

Obesidade, genes e meio ambiente na complexa rede causal da doença cardiovascular aterosclerótica

Cacilda Oliveira Pachú¹, Rosane Silva², Edson Rondinelli³ e Nelson Albuquerque de Souza e Silva⁴

Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Palavras-chave:

Obesidade, Fatores de risco, Polimorfismos.

Introdução

O índice de massa corporal (peso corporal dividido pela altura elevada ao quadrado) é a medida mais utilizada para a avaliação clínico-epidemiológica da importância da obesidade como parte do complexo causal dos problemas de saúde. Esta medida é expressa em kg/m². Define-se, para fins de classificação clínica, como excesso de peso, os valores de IMC entre 25 e 29,9kg/m², e, como obesidade, valores de IMC ≥ 30 kg/m².

A obesidade atinge atualmente cerca de 17,5 milhões de brasileiros, ou seja, 10% da população. Setenta milhões de brasileiros (40% da população) estão acima do peso ideal. A prevalência e o número de novos casos com excesso de peso corporal vem crescendo de forma alarmante nos últimos anos, apresentando-se como um dos principais fatores de risco para a morbimortalidade cardiovascular.

A obesidade do tipo visceral, diagnosticada clinicamente pelos valores da medida da cintura abdominal >102 cm para os homens e >88 cm para as mulheres, parece ser característica da síndrome metabólica, constituída pela associação de três ou mais dos seguintes fatores: tolerância diminuída à glicose ou resistência insulínica com hiperinsulinemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia (triglicéridios

≥ 150 mg/dl), HDL-colesterol baixo (<40 mg/dl em homens e <50 mg/dl na mulher) e obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) ou cintura aumentada (>102 cm no homem e >88 cm na mulher), podendo-se incluir ainda entre estes fatores a presença de microalbuminúria^{1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12}.

A obesidade é uma desordem multifatorial, com determinantes genéticos e ambientais (Quadro 1), mundialmente difundida, sendo considerada um problema de saúde pública^{13 14 15 16 17 18}. Ressalte-se, no entanto, que a obesidade não está presente obrigatoriamente em todas as populações. Assim, por exemplo, populações indígenas, como a dos índios Yanomami, no Brasil, a obesidade, a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia são inexistentes¹⁹. Este achado nos indica que é possível ter por objetivo de saúde pública, alcançar a prevalência zero de obesidade em nossa população.

Um risco mais elevado para a hipertensão arterial sistêmica em pacientes obesos é evidente, assim como os graus de obesidade e sua distribuição interferem no controle da pressão sanguínea. A mortalidade devido às doenças cardiovasculares é aproximadamente 50% maior entre os obesos que em indivíduos com peso normal e 90% maior naqueles com obesidade mórbida, que além de terem um risco aumentado para HAS, doenças cardíacas, diabetes e câncer, ainda são socialmente estigmatizados.

Existem vários fatores de risco, sabidamente já

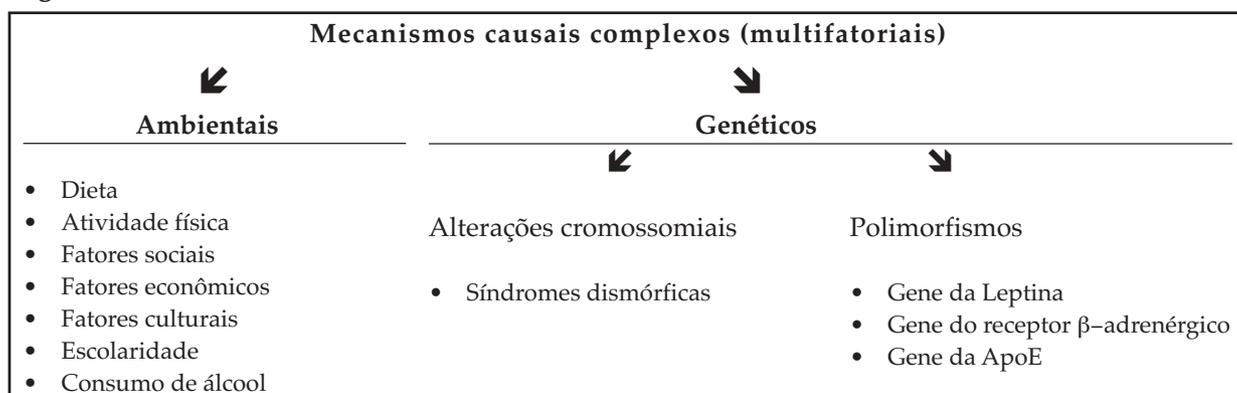
¹ Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina (Cardiologia) do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

² Professor Adjunto do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

³ Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Chefe do Laboratório de Metabolismo Macromolecular Firmino Torres de Castro do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁴ Professor Titular de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Quadro 1
Alguns mecanismos causais da obesidade humana



conhecidos, para a doença aterotrombótica coronariana ou vascular, entretanto, a obesidade pode ser uma variável-chave para entender a fisiopatologia do complexo causal e do cenário clínico-epidemiológico desta doença. O estudo de Framingham revelou que a obesidade é um fator de risco importante para a ocorrência de diversos eventos cardiovasculares, como: a doença coronariana, a insuficiência cardíaca, o acidente vascular encefálico, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemias, a tolerância diminuída à glicose e a presença de hipertrofia ventricular esquerda.

Entre os pacientes obesos, 60% apresentam HAS, havendo estreita relação entre os índices antropométricos e os níveis de pressão arterial, presença de sobrepeso e HAS em adultos, adolescentes e crianças^{20 21}.

Em seu livro *A Origem das Espécies (1859)*, Charles Darwin (1809-1882) observou que dois fatores são responsáveis por variações entre organismos – “a natureza dos organismos e a natureza das condições”. A explicação de Darwin é um reflexo do pensamento do século XIX que defendia a “hereditariedade versus ambiente”. Apesar do confronto aparente, genes e ambiente não são adversários. São, de fato, duas forças que interagem e, assim fazendo, moldam nossas características. As características genéticas podem ser descritas tanto como Mendelianas, dependentes de alteração em um único gene, como Poligênicas, dependentes da associação de alterações em múltiplos genes. Ambas as características, Mendeliana e Poligênica, podem também ser influenciadas pelo ambiente. Condições comuns como as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial e a obesidade, apresentam causalidade multifatorial, ou melhor dizendo, causalidade complexa, visto que nestas condições clínicas observa-se uma complexa interação entre múltiplos genes e múltiplas variáveis do meio ambiente²².

Este artigo abordará aspectos genéticos da obesidade encontrados em algumas síndromes, assim como alguns polimorfismos relacionados com a obesidade e suas inter-relações com o meio ambiente desde a vida intra-uterina.

Marcadores genéticos para a obesidade

É provável que exista interação entre vários genes, exercendo efeitos importantes relacionados ao desenvolvimento do excesso de peso ou da obesidade em determinadas famílias. Estudos que envolvem indivíduos adotados e gêmeos têm indicado que fatores genéticos exercem forte influência em determinar o índice de massa corpórea em humanos. Entretanto, observa-se obesidade entre casais não-relacionados geneticamente, mostrando a importância do ambiente na determinação desta entidade nosológica²³. Os fatores genéticos podem ser atenuados ou exacerbados por fatores não-genéticos, sendo o fenótipo obeso, um traço multifatorial estabelecido por um somatório dos efeitos genéticos e ambientais^{24 25 26 27 28 29 30 31 32}. A obesidade monogênica humana é rara (Quadro 2).

Um exemplo seria a deficiência de leptina e a inativação do seu receptor³³. Um outro exemplo seriam as síndromes genéticas com manifestações dismórficas associadas, como a Síndrome de Bardet-Biedl, Síndrome de Prader-Willi e a Síndrome de Alström³⁴.

A síndrome de Bardet-Biedl é uma desordem geneticamente heterogênea ligada a 7 loci, nos cromossomos 11q13, 16q21, 3p13, 15q22.3, 2q31,20p12 e 4q27. Apresentam como manifestação: obesidade, hipogonadismo, surdez, polidactilia, retinopatia pigmentar e retardo mental.

A síndrome de Prader-Willi é caracterizada pela obesidade, hipotonia muscular, retardo mental, baixa estatura e hipogonadismo. É considerada uma desordem autossômica dominante, caracterizada pela deleção de genes na região 15q11.3 do cromossomo paterno ou por dissomia uniparental materno do cromossomo 15.

A síndrome de Alström mapeia na região 2p13. É uma desordem semelhante à síndrome de Bardet-Biedl, cursando com obesidade, diabetes mellitus, retinopatia pigmentar e surdez.

Vários polimorfismos genéticos estudados mostram associação com a obesidade. Entre os genes que regulam a taxa metabólica basal, os genes envolvidos na modulação da função catecolaminérgica, e particularmente os genes dos receptores β -adrenérgicos, ganharam recentemente considerável atenção, pois apresentam papel central no gasto energético. Especula-se que alterações nos receptores adrenérgicos poderiam diminuir a atividade simpática, e conseqüentemente, alterar a lipólise.

O adipócito humano possui cinco subtipos de receptores adrenérgicos identificados: três β -adrenérgicos ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$) e dois α -adrenérgicos ($\alpha 1$, $\alpha 2$). Os receptores β -adrenérgicos estimulam a lipólise e os $\alpha 2$ -adrenérgicos inibem a lipólise. No indivíduo obeso, qualquer modificação que ocorra na cascata da lipólise pode resultar em alteração da atividade lipolítica e diminuição da lipólise, tendo como conseqüência uma oxidação deficiente dos triglicérides. Defeitos no gene do receptor $\beta 3$ -adrenérgico podem levar à resistência à insulina, diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade.

Os receptores $\beta 2$ -adrenérgicos são implicados na hipertensão em estudos que sugerem um relaxamento vascular deficiente β -mediado. Foi demonstrada a associação do polimorfismo Gln27Glu do gene do receptor β -adrenérgico, com a hipertensão arterial em pacientes portadores de obesidade mórbida³⁵.

O gene da leptina é um forte candidato à gene para hipertensão, seja pelos efeitos diretos na pressão sangüínea, seja através da obesidade. O polimorfismo deste gene está na região que flanqueia a posição 3' do gene da leptina. Este polimorfismo foi associado a uma maior incidência de hipertensão, mesmo na ausência de obesidade. A expressão do gene *ob* (gene da leptina), o mRNA-*ob* nos adipócitos e a concentração sérica de leptina são significativamente maiores em pessoas obesas quando comparadas com pessoas com peso normal. Isto sugere que os adipócitos humanos produzem leptina quando a massa adiposa aumenta, e que no indivíduo obeso existe resistência periférica à ação da leptina, pois o aumento da massa de tecido adiposo é mantido, apesar do aumento dos níveis séricos da leptina.

A leptina é derivada essencialmente do tecido adiposo, e age no sistema nervoso central para inibir a ingesta alimentar (o fator de saciedade) e produzir um efeito estimulatório para o gasto energético. Alterações na produção ou na ação da leptina poderiam através do sistema simpático, endócrino e renal trazer conseqüências que se refletiriam na obesidade e nas suas associações com outras condições clínicas^{36 37 38}.

Os níveis de leptina plasmática têm sido correlacionados com muitos aspectos da síndrome metabólica. Foi demonstrado um aumento dos níveis plasmáticos de leptina e insulina em indivíduos saudáveis, descendentes de pacientes hipertensos.

O gene *ob* e o hormônio leptina são alvos atrativos para o estudo dos mecanismos da hipertensão arterial e da obesidade, e ainda para o desenvolvimento de métodos para avaliar o prognóstico, atuar na prevenção e no tratamento destes fatores de risco cardiovascular^{39 40 41}.

O polimorfismo do gene do angiotensinogênio, o M235T, é um dos que apresenta uma relação mais clara com a hipertensão arterial. Os níveis séricos do angiotensinogênio são mais elevados nos

Quadro 2

Síndromes Genéticas (raras), associadas com obesidade humana e respectivas alterações genéticas

Síndromes Genéticas associadas com obesidade	Cromossomos	Locus
Deficiência de leptina	7	7q31.3
Inativação do receptor da leptina	1	1p31
Síndrome de Bardet-Biedl	2, 3, 4, 11, 15, 16, 20	2q31, 3p13, 4q27, 11q13, 15q22.3, 16q21, 20p12
Síndrome de Prader-Willi	15	15q11, 15q13
Síndrome de Alström	2	2p13

indivíduos com o genótipo TT do que os indivíduos que apresentam o genótipo MM. Os indivíduos TT, principalmente se do sexo masculino, também apresentam maiores níveis de pressão arterial do que os MM, mas esta correlação depende também de como outros fatores como o nível de colesterol sérico, a faixa etária, o IMC, acham-se associados no mesmo indivíduo⁴². O angiotensinogênio é expresso no tecido adiposo, porém seu possível papel na rede causal da obesidade é desconhecido. O polimorfismo do angiotensinogênio e o seu receptor, em alguns estudos, não estavam relacionados com as medidas do tamanho do corpo^{43 44}.

O polimorfismo D/I do gene da ECA parece mostrar associação com os aspectos da síndrome de resistência à insulina⁴⁵. Mulheres com sobrepeso e obesidade, aquelas com o genótipo II, apresentam maior grau de resistência insulínica⁴⁶. Já os indivíduos com o genótipo DD, e que apresentam os níveis séricos mais elevados da enzima de conversão da angiotensina, apresentam maiores graus de hipertrofia ventricular esquerda, principalmente se do sexo masculino, e maiores valores de albuminúria.

O polimorfismo da ApoE, que se localiza no braço longo do cromossomo 19, também está associado às doenças cardiovasculares. Existem três isoformas mais comuns: E2 (cisteína/cisteína), E3 (cisteína/arginina) e E4 (arginina/arginina). A isoforma E3 é a mais freqüente na população em geral e a E4 é rara em centenários. Existem fenótipos da ApoE que são produtos de seis genótipos: três homozigotos (E2E2, E3E3, E4E4) e três heterozigotos (E2E3, E3E4, E2E4).

Apesar de a relação entre ApoE e doenças cardiovasculares ainda ser assunto controverso, demonstrou-se uma associação significativamente maior de indivíduos obesos com o genótipo E3E3, assim como os níveis elevados de ácido úrico⁴⁷.

Fatores ambientais

Entre os modificadores ambientais, encontram-se os fatores socioculturais (como o nível educacional, socioeconômico, estado civil) e os fatores comportamentais (nutrição, estado psicológico, atividade física, consumo de álcool). Entre estes fatores ambientais, associados ao aumento de prevalência da obesidade em várias populações, a disponibilidade de uma alimentação com elevada densidade energética (rica em gordura) e um estilo de vida sedentário, aparecem como determinantes principais para esta doença. No entanto, os demais

fatores também apresentam significativa importância por se encontrarem diretamente relacionados ao tipo de dieta e atividade física praticadas por estes indivíduos. A renda (salário) tende a ser um fator de risco para a obesidade em países em desenvolvimento, o mesmo não ocorrendo em países desenvolvidos. Enquanto isto, o nível educacional tende a ser um fator protetor independente do nível de desenvolvimento socioeconômico.

A transição de sociedades tradicionais para as sociedades industriais envolve um processo complexo com profundas mudanças sociais e econômicas, as quais, por sua vez, influenciam padrões comportamentais que influenciam na saúde e na doença dos indivíduos. Entre estes aspectos, destacam-se aqueles qualitativos e quantitativos relacionados ao trabalho, estresse, hábitos sedentários, obesidade e tipos de dieta.

O ambiente parece também influenciar o desenvolvimento de doenças cardiovasculares desde a vida intra-uterina, através do estado nutricional materno e, conseqüentemente, fetal. O peso fetal ao nascer parece ser um bom indicador das condições de vida intra-uterina. A desnutrição retarda a divisão celular como efeito direto ou através de concentrações alteradas de fatores de crescimento ou hormônios. A subnutrição *in utero* conduz a mudanças persistentes na pressão sangüínea, metabolismo do colesterol, resposta da glicose à insulina entre outros parâmetros metabólicos, endócrinos e imunológicos. Os nascidos com baixo peso apresentam duas vezes mais risco de morrerem de doença coronariana. O baixo peso ao nascer está também relacionado a quatro dos principais fatores de risco para a doença cardiovascular, como: a elevação da pressão sangüínea, diabetes mellitus não-insulino dependente, colesterol sérico elevado e concentrações plasmáticas altas do fibrinogênio. A associação entre o peso ao nascer e a pressão arterial é independente da correlação dos níveis da pressão sangüínea dos genitores hipertensos^{48 49 50}.

O estilo de vida no adulto se acrescenta aos efeitos da vida intra-uterina. As pressões sangüíneas mais elevadas, por exemplo, são vistas em pessoas que foram pequenas ao nascer, mas se tornaram obesas quando adultas.

Em nascidos com baixo peso, a pressão sangüínea está inicialmente elevada *in utero*, o que poderia ser devido a um aumento da atividade trófica ou mitogênica, levando a mudanças na parede dos vasos (estrutura e elasticidade) e subseqüentemente à elevação na pressão sangüínea. Os possíveis

fatores tróficos incluem: hormônios de crescimento semelhante à insulina (“*insulin-like growth factor*”), cortisol, catecolaminas, e angiotensina II.

O retardo do crescimento intra-uterino existe em todo o mundo, sendo mais comum em países em desenvolvimento, implicando em problemas de saúde pública. O melhoramento na nutrição materna pode ser uma estratégia para a prevenção primária da hipertensão, do diabetes, da obesidade e das doenças cardiovasculares como um todo.

O controle dos fatores de risco, especialmente a obesidade, é uma das estratégias para se alcançar resultados positivos no combate às doenças cardiovasculares. Os fatores ambientais podem ser alvo de manuseio mais simples na prática clínica diária. O conhecimento dos mecanismos moleculares, associados causalmente com o excesso de peso, possibilitará melhores estratégias clínicas para a redução deste formidável problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em países em desenvolvimento. É de certa forma uma ironia, estarmos face ao problema de obesidade junto com o problema da fome e que a obesidade possa também estar associada à desnutrição e às más condições de vida, principalmente no período perinatal, na complexa rede causal das doenças cardiovasculares.

Quanto melhor nossos entendimentos desta rede causal, melhores serão nossas estratégias de controle do problema.

Referências bibliográficas

1. Modan M, Halkin H, Almog S, et al. Hyperinsulinemia – a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
2. Opara JU, Levine JH. The deadly quartet: The insulin resistance syndrome. *South Med J* 1997;90:1162-1168.
3. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-381.
4. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
5. Kaplan NM. The deadly quartet-upper-body: obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
6. Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am J Med* 1998;105(1A):1S-3S.
7. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure role of age and obesity. *Hypertension* 1997;30:1144-1149.
8. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1997;21:310.
9. Haffner SM. Epidemiology of hypertension and insulin resistance syndrome. *J Hypertens* 1997;15:S25-S30.
10. Swislocki ALM, Hoffman BB, Reaven GM. Insulin resistance, glucose intolerance and hyperinsulinemia in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1989;2:419-423.
11. Zanchetti A. Hyperlipidemia in the hypertensive patient. *Am J Med* 1994;96:3-8.
12. Cambien F. Is insulin the key factor to explain the associations between body mass, blood pressure and glucose? *Diabete Metab* 1987;13:365-368.
13. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000;404:631-634.
14. Stunkard AJ. Current views on obesity. *Am J Med* 1996;100:230-236.
15. Weinsier RL, Hunter GR, Heiner AF, Goran MI, Sell SM. The etiology of obesity: relative contribution of metabolic factors, diet, and physical activity. *Am J Med* 1998;105:145-150.
16. Di Dio R, Barbério JC, Pradal MG, Menezes AMS. Leptina: Fisiologia dos mecanismos mantenedores do peso “versus” fisiopatologia da obesidade. CRIESP (Central de Radioimunensaio de São Paulo). Informativo CRIESP 1998.
17. Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:488-504.
18. Kopelman PG. Obesity as medical problem. *Nature* 2000;404:635-643.
19. Mancilha-Carvalho JJ, Carvalho JV, Lima JAC, Souza e Silva NA. Ausência de fatores de risco de doença coronária em índios Yanomami e influência da aculturação na pressão arterial. *Arq Bras Cardiol* 1992;59:275-283.
20. He Q, Ding ZY, Fong DY, Karlberg J. Blood pressure is associated with body mass index in both normal and obese children. *Hypertension* 2000;36:165-170.
21. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44:45-48.
22. Rondinelli E, Moura-Neto RS. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. *Rev SOCERJ* 2003;16:77-83.
23. Bloch KV, Klein CH, Souza e Silva NA, Nogueira AR e Salis LHA. Aspectos socioeconômicos da concordância em casais de hipertensão arterial, obesidade e tabagismo em uma comunidade do Rio de Janeiro, Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:171-178.
24. Mayer EJ, Newman B, Austin MA, et al. Genetic and environmental influences on insulin levels and the insulin resistance syndrome: an analysis of women twins. *Am J Epidemiol* 1996;143:323-332.
25. Onions KL, Hunt SC, Rutkowski MP, et al. Genetic markers at the leptin (OB) locus are not significantly linked to hypertension in African Americans. *Hypertension* 1998;31:1230-1234.

26. Narkiewicz K, Szczech R, Winnicki M, et al. Heritability of plasma leptin levels: a twin study. *J Hypertens* 1999;17:27-31.
27. Andersen UB, Dige-Petersen H, Frandsen EK, Ibsen H, Volund A. Basal insulin-level oscillations in normotensive individuals with genetic predisposition to essential hypertension exhibit an irregular pattern. *J Hypertens* 1997;15:1167-1173.
28. Ferrari P, Weidman P, Shaw S, et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. *Am J Med* 1991;91:589-596.
29. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992;20:38-45.
30. Hsueh WA, Law RE. Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *J Med* 1998;105:4S-14S.
31. Zavaroni I, Zuccarelli A, Gasparini P, Massironi P, Barilli A, Reaven GM. Can weight gain in healthy, nonobese volunteers be predicted by differences in baseline plasma insulin concentration? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3498-3500.
32. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunver X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. *Diabetes* 1998;47:699-713.
33. Considine RV, Sinha MKS, Heimann ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
34. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.gov/>> #176270, #209900, #203800.
35. Villares SM, Mancini MC, Gomez S, Charf AM, Frazzato E, Halpern A. Associação entre polimorfismo Gln27Glu do receptor β 2-Adrenérgico e hipertensão arterial sistêmica em obesos mórbidos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44:72-80.
36. Kolanowski J. Obesity and hypertension: from pathophysiology to treatment. *Int J Obesity* 1999;23:42-46.
37. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance – a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
38. Gray RS, Fabsitz RR, Cowan LD, et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 1998;148:869-878.
39. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, et al. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2909-2912.
40. Wajchenberg BL. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44:13-20.
41. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Silvitz WI, Mark AL. Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:65-69.
42. Salis LHA. Correlação do polimorfismo do gene do angiotensinogênio M235T, hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em população brasileira. [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003. 140 p.
43. Strazzullo P, Iacone R, Iacoviello L, et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: The Olivetti Prospective Heart Study. *Ann Intern Med* 2003;138:17-23.
44. Jeng J-R. Left ventricular mass, carotid wall thickness and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:443-450.
45. Viitanen L, Pihlajamäki J, Halonen P, et al. Association of angiotensin converting enzyme and plasminogen activator inhibitor-1 promoter gene polymorphisms with features of the insulin resistance syndrome in patients with premature coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2001;157:57-64.
46. Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM, Ferrel RE. The insertion/deletion polymorphism of the ACE gene is related to insulin sensitivity in overweight women. *Diabetes Care* 2001;24:1646-1652.
47. Schwanke CHA, Cruz IBM, Leal NF, Scheibe R, Moriguchi Y, Moriguchi EH. Análise da associação entre polimorfismo do gene da apolipoproteína E e fatores de risco cardiovascular em idosos longevos. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:561-570.
48. Barker DJP. The fetal origins of coronary heart disease. *Eur Heart J* 1997;18:883-884.
49. Luna RL. Conceituação da hipertensão arterial e sua importância epidemiológica. *Rev SOCERJ* 2002;15:203-209.
50. Barker DJP. The fetal origins of hypertension. *J Hypertens* 1996;14(suppl5):S117-S120.