

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIVATES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*
MESTRADO EM BIOTECNOLOGIA

**EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1042714 DO
GENE *ADRB2* O CONSUMO ALIMENTAR DE MICRONUTRIENTES
SOBRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS EM
UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS ADULTOS**

Janaína da Silveira

Lajeado, fevereiro de 2016

Janaína da Silveira

**EFEITOS DA INTERAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1042714 DO
GENE *ADRB2* E O CONSUMO ALIMENTAR DE MICRONUTRIENTES
SOBRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS EM
UMA AMOSTRA DE INDIVÍDUOS ADULTOS**

Dissertação do mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação *STRICTO SENSU* em Biotecnologia, do Centro Universitário UNIVATES, como parte da exigência para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia, na linha de Pesquisa Aspectos Moleculares em Processos Fisiopatológicos.

Orientadora: Dr^a. Verônica Contini

Coorientadora: Dr^a. Júlia Pasqualini Genro

Lajeado, fevereiro de 2016

Dedico este trabalho:

Aos meus pais e irmão, que são os meus pilares e meus exemplos, aos meus familiares e amigos que me apoiaram em todos os momentos, e ao meu noivo que esteve sempre ao meu lado em toda essa caminhada.

A persistência é o menor caminho do êxito (Charles Chaplin).

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me amparar nos momentos difíceis, me dar força interior para superar as dificuldades, mostrar os caminho nas horas incertas e me suprir em todas as minhas necessidades.

À minha família, a qual amo muito, pelo carinho, paciência e incentivo.

Às minhas orientadoras, professoras Verônica Contini e Júlia Pasqualini Genro, por acreditarem em mim, me mostrarem o caminho da ciência, por serem exemplos de profissionais, as quais tenho grande admiração. À professora Simone Dal Bosco, que iniciou esta caminhada comigo.

Aos amigos que fizeram parte desses momentos, sempre me ajudando e incentivando.

Às minhas colegas de trabalho, que sempre estiveram ao meu lado, apoiando e cobrindo minha ausência. À minha chefe, que sempre compreendeu e facilitou meus horários de trabalho.

A todos os colegas e professores do grupo da Nutrigenética e da pós-graduação, pelo convívio e aprendizado.

E, por fim, ao meu noivo, que esteve sempre ao meu lado me proporcionando tranquilidade nos momentos de angústia e dedicando seu tempo para me fazer feliz.

RESUMO

Introdução: A obesidade é considerada um problema de saúde pública, sendo associada a diversas doenças crônicas. As causas são multifatoriais, envolvendo interações entre numerosos fatores genéticos e ambientais. O receptor β -2 adrenérgico (ADRB2) desempenha um papel importante na regulação da homeostase da energia, atuando no controle da quebra de glicogênio e na mobilização de lipídeos, por meio da ativação da lipólise. O gene codificador desse receptor, o *ADRB2*, possui muitas variantes genéticas, sendo o polimorfismo rs1042714 um dos mais investigados em fenótipos relacionados com a obesidade, em diferentes populações. **Objetivo:** O objetivo principal do presente estudo foi verificar se existe interação entre o polimorfismo rs1042714 do gene *ADRB2* com o consumo alimentar, e se esta influencia os parâmetros antropométricos e bioquímicos de uma amostra de indivíduos adultos. **Metodologia:** Foram avaliados parâmetros antropométricos e de consumo alimentar de macro e micronutrientes de 541 indivíduos adultos, de ambos os sexos, frequentados do ambulatório de nutrição do Centro Universitário UNIVATES. Foram também coletadas amostras de sangue periférico de todos os participantes, para análises de parâmetros bioquímicos e extração de DNA, para posterior genotipagem do polimorfismo investigado. Todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. **Resultados:** Os resultados dos testes de interação entre o polimorfismo rs1042714 o consumo de micronutrientes indicaram que, em indivíduos portadores do genótipo GG, o aumento do consumo de calciferol está associado com uma diminuição nos níveis de colesterol LDL e na medida da circunferência de cintura. Da mesma forma, nesses indivíduos, o aumento do consumo de sódio está associado com uma diminuição do colesterol LDL. Esses efeitos não foram observados para os indivíduos portadores do alelo C (CC+CG). **Conclusão:** Nossos achados indicam um possível efeito benéfico do consumo de calciferol e cálcio nos níveis de colesterol LDL e do consumo de calciferol na circunferência da cintura, em indivíduos eutróficos portadores do genótipo GG do polimorfismo rs10422714 do gene *ADRB2*. Esses resultados, no entanto, são preliminares e estudos que avaliem os mecanismos fisiológicos envolvidos são necessários para conclusões mais robustas.

Palavras-Chave: *ADRB2*. Polimorfismo. rs1042714. Obesidade.

ABSTRACT

Abstract: Obesity is a public health problem and it is associated with several chronic diseases. The causes are multifactorial, involving interactions between several genetic and environmental factors. The β -2 adrenergic receptor (ADRB2) plays an important role in energy homeostasis regulation, acting on the control of glycogen breakdown and mobilization of lipids, through the activation of lipolysis. The gene encoding this receptor, the *ADRB2*, has many genetic variants, being the polymorphism rs1042714 one of the most investigated in obesity-related phenotypes, in different populations. **Objective:** The main objective of this study was to investigate if there is an interaction between the rs1042714 polymorphism of the gene *ADRB2* with dietary intake, and if this interaction influences the anthropometric and biochemical parameters of a sample of adults. **Methodology:** Anthropometric parameters and macro and micronutrients food intake were evaluated in a sample of 541 adults, of both sexes, attended on the nutrition outpatient at the University Center UNIVATES. Blood samples from all participants were also collected, for biochemical analysis and DNA extraction, for subsequent genotyping. All subjects included in the study signed an informed consent form. **Results:** The results of the interaction tests between the polymorphism rs1042714 and the intake of micronutrients indicated that, in patients with the GG genotype, the increase in calciferol intake is associated with a decrease in LDL cholesterol levels and the measured waist circumference. Similarly, in those individuals, the increase in sodium intake is associated with a decrease in LDL cholesterol. These effects were not observed for individuals carrying the C allele (CC + CG). **Conclusion:** Our findings indicate a possible beneficial effect of the intake of calciferol and sodium in LDL cholesterol levels and waist circumference, in normal weight individuals carrying the GG genotype of rs10422714 polymorphism of the *ADR2B* gene. These results, however, are preliminary and studies evaluating the physiological mechanisms involved in this process are required for more robust conclusions.

Keywords: ADRB2. Polymorphism. rs1042714. Obesity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – VIGETEL: comparação de sobrepeso e obesidade entre 2006/2013	19
Gráfico 2 – Interpretação dos termos de interação significativos descritos nas tabelas 3 e 4	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação internacional de baixo peso, sobrepeso ou obesidade de acordo com o IMC	18
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos realizados com o rs1042714.....	24
Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais da amostra de acordo com os genótipos do SNP rs1042714 no gene <i>ADRB2</i>	33
Tabela 3 – Interações entre o SNP rs1042714 no gene <i>ADRB2</i> com o consumo de micronutrientes sobre parâmetros bioquímicos (modelagem <i>backward stepwise</i>)	34
Tabela 4 – Interações entre o SNP rs1042714 no gene <i>ADRB2</i> com o consumo de micronutrientes sobre parâmetros antropométricos (modelagem <i>backward stepwise</i>)	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC	Percentual de Gordura Corporal
ADRB2	Receptor beta 2 Adrenérgico
AMPc	Adenil Monofosfato Ciclase.
ATP	Adenosina trifosfato
C	citosina
CC	Circunferência da Cintura
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CQ	Circunferência do Quadril
CT	Colesterol Total
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil.
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> Tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ERS	<i>Estimated Average Requirements</i>
<i>FTO</i>	<i>fat mass obesity</i>
G	Guanina

GWAS	<i>genome wide association studies</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> – Lipoproteína de Alta Densidade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
Kcal	Quilocalorias
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> - Lipoproteína de Baixa Densidade
LEPR	receptor da Leptina
LHS	Lipase Hormônio Sensível
MC4R	Receptor da Melanocortina
PAHO	Organização Pan-Americana de Saúde
PKA	Proteína Quinase A
R24H	Recordatório Alimentar 24 horas
RCQ	Relação cintura quadril
SNP	Polimorfismo de um Único Nucleotídeo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
WHO	<i>World Health Organization</i>
α	Alfa
β	Beta

β -1	Beta 1
------------	--------

β -2	Beta 2
------------	--------

β -3	Beta 3
------------	--------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Tema.....	14
1.2 Problema.....	14
1.3 Objetivos	15
1.3.1 Objetivo geral	15
1.3.2 Objetivos específicos.....	15
1.5 Justificativa.....	16
 2 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Sobrepeso e obesidade	18
2.2 Receptores adrenérgicos	21
2.3 GENE <i>ADRB2</i>	22
 3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	27
3.1 Delineamento.....	27
3.2 População e amostra	27
3.3 Análise dietética	28
3.4 Avaliação antropométrica.....	28
3.5 Coleta de sangue.....	29
3.6 Avaliação bioquímica.....	30
3.7 Extração de DNA e Genotipagem	30
3.8 Análise estatística	30
 4 RESULTADOS.....	32
 5 DISCUSSÃO	37
 6 CONCLUSÃO	41
 REFERÊNCIAS.....	42
 APÊNDICES	53

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	54
APÊNDICE B – Anamnese Nutricional	56

