001	0,233	<0,0001	0,232	<0,0001
HDL-c	-0,128	0,0041	-0,164	0,0002	-0,195	<0,0001
LDL-c	0,155	0,0007	0,150	0,0011	0,143	0,0017
VLDL-c	0,311	<0,0001	0,386	<0,0001	0,385	<0,0001
TG	0,231	<0,0001	0,331	<0,0001	0,277	<0,0001
URCA	0,322	<0,0001	0,260	<0,0001	0,339	<0,0001
CT/HDL-c	0,168	0,0002	0,221	<0,0001	0,228	<0,0001
LDL-c/HDL-c	0,184	<0,0001	0,219	<0,0001	0,225	<0,0001
TG/HDL-c	0,192	<0,0001	0,312	<0,0001	0,255	<0,0001

r: Razão de Correlação; p: Nível de Significância.

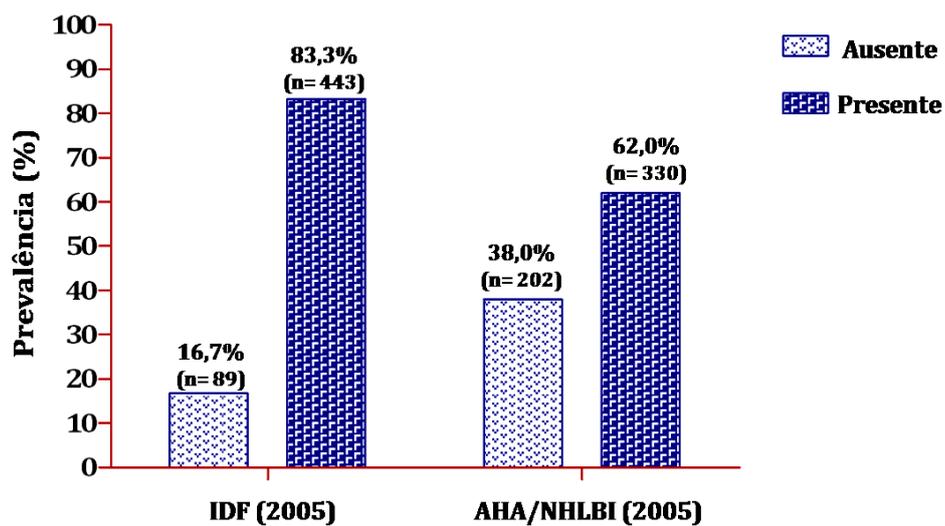
Figuras

Figura 1: Prevalências de Obesidade Abdominal* em Índios Pankararu e Fulni-ô.

*Metodologias propostas por IDF e por AHA/NHLBI para a identificação de obesidade abdominal foram utilizadas.

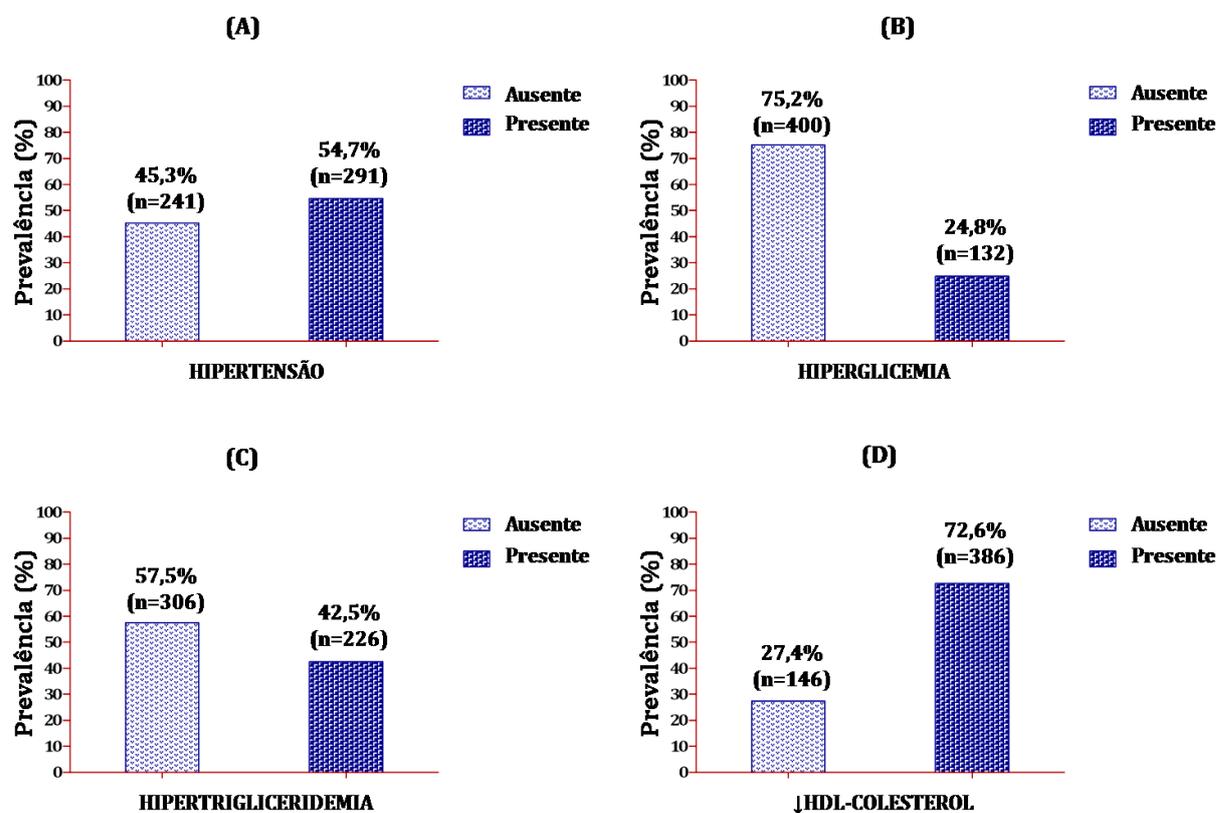


Figura 2: Prevalências de Hipertensão, Hiperglicemia, Hipertrigliceridemia e Baixos Níveis de HDL-c em Índios Pankararu e Fulni-ô. Os distúrbios hemodinâmico e metabólicos foram identificados conforme padronização de IDF e AHA/NHLBI.

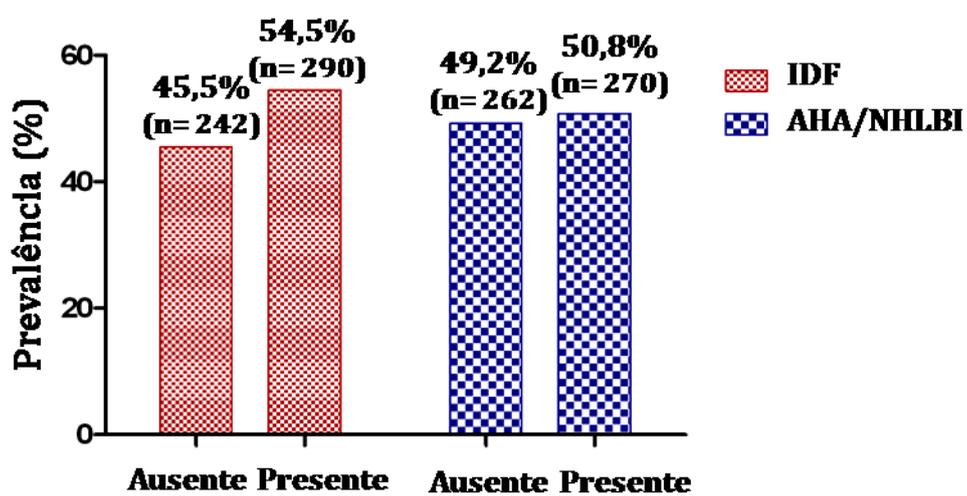


Figura 3: Prevalências de Síndrome Metabólica em Índios Pankararu e Fulni-ô.

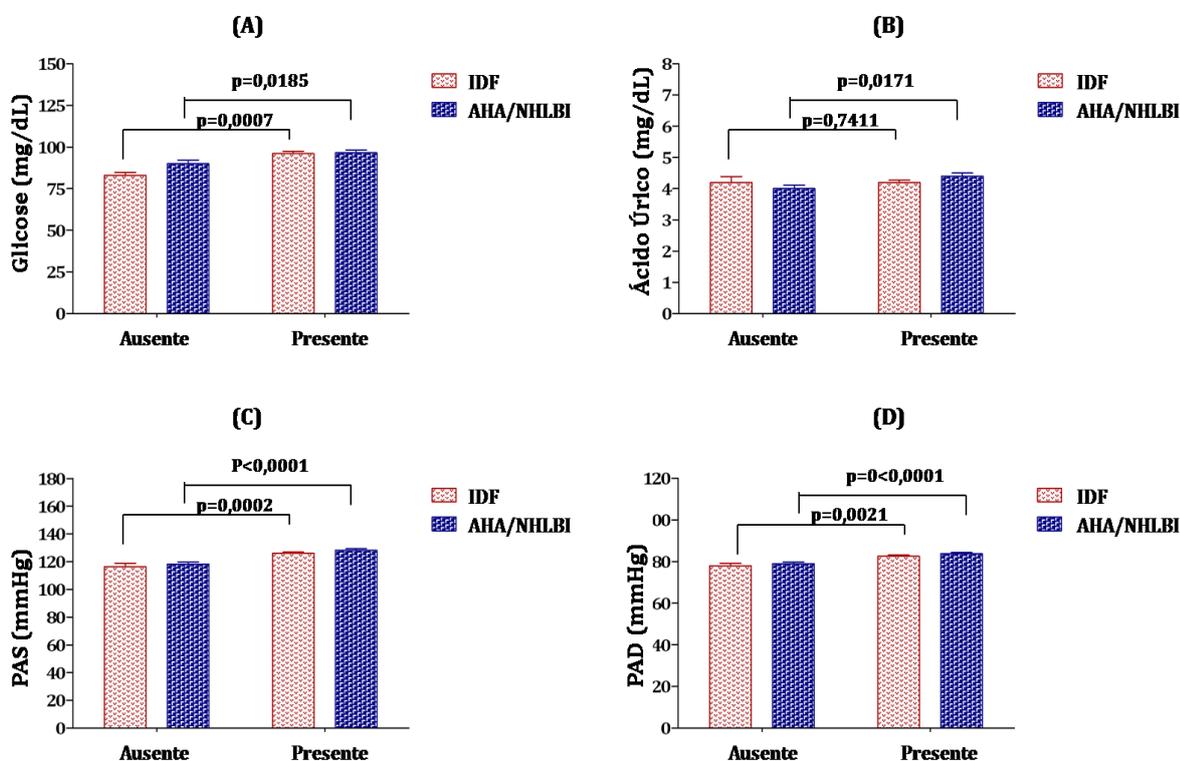


Figura 4: Níveis plasmáticos de glicose, concentrações séricas de ácido úrico e valores pressóricos de índios Pankararu e Fulni-ô, segundo ausência ou presença de obesidade abdominal. Obesidade abdominal identificada tanto através dos critérios da IDF da AHA/NHLBI.

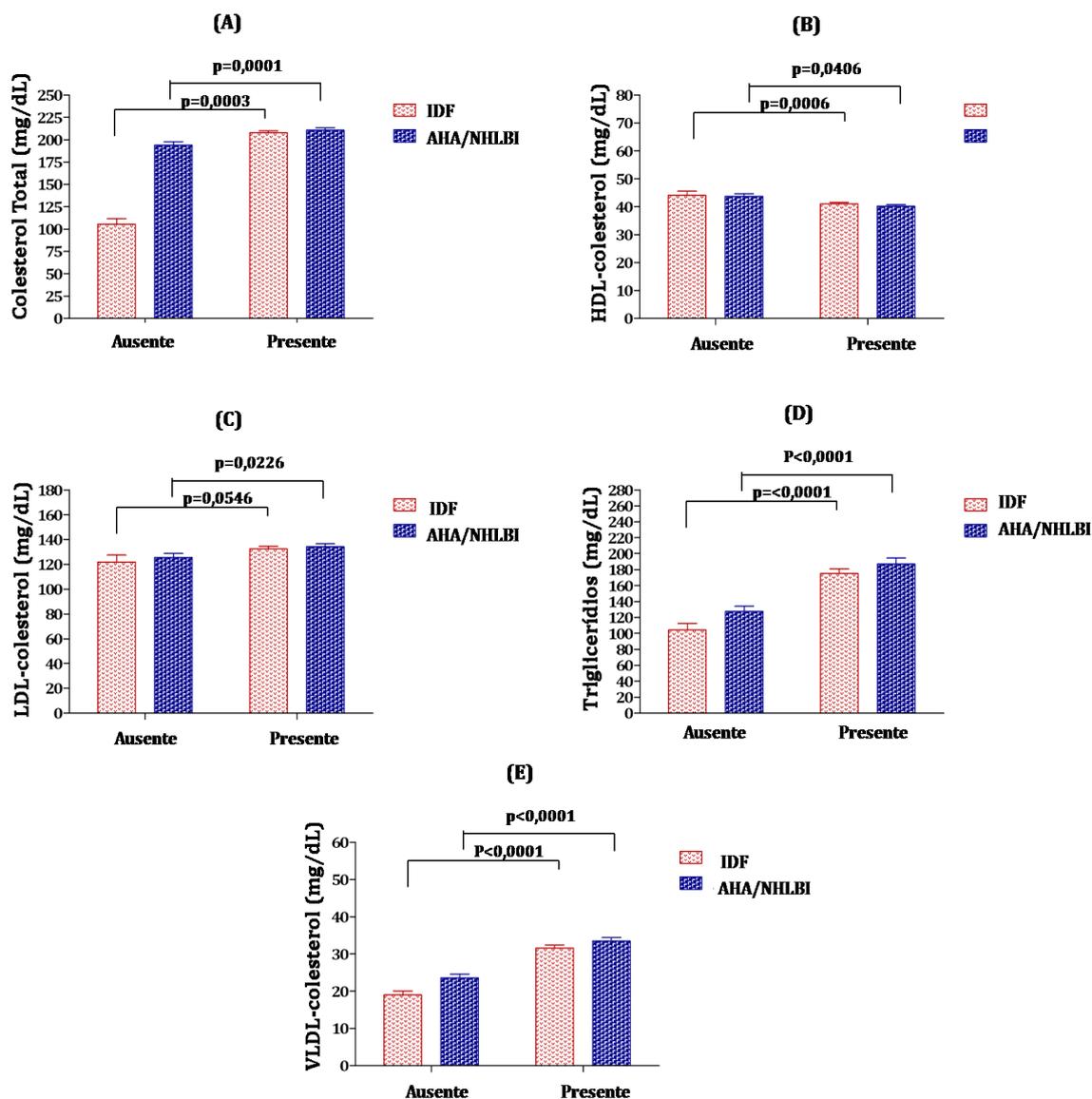


Figura 5: Níveis séricos de lipídios de índios Pankararu e Fulni-ô, conforme ausência ou presença de obesidade abdominal. Obesidade abdominal identificada tanto através dos critérios da IDF da AHA/NHLBI.

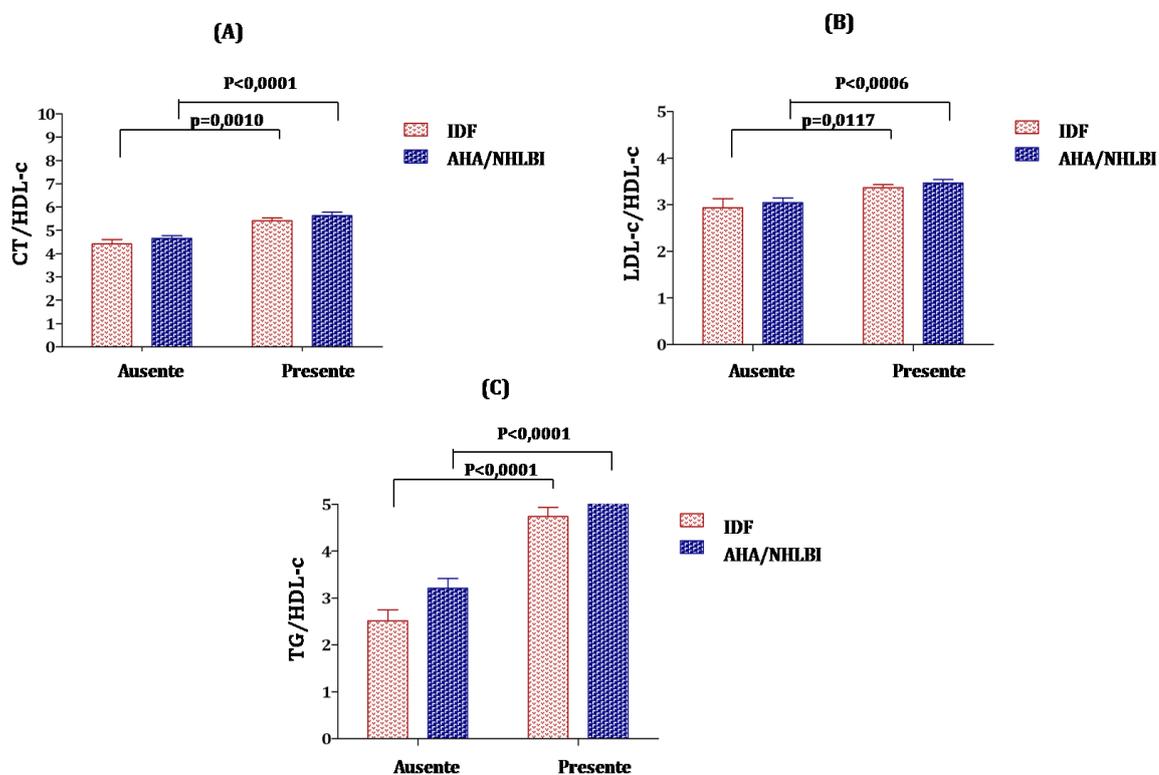


Figura 6: Índices lipídicos encontrados em índios Pankararu e Fulni-ô, segundo ausência ou presença de obesidade abdominal. Obesidade abdominal identificada tanto através dos critérios da IDF da AHA/NHLBI.

**Polimorfismo da Apolipoproteína E em Indígenas do Nordeste Brasileiro, Etnias
Pankararu e Fulni-ô.**

Introdução

A Apolipoproteína E (APOE, gene; ApoE, proteína) é uma glicoproteína sérica com papel fundamental na regulação do metabolismo de lipídeos e lipoproteínas no organismo e conseqüentemente nas patologias associadas às dislipidemias (Mahley, 1988). A ApoE também tem sido associada a outras funções celulares não diretamente relacionadas ao metabolismo lipídico, como susceptibilidade a infecções e Doença de Alzheimer (Mahley e Rall, Jr, 2000).

O gene humano da APOE é polimórfico, há três principais alelos, denominados $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, os quais produzem as três principais isoformas da ApoE, denominadas E2, E3 e E4, respectivamente. A ApoE3 apresenta um resíduo de cisteína na posição 112 e um resíduo de arginina na posição 158, enquanto que a ApoE2 contém duas cisteínas e a ApoE4 contém duas argininas em ambas as posições (Utermann et al, 1980).

Têm sido observado que o alelo $\epsilon 3$ é o mais comum, com freqüências numa faixa de aproximadamente 51% a 80%. O alelo $\epsilon 4$ geralmente apresenta freqüência maior do que $\epsilon 2$ variando entre 12% e 29%, enquanto que freqüências do alelo $\epsilon 2$ tem sido encontradas variando entre 1% e 19% (Masemola, Alberts & Urdal, 2007; Mendes-Lana et al, 2007). Alguns estudos têm observado uma maior freqüência de $\epsilon 4$ em populações de maiores latitudes, como no extremo norte europeu, do que em regiões centrais (Hu et al, 2011). Estudos em populações asiáticas, entretanto, tem observado freqüências reduzidas dos alelos $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ (Marin et al, 1997).

No Brasil, as freqüências dos alelos foram semelhantes àquelas observadas na Europa e em populações da América do Norte descendentes de europeus, com algumas variações, como no caso da freqüência do alelo $\epsilon 4$ acima da média (20%) em indivíduos oriundos da região de Ouro Preto, Minas Gerais. Esta região tem um forte componente genético afro-descendente, devido à formação de sua população, no século XVIII, ter tido grande contribuição de escravos da África subsaariana, onde a freqüência de $\epsilon 4$ é elevada (Mendes-Lana et al, 2007). Outro exemplo de variação bastante significativa foi observada em indígenas da etnia Yanomami, no estado do Amazonas, em que não foi observada a presença do alelo $\epsilon 2$ (Crews et al, 1993). Resultados semelhantes foram encontrados em outras populações isoladas, indígenas ou não, em todo do mundo (Gerdes et al, 1996).

A etnias Pankararu e Fulni-ô fazem parte de um grupo mais amplo de “índios do sertão” ou Tapuia, caracterizado historicamente pela oposição aos Tupis da costa e ao Jê dos cerrados à oeste. Muito pouco estudados, aparentemente migraram do litoral no mesmo

(Mendes-Lana et al, 2007). Outro exemplo de variação bastante significativa foi observada em indígenas da etnia Yanomami, no estado do Amazonas, em que não foi observada a presença do alelo $\epsilon 2$ (Crews et al, 1993). Resultados semelhantes foram encontrados em outras populações isoladas, indígenas ou não, em todo do mundo (Gerdes et al, 1996).

A etnias Pankararu e Fulni-ô fazem parte de um grupo mais amplo de “índios do sertão” ou Tapuia, caracterizado historicamente pela oposição aos Tupis da costa e ao Jê dos cerrados à oeste. Muito pouco estudados, aparentemente migraram do litoral no mesmo período da expansão no sentido Norte/Sul dos Tupis e se estabeleceram no agreste e sertão nordestino, antes das regiões povoadas pelo povo Jê (Dantas et al, 1992).

Devido a sua grande significância clínica, é muito importante conhecer a distribuição dos alelos da APOE em diferentes grupos étnicos. No Brasil, indígenas de diferentes grupos étnicos do litoral e da região central apresentaram frequências de genótipos bastante diferentes daqueles encontrados na população geral (Marin et al, 1997). No entanto, não existem dados a respeito da frequência das genótipos de APOE em populações indígenas do Nordeste brasileiro, como as etnias Pankararu e Fulni-ô. O presente estudo teve por objetivo verificar a frequência dos alelos de APOE em indivíduos das etnias Pankararu e Fulni-ô.

Material e Métodos

Área de Estudo e Indivíduos:

185 indivíduos, de ambos os sexos, procedentes das etnias Pankararu e Fulni-ô, residentes nas áreas de reserva indígena das cidades de Jatobá (etnia Pankararu) e Águas Belas (etnia Fulni-ô), estado de Pernambuco, foram selecionados para participar do presente estudo. Todos os voluntários declararam sua participação mediante assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido, após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE).

Coleta e Processamento das Amostras:

Amostras de sangue venoso foram coletadas por punção a vácuo, com material estéril e descartável (Vacuette, SP, BR) e conservadas em EDTA (Ácido Etilenodiamino Tetracético), respeitando-se os princípios de biossegurança. Todas as amostras foram acondicionadas em caixas térmicas com gelo, para evitar alterações *in vitro*, como descrito em trabalho anterior (Santos et al, 2009) e foram transportadas para o Laboratório de

Química e Metabolismo de Lipídeos e Lipoproteínas, da Universidade Federal de Pernambuco.

Genotipagem para APOE

DNA genômico foi extraído a partir de leucócitos em amostras de sangue total, através da técnica de *Mini Salting-out* (Miller, Dykes & Polesky, 1998). O DNA foi amplificado por reação de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase). Os produtos da quantificação foram subsequentemente digeridos utilizando a enzima Hha I sob as condições recomendadas pelo fabricante. Os genótipos para APOE foram detectados após eletroforese em gel de Agarose 4%, contendo brometo de etídeo, utilizando padrão de 10pb (Kim et al, 2010). Os resultados foram expressos em frequência relativa alélica e genotípica.

Resultados e Discussão

As frequências dos alelos da APOE obtidas para os índios Pankararu e Fulni-ô são apresentadas ao lado de outras populações na **Tabela 01**. O alelo mais frequente foi o $\epsilon 3$, assim como entre outras populações (Hallman et al, 1991; Zekraoui et al, 1997; Kao et al, 1995; Mendes-Lana et al, 2007; Marin et al, 1997). No entanto, em uma frequência menor do que a população observada no estado de Pernambuco no estudo de Fonseca e cols. (dados não publicados) e em outros locais no mundo, com exceção da população Pawaia (Papua Nova Guiné - Oceania) em que as frequências observadas para o alelo $\epsilon 3$ foram bastante próximas (Kamboh et al, 1990).

Foi observada uma frequência do alelo $\epsilon 2$ maior do que aquelas encontradas em outras populações indígenas brasileiras de troncos diferentes, como os índios da Amazônia (Marin et al, 1997). O alelo $\epsilon 4$ apresentou frequências próximas aquelas observadas em estudos com a população residente na África (Zekraoui et al, 1997) como também na população pernambucana e a população de Ouro Preto – Minas Gerais (Mendes-Lana, 2007). Assim como nos estudos realizados em Pernambuco e Ouro Preto, a frequência elevada do alelo $\epsilon 4$ poderia ser justificada pela considerável contribuição da população de origem africana na construção da população destes locais.

As frequências dos alelos da APOE nas populações Pankararu e Fulni-ô pode ter implicações à respeito da prevalência de Doenças Cardiovasculares (DCVs) e Doença de Alzheimer (DA). Os valores elevados observados nas frequências tanto de $\epsilon 2$ quanto de $\epsilon 4$ são usualmente associados à existência de dislipidemias, as quais estão fortemente

relacionadas ao surgimento de DCVs. Além disso, o alelo $\epsilon 4$ tem sido associado ao surgimento de DA (Schipper, 2011). Ademais, estudos posteriores devem verificar a influência do polimorfismo da ApoE sobre os parâmetros lipídicos e de que maneira estes poderiam estar associados ao risco de desenvolvimento de DCVs e/ou DA.

Referências

Dantas, B.G., Sampaio, J.L. e Carvalho, M.R.G. Os Povos Indígenas no Nordeste Brasileiro: Um Esboço Histórico. In: M. Carneiro da Cunha (org.), História dos Índios no Brasil. São Paulo, FAPESP/SMC/Companhia das Letras, p. 431-456. 1992.

Gerdes LU, Gerdes C, Hansen PS, Klausen IC, Faergeman O, Dyerberg J. The apolipoprotein E polymorphism in Greenland Inuit in its global perspective. *Human Genetics*, 98(5):546-50. 1996.

Hallman, D.M., Boerwinkle, E., Saha, N., Sandholzer, C., Menzel, H., Császár, A. and Utermann, G. The apolipoprotein E polymorphism: a comparison of allele frequencies and effects in nine populations. *Am. J. Hum. Genet.* 49: 338-349. 1991.

Hu P, Qin YH, Jing CX, Lu L, Hu B, Du PF. Does the geographical gradient of APOE4 allele exist in China? A systemic comparison among multiple Chinese populations. *Molecular Biology Reports*, 38(1):489-94. 2011.

Kamboh, M.I., Bhatia, K.K. and Ferrel, R.E. Genetic studies of human apolipoproteins: XII. Population genetics of apolipoproteins in Papua New Guinea. *Am. J. Hum. Biol.* 2: 17-23.1990.

Kao, J.T., Tsai, K.S., Chang, C.J. and Huang, P.C. The effects of apolipoprotein E polymorphism on the distribution of lipids and lipoproteins in the Chinese population. *Atherosclerosis* 114: 55-59. 1995.

Kim SW, Heo JH, Kim CH, Yoo DC, Won DH, Lee SG, Cho KJ, Song JH, Park SJ, Yang YG, Choi DW. Rapid and direct detection of apolipoprotein E genotypes using whole blood from humans. *J Toxicol Environ Health A.* 73(21-22):1502-10. 2010.

Mahley RW & Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 1:507-37. 2000.

Mahley, RW. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240: 622-30, 1988.

Marin, G.B.; Tavella, M.H.; Guerreiro, J.F.; Santos, S.E.B.; Zago, M.A. Absence of the E2 allele of apolipoprotein in Amerindians Braz. *J. Genet.* vol. 20 no. 4 1997.

Masemola ML, Alberts M, Urdal P. Apolipoprotein E genotypes and their relation to lipid levels in a rural South African population 1 *Scand J Public Health.* 35: 60, 2007.

Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RLC, Nascimento-Neto RM, Machado-Coelho GLL, Freitas RN. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Braz J Med Biol Res* 40(1) 2007.

Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 16(3):1215. 1998.

Santos BS, Melo Junior MR, Paiva MHS, Pimenta Filho AA, Araújo TFS, Florêncio EG, Amâncio AP, Mota CRFC, Batista CB, Miranda MDFA, Costa CJS, Lima VLM. Comparative analysis of lipid profile in men from Pernambuco State, according to III and IV Brazilian Dyslipidemias Guidelines. *RBAC*, vol. 41(4): 295-297, 2009.

Schipper HM. Presymptomatic apolipoprotein E genotyping for Alzheimer's disease risk assessment and prevention. *Alzheimers Dement.* 2011 Jul;7(4):e118-23. 2011.

Utermann G, Langenbeck U, Beisiegel U, Weber W. Genetics of the apolipoprotein E system in man. *American Journal of Human Genetics*, 32(3):339-47. 1980.

Zekraoui L, Lagarde JP, Raisonnier A, Gérard N, Aouizérate A, Lucotte G. High frequency of the apolipoprotein E*4 allele in African pygmies and most of the African populations in sub-Saharan Africa. *Hum Biol.* 69(4):575-81. 1997.

Tabela 01: Distribuição dos alelos da APOE em diferentes populações humanas

População	ε2	ε3	ε4
Pankararu/Fulni-ô	0,11	0,67	0,22
Caucasianos ¹	0,09	0,79	0,12
Africanos ²	0,11	0,71	0,18
Chineses ³	0,08	0,87	0,05
Brasileiros (Ouro Preto - MG) ⁴	0,08	0,72	0,20
Brasileiros (Índios da Amazônia) ⁵	0,00	0,83	0,17
Brasileiros (Pernambuco) ⁶	0,08	0,73	0,19
Pawaia (Papua Nova Guiné) ⁷	0,14	0,60	0,26

¹Hallman et al, 1991; ²Zekraoui et al, 1997; ³Kao et al, 1995; ⁴Mendes-Lana et al, 2007; ⁵Marin et al, 1997; ⁶Fonseca et al, 2011 (dados não publicados); ⁷Kamboh et al, 1990.