1 INTRODUÇÃO

Considerada um dos maiores problemas de saúde pública, a obesidade atua como um fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a hipercolesterolemia e as doenças cardiovasculares. Do ponto de vista etiológico, é caracterizada como uma doença complexa e multifatorial, e, clinicamente, é definida como um Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30kg/m² e sobrepeso entre 25-29,9kg/m², ambos associados a um acúmulo excessivo e generalizado de gordura (WHO, 2005; PHILIPS, 2013 *apud* LIMA et al., 2007). O sobrepeso e a obesidade são considerados o quinto maior risco de mortes no mundo, sendo que, associados a consequências sociais, psicológicas e econômicas, causam pelo menos 2,8 milhões de mortes em adultos a cada ano (WHO, 2014). Um estudo realizado no Brasil, com dados do programa VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) e do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde), avaliou o gasto anual com doenças associadas ao sobrepeso e a obesidade e detectou que mais de 3,5 bilhões de reais são gastos por ano com essas doenças (BAHIA; COUTINHO; BARUFALDI, 2012).

A obesidade é uma doença poligênica, visto que seu perfil genético envolve diversos genes relacionados ao metabolismo de lipídeos, glicose, insulina, genes que expressam proteínas no tecido adiposo, que participam da regulação do gasto energético, entre outros (SMITH; ORDOVÁS, 2010). Além disso, a obesidade é um fenótipo multifatorial, visto que reflete múltiplas interações entre os fatores genéticos com o estilo de vida adotado e hábitos alimentares. O tipo de alimentação

consumida e o sedentarismo são os maiores desencadeadores da obesidade, no entanto, sabe-se também que as suas causas e consequências dependem da interação entre os vários fatores envolvidos (DERAM; VILLARES, 2009; SYMONDS; SEBERT; BUDGE, 2011).

Dentre muitos genes candidatos a obesidade, existe um grupo em especial que está sendo investigado por sua participação na regulação do gasto energético: os receptores adrenérgicos. Esses pertencem a uma grande família de receptores divididos em receptores alfa e beta (DANIELEWICZ, 2014). Entre esses receptores, o receptor $\beta 2$ adrenérgico (ADRB2) tem sido alvo de muitos estudos, visto que desempenha um importante papel na regulação da homeostase da energia, no controle da quebra de glicogênio e participa da mobilização de lipídios, por meio da ativação da lipólise (BARBE et al., 1996). Entre os polimorfismos do gene, a variante mais consistentemente associada ao fenótipo da obesidade é o rs1042714, o qual codifica a troca de um aminoácido glutamina pelo ácido glutâmico no códon 27 da proteína (ZANG; WU; YU, 2014; COLLINS; SURWIT, 2005).

1.1 Tema

Efeitos da interação entre o polimorfismo rs1042714 do gene *ADRB2* e o consumo alimentar sobre parâmetros antropométricos e bioquímicos de uma amostra de indivíduos adultos.

1.2 Problema

A interação do polimorfismo rs1042714 do gene *ADRB2* com o consumo alimentar pode influenciar os parâmetros antropométricos e bioquímicos da amostra investigada?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Analisar a interação entre o polimorfismo rs1042714 do gene *ADRB2* com o consumo alimentar, e se esta influencia os parâmetros antropométricos e bioquímicos de uma amostra de 541 Indivíduos adultos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo rs1042714 do gene *ADRB2*;
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo selecionado e o consumo alimentar (energia total, consumo de macronutrientes e micronutrientes e colesterol);
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo selecionado e os parâmetros antropométricos: IMC, circunferência da cintura (CC), relação cintura-quadril (RCQ) e percentual de gordura corporal (%GC);
- Verificar se existe associação entre o polimorfismo selecionado e os parâmetros bioquímicos: glicemia, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos;
- Verificar se existe interação entre o polimorfismo selecionado e o consumo alimentar, e se esta influencia os parâmetros antropométricos e bioquímicos investigados na amostra.

1.5 Justificativa

Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2014) e a Organização Pan-americana da Saúde (PAHO, 2015), a obesidade está associada ao consumo inadequado de nutrientes, sedentarismo, doenças crônicas, psicológicas e sociais (WHO, 2014). O consumo alimentar está ligado a vários mecanismos fisiológicos e cada indivíduo apresenta uma resposta individual, quando exposto a uma determinada dieta. Esta observação sugere que as diferenças genéticas possuem um papel fundamental na variação individual observada na susceptibilidade a obesidade (STUNKARD et al., 1990; BELL; WALLEY; FROGUEL, 2005).

Sabe-se que a alimentação é um fator importante para o desenvolvimento da obesidade, entretanto, a presença de alelos de risco em genes de susceptibilidade, pode agir como um facilitador para o seu desenvolvimento. Desta forma, o entendimento amplo sobre as complicações da obesidade e das doenças crônicas é fundamental, pois a busca por fatores de risco associados, mesmo sendo não modificáveis, como é o caso da predisposição genética, serve de alerta para a intensificação do trabalho preventivo sobre os fatores modificáveis (RUDKOWSKA; PERUSSE, 2012). Neste sentido, considerando que o gene *ADRB2* está envolvido na regulação do gasto energético, é plausível que polimorfismos genéticos possam estar atuando e modificando as funções lipolíticas. Estudos como os de Rauhio et al. (2013), Daghestani et al. (2010), Podolsky et al. (2007), entre outros, descrevem associações entre polimorfismos no gene *ADRB2* e aumento de peso corporal, percentual de gordura corporal, circunferência da cintura e, conseqüentemente, a obesidade.

Diante da complexidade etiológica da obesidade, é imprescindível que muitos estudos sejam realizados, a fim de estabelecer quais associações genéticas são relevantes e quais variantes são importantes para cada população, em específico. Além disso, torna-se cada vez mais essencial entender as possíveis interações entre os fatores genéticos e o consumo alimentar individual. Espera-se que os estudos nutrigenéticos possam contribuir para uma melhor elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da obesidade, e que, em longo prazo, possam auxiliar na busca de

novos alvos terapêuticos, diagnósticos e que possam ser criadas recomendações dietéticas personalizadas, visando os riscos e benefícios individuais.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Sobrepeso e obesidade

De acordo com a WHO (2014), a obesidade é definida como uma condição anormal ou excessiva de acúmulo de gordura nos tecidos adiposos, na medida em que a saúde pode ser prejudicada. Quando a energia ingerida é maior do que a energia liberada ocorre uma expansão dos adipócitos e, em alguns casos, o aumento do número dessas células. Com isso, tem-se um balanço energético positivo associado ao ganho de peso (WHO, 2014).

Em 1997, a WHO estabeleceu uma classificação do IMC que, até hoje, permaneceu inalterada. A partir do cálculo do peso, em quilogramas, dividido pela altura, em metros elevados ao quadrado, obtém-se o valor de IMC. De acordo com o resultado obtido, classifica-se o indivíduo em uma das categorias descritas na Quadro 1 (WHO, 1997).

Quadro 1 – Classificação internacional de baixo peso, excesso de peso ou obesidade de acordo com o IMC

Classificação	Pontos de corte (Kg/m²)
Baixo peso	< 18,5
Magreza severa	< 16
Magreza moderada	16 – 16,99
Magreza leve	17 – 18,49
Normal	18,5 – 24,99
Excesso de peso	25 – 29,99

Continua...

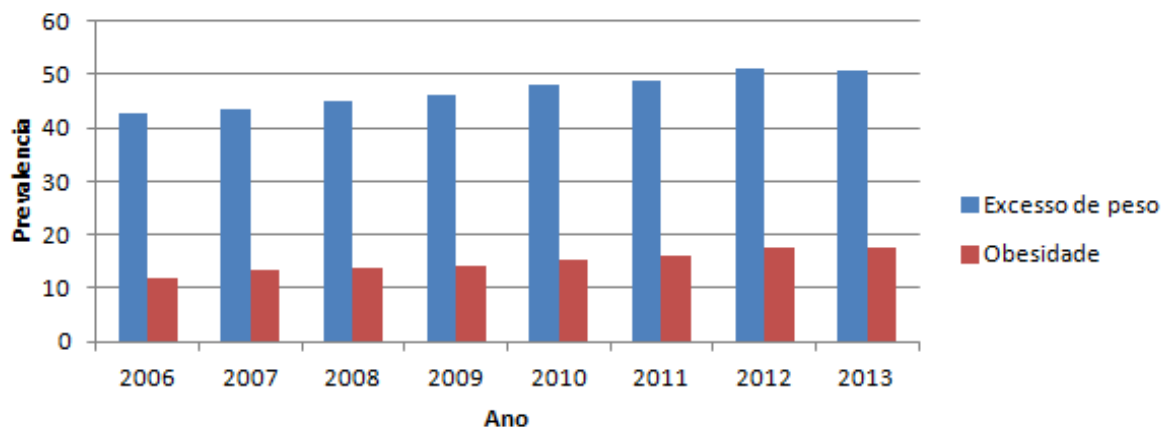
(Continuação)

Classificação	Pontos de corte (Kg/m²)
Obesidade grau I	30 – 34,99
Obesidade Grau II	35 – 39,99
Obesidade Grau III	≥ 40

Fonte: Adaptado WHO (1997).

A prevalência da obesidade vem aumentando nas últimas décadas, chegando a proporções epidêmicas (VULCENIK, 2012). O VIGETEL realizou cerca de 50 mil entrevistas por telefone e analisou a variação temporal do excesso de peso e de obesidade nas capitais brasileiras, no período de 2006 a 2013. Os resultados evidenciaram um aumento significativo nas taxas de sobrepeso e obesidade, em homens e mulheres, no período avaliado, conforme observado no Gráfico 1 (PORTAL SAÚDE, 2013).

Gráfico 1 – VIGETEL: comparação do excesso de peso e obesidade entre 2006/2013



Fonte: Portal Saúde (2013).

A obesidade acarreta uma série de consequências sociais, físicas e psicológicas (MOTA; ZANESCO, 2007). Dentre as consequências físicas, podemos destacar as doenças crônicas, que são as principais causas de morte no mundo (WHO, 2005). As doenças crônicas apresentam um importante componente genético na sua etiologia, são de longa duração e possuem uma progressão geralmente lenta (BELL; WALLEY; FROGUEL, 2005). Entre as principais, destacam-se as doenças cardiovasculares, como infarto e acidente vascular cerebral, câncer, doenças

respiratórias crônicas e diabetes. Dados mundiais revelam que cerca de 38 milhões de pessoas morrem a cada ano por doenças crônicas (WHO, 2011), sendo que, no Brasil, são responsáveis por aproximadamente 72% de todas as mortes ocorridas em 2007 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). É importante ressaltar que o risco de desenvolver alguma dessas doenças aumenta conforme o grau de excesso de peso e com o acúmulo de gordura na região abdominal (AZEVEDO et al., 2014).

Conforme relatado anteriormente, as causas mais comuns da obesidade são decorrentes da interação entre os fatores genéticos e o estilo de vida adotado. No entanto, existe uma grande variabilidade na suscetibilidade ao desenvolvimento da obesidade, detectada entre os indivíduos expostos aos mesmos fatores de risco ambiental, o que sugere que as diferenças genéticas representam um grande papel (SYMONDS; SEBERT; BUDGE, 2011).

Os estudos com gêmeos, indivíduos adotados e famílias, têm demonstrado que a obesidade é altamente hereditária, demonstrando que os fatores genéticos explicam em torno de 50 a 80% da variação individual dos marcadores de obesidade (STUNKARD; FOCH; HRUBEC, 1986; SORENSEN; HOLST; STUNKARD, 1998; LIU et al., 2005). Da mesma forma, o IMC e a gordura corporal, dois importantes índices de obesidade, também possuem forte determinação genética, com medidas de herdabilidade estimadas de 40 - 70% (DENG et al., 2001; BELL; WALLEY; FROGUEL, 2005).

Antes do desenvolvimento de estudos de varredura genômica (GWAS, do inglês *Genome Wide Association Studies*), a identificação dos genes associados a obesidade era realizada utilizando o método baseado em genes candidatos ou estudos de ligações. Estes métodos resultaram na identificação de numerosos genes e, de fato, essas investigações também foram conduzidas para identificar formas monogênicas de obesidade, que revelaram diversos genes e mutações envolvidos no equilíbrio de energia (SANDHOLT; HANSEN; PEDERSEN, 2012; KOUSTA et al., 2009), como mutações no gene da leptina (*LEP*) (FAROOQI et al., 1998), do receptor da leptina (*LEPR*) (CLEMENT et al., 1998), da proopiomelanocortina (*POMC*) (KRUDE et al., 1998) e do receptor da melanocortina 4 (*MC4R*) (YEO et al., 1998; VAISSE et al., 1998). Esses genes afetam a regulação do apetite, resultando em um fenótipo de obesidade grave devido à hiperfagia,

indicando que essas vias são criticamente importantes na regulação do peso e adiposidade (BARNESS; OPITZ; GILBERT –BARNESS, 2007).

O primeiro GWAS para fenótipos da obesidade foi publicado em 2006, onde foram analisados um total de 86604 polimorfismos de base única (SNPs), em 694 participantes (HERBERT et al., 2006). Atualmente, muitas variantes genéticas já foram descritas, sendo as mais conhecidas os genes *FTO* (*Fat Mass Obesity*), *PC1* (*Prohormone convertase 1*), entre outros (SCUTERI et al., 2007; WANG et al., 2011; PATERNOSTER et al., 2011, TAN et al., 2014).

2.2 Receptores adrenérgicos

Os receptores adrenérgicos pertencem à classe de receptores acoplados a proteína G ativados pelas catecolaminas. Esses pertencem a duas grandes famílias: α e β , que possuem subdivisões em $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, respectivamente (INSEL, 1996). Esses receptores são formados por proteínas transmembranas com uma porção N-terminal extracelular, a qual contém múltiplos locais de glicosilação, e uma porção carboxi-terminal intracelular, contendo múltiplos locais de fosforilação. Apresentam ainda sete regiões hidrofóbicas que permeiam a membrana celular. Estão expressos em vários tecidos do corpo, como coração, rins, vasos sanguíneos, músculo esquelético e tecido adiposo, e possuem várias funções, como efeitos cardíacos, vasodilatação e vasoconstrição da musculatura lisa, inibição da insulina, broncodilatação, lipólise e o aumento da temperatura em músculos esqueléticos (termogênese) (GORAL et al., 2011; ATALA; CONSOLIM-COLOMBO, 2007; INSEL, 1996; GREEN et al., 1994).

Os receptores β -adrenérgicos são responsáveis pelo estímulo da lipólise, enquanto que os receptores α -adrenérgicos são responsáveis por inibir este processo (JIMENEZ et al., 2002). Quando as catecolaminas se ligam aos receptores β -adrenérgicos, elas se acoplam às proteínas G, ativando a adenilil ciclase, que irá promover a quebra de trifosfato de adenosina (ATP), o aumento das concentrações de Adenil monofosfato ciclase (AMPC) e a ativação da proteína quinase A (PKA) dependentes de AMPC. A ativação da adenilil ciclase promove a fosforilação de

diversas proteínas celulares, produzindo as respostas típicas dos receptores beta-adrenérgicos. É o que acontece na lipólise, pois quando a PKA é ativada, ela irá fosforilar a enzima lípase hormônio sensível (LHS) (LANFONTAN, 2008; LANFONTAN; GIRARD, 2008). A enzima LHS, por sua vez, hidrolisa os triglicerídeos em ácidos graxos não esterificados e glicerol, mobilizando assim o depósito de energia. As catecolaminas e a insulina são as fontes mais importantes regulatórias (BARTNESS; SONG, 2007; CHAVES; FRASSON; KAWASHITA, 2011).

2.3 Gene *ADRB2*

O receptor β -2 adrenérgico é codificado pelo gene *ADRB2* (LARGE et al., 1997). Ele está localizado na região cromossômica 5q31-32 e consiste de um único éxon, que contém 2015 nucleotídeos e codifica 413 aminoácidos (REIHSAUS et al., 1993).

O gene *ADRB2* é altamente polimórfico, possuindo pelo menos 19 variações em sua sequência, com frequências alélicas que diferem entre etnias (LEINEWEBER; BRODDE, 2004). O gene *ADRB2* está envolvido na regulação do balanço energético, atuando no controle da quebra de glicogênio e na mobilização de lipídeos, por meio da ativação da lipólise (LARGE et al., 1997). Encontra-se distribuído em diversas regiões do organismo, como em células adiposas, vasos sanguíneos, coração e vias aéreas (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO, 2007).

O polimorfismo rs1042714, localizado no gene *ADRB2*, promove uma alteração do nucleotídeo citosina (C) pelo nucleotídeo guanina (G) na posição 79, a qual resulta em uma substituição do aminoácido glutamina pelo ácido glutâmico no códon 27, na porção N-terminal extracelular do receptor (Gln27Glu) (GREEN et al., 1994). Sugere-se que essa alteração pode causar uma *downregulation* do receptor. O mecanismo proposto envolve a fosforilação da PKA, logo após a sua ativação pelas catecolaminas, resultando em um desacoplamento do receptor da via de transdução do sinal, diminuindo assim sua ativação (BENOVIC et al., 1988; BOUVIER et al., 1989). As frequências alélicas estimadas, na população

caucasiana, são de 0,53 para o alelo C (glutamina) e 0,47 para o alelo G (ácido glutâmico) (HAP MAP, [S.d.]).

Os efeitos dos polimorfismos no gene *ADRB2* sobre a obesidade ainda são controversos, especialmente considerando a população brasileira (MATTEVI; ZEMBRZUSKI; HUTZ, 2006; PEREIRA et al., 2003; SALIBA et al. 2014). Uma meta análise realizada em 2008, que avaliou o efeito do polimorfismo rs1042714, incluindo mais de 10.000 indivíduos obesos e não-obesos, não detectou uma associação significativa entre a variante e a obesidade (JALBA; RHOADS; DEMISSIE, 2008). Por outro lado, um estudo realizado na população brasileira, que teve como objetivo avaliar a perda de peso com uma dieta de restrição calórica durante sete semanas, detectou um efeito protetor do alelo G do polimorfismo rs1042714, considerado a variante de risco em outros estudos. Nesse estudo, verificou-se que mulheres, na faixa etária de 30 a 39 anos, portadoras do alelo G do polimorfismo, apresentaram valores médios do IMC mais baixos, quando comparadas às não-portadoras (SALIBA et al., 2014). A tabela 1 descreve alguns estudos que investigaram a variante rs1042714 em fenótipos relacionados à obesidade.

Tabela 1 – Estudos realizados com o rs1042714

Polimorfismo	População	N	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referência
rs1042714	Finlandesa	75	Composição corporal e obesidade	O genótipo CG apresentou maior percentual de gordura corporal que o genótipo CC. Entretanto não apresentou associação com perda ou ganho de peso.	RAUHIO et al., 2013
rs1042714	Saudita	115 controle, 68 excesso de peso, 146 obesos	Parâmetros antropométricos e bioquímicos.	O genótipo GG apresentou maior IMC, CC, CQ, Triglicerídeos, insulina e leptina, em comparação ao CC e CG.	DAGHESTANI et al 2010
rs1042714	Americana	112	Gordura visceral e aterosclerose	O genótipo GG apresentou maior gordura visceral, comparado ao CC	KUNNAS et al., 2009
rs1042714	Espanhola	78	Composição corporal	Associação do alelo G com maior redução de peso corporal e massa magra.	RUIZ et al., 2011

Continua...

(Continuação)

Polimorfismo	População	N	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referência
rs1042714	Coreana	Controle (115 pais) x obesos (78 pais) Controles (89 crianças) x obesos (74 crianças)	Obesidade	Nenhuma associação entre o polimorfismo e os parâmetros analisados foi observada.	LEE et al, 2011
rs1042714	Dinamarquesa	7808	Obesidade Diabetes tipo 2 Hipertensão	Nenhuma associação entre o polimorfismo e os parâmetros analisados foi observada.	GJESING et al., 2007
rs1042714	Brasileira	335	IMC Circunferência da cintura	Nenhuma associação entre o polimorfismo e os parâmetros analisados foi observada.	MATTEVI; ZEMBRZUSKI; HUTZ, 2006
Rs1042714	Espanhola	60	Ingestão de gorduras Atividade física Gasto energético	Não houve associação entre o polimorfismo e os parâmetros bioquímicos e antropométricos. O genótipo GG apresentou associação com o gasto energético em atividade física e a oxidação de gorduras.	ROSADO et al., 2015

Continua...

(Conclusão)

Polimorfismo	População	N	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referência
rs1042714	Brasileira	1576	Obesidade Hipertensão	O genótipo CC tem efeito sobre o IMC, na presença do alelo de risco T da variante genética rs1800888 do gene <i>ADRB2</i> . O genótipo CC foi associado a um aumento de risco da obesidade.	PEREIRA et al., 2003
rs1042714	Brasileira	109	Perda de peso IMC	Associação do alelo G com valores médios de IMC mais baixos.	SALIBA et al, 2014
rs1042714	Espanhola	154 controles (estróficos) 159 casos (obesos)	Obesidade Interação da ingestão alimentar	Associação, em mulheres, do alelo G com maior risco de obesidade.	MARTINES et al., 2003

Fonte: Da autora (2016).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Delineamento

Esta pesquisa caracteriza-se como estudo transversal, e os dados utilizados estão vinculados ao projeto de pesquisa intitulado “Aspectos nutrigenéticos de parâmetros bioquímicos e antropométricos: implicações para a saúde humana”, já aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) do Centro Universitário Univates sob o número de protocolo 110/11.

3.2 População e amostra

A amostra foi composta por 541 indivíduos, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 60 anos, população caucasiana, vinculados ao Centro Universitário UNIVATES, atendidos no ambulatório de nutrição da instituição, entre o ano de 2012 a 2014 e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Os participantes que não aceitaram participar da pesquisa receberam o tratamento padrão do ambulatório de nutrição, sem qualquer prejuízo no atendimento.

Os critérios de exclusão foram as seguintes condições auto relatadas: presença de nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infectocontagiosa,

doença renal, doença adrenal, gravidez, câncer e doença mental que impedisse a compreensão do TCLE.

Todos os participantes do estudo foram submetidos a uma anamnese, que incluiu dados demográficos, dados antropométricos, hábitos alimentares, histórico clínico, consumo de álcool e tabaco e prática de atividades físicas. Ao final da consulta, a pressão arterial de cada participante foi aferida, em triplicata, e a média dos valores registrada em sua respectiva ficha de anamnese. O modelo de anamnese utilizado segue o modelo padrão do ambulatório de nutrição (APÊNDICE B) e os dados são coletados por profissionais treinados.

Em um segundo encontro, agendado previamente, foram realizadas as coletas das amostras sangue, para análises bioquímicas e moleculares, e o exame de bioimpedância. Todas estas etapas serão detalhadas a seguir.

3.3 Análise dietética

Para análise dietética dos alimentos referidos no recordatório alimentar de 24horas (R24h), foi calculada a quantidade de macro e micronutrientes ingeridos a partir do *software* Diet Win®, modelo Profissional, versão 2008. Os valores encontrados foram comparados com os valores de referência recomendados para grupos populacionais pela *Dietary Reference Intakes* (2003) e sua subdivisão *Estimated Average Requirements* (EAR), de acordo com o sexo e a faixa etária.

3.4 Avaliação antropométrica

O peso e a estatura dos participantes foram aferidos durante a consulta no ambulatório de nutrição. A altura foi aferida com estadiômetro da marca Wiso®, com variação em centímetros, estando o participante descalço, sem adornos na cabeça, com calcanhares, glúteos, costas e cabeça encostadas na parede. Para a aferição do peso corporal, o participante estava vestindo apenas um jaleco e foi utilizada

balança antropométrica adulto da marca Welmy®, modelo 110 CH, com capacidade máxima de 150 Kg e divisões de 100g. O IMC foi calculado por meio da seguinte fórmula: peso, em quilogramas, dividido pela altura, em centímetros ao quadrado. Para determinar circunferência da cintura (CC) esta foi aferida com uma fita inelástica da marca Cescorf®.

Para avaliação da massa corpórea foi utilizada a bioimpedância *Biodynamics* tetrapolar, marca Conmed®, que é um instrumento no qual são obtidos resultados de percentual de gordura corporal (%GC), massa magra e massa de gordura, em quilogramas, taxa de metabolismo basal (Kcal) e total de água no corpo (Litros).

Para a realização da bioimpedância o participante seguiu as recomendações estipuladas pelo Associação Brasileira de Nutrologia; Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral (2009) e normas do ambulatório de nutrição: jejum de pelo menos 4 horas; não praticar exercícios físicos nas últimas 12 horas; não ingerir bebidas alcoólicas, cafeína, chimarrão, refrigerantes nas últimas 24 horas; suspender o uso de medicamentos diuréticos nas últimas 24 horas; não fumar nas últimas 5 horas; não estar em período pré-menstrual ou menstrual, para mulheres, e, no momento do exame, retirar do corpo adornos de metal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL, 2009).

3.5 Coleta de sangue

Para realização da coleta de sangue foi necessário que o participante tenha realizado jejum de 12 horas, conforme orientações repassadas previamente. A coleta de sangue foi realizada em turno diurno no ambulatório de nutrição por bolsistas do projeto, previamente treinados. O participante ficou deitado em maca e foram coletados 10 ml de sangue, para realização das dosagens bioquímicas e extração de DNA. Quando o participante relatou alguma dor ou desconforto, a coleta foi suspensa e reagendada.

3.6 Avaliação bioquímica

As dosagens bioquímicas foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas da Instituição, com *kits* de reagentes da marca Bioclin®, em equipamento Mindray BS120. Foram analisados os marcadores de perfil lipídico colesterol total (CT), colesterol HDL e triglicerídeos (TG) e glicose em jejum. A confiabilidade das análises foi assegurada pela utilização de controles comerciais patológicos e normais. A concentração da lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi estimada através da Equação de Friedewald: $CT - HDL - (TG/5)$.

3.7 Extração de DNA e Genotipagem

Para a análise molecular foi extraído o DNA genômico, a partir de uma amostra de sangue periférico, com um protocolo adaptado da técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991), no laboratório de biotecnologia da instituição. Após a extração do DNA, as amostras foram quantificadas utilizando espectrofotometria de densidade óptica, em equipamento L-Quant®, e armazenadas a -4°C . O polimorfismo rs1042714 foi genotipado pela técnica de discriminação alélica TaqMan (assay-code: C_2084765_20) (Applied Biosystems®, Foster City, CA), em um equipamento de PCR em Tempo Real StepOne (Applied Biosystems), de acordo com o protocolo do fabricante.

3.8 Análise estatística

O equilíbrio de *Hardy-Weinberg* e as associações entre os genótipos do polimorfismo rs1042714 com as variáveis categóricas sexo, uso de álcool e tabagismo foram testadas pelo teste do qui-quadrado de Pearson. As comparações entre o consumo alimentar, parâmetros bioquímicos e antropométricos entre os diferentes genótipos foram realizadas através de modelos lineares gerais

univariados. As variáveis que não seguiram uma distribuição normal foram avaliadas pelo método não-paramétrico correspondente (*Kruskal-Wallis*).

Para testar a igualdade das médias e medianas, nas análises realizadas agrupando os indivíduos portadores dos genótipos CC e CG *versus* portadores do genótipo GG, foi utilizado teste t e *Mann-Witney*, respectivamente. As interações gene-nutriente foram testadas por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. O nível de significância adotado foi de 5%.

4 RESULTADOS

As frequências alélicas estimadas do polimorfismo rs1042714 foram 0,64 e 0,36 para os alelos C e G, respectivamente. As frequências genotípicas foram: 0,42 para o genótipo CC, 0,43 para o genótipo CG e 0,15 para o genótipo GG. A distribuição das frequências genotípicas está de acordo com o esperado para o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* ($P > 0.12$). As comparações entre as variáveis clínicas, laboratoriais e antropométricas da amostra, entre os diferentes genótipos, estão descritas na tabela 2.

Na análise do consumo alimentar, foi detectada uma associação do polimorfismo com o consumo de cálcio, potássio e fósforo. Indivíduos heterozigotos CG consomem menos cálcio e fósforo do que os indivíduos homozigotos GG ($p=0,003$ e $p=0,024$, respectivamente) e menos potássio que os indivíduos homozigotos CC ($p=0,023$). A análise dos parâmetros antropométricos revelou uma associação limítrofe entre o genótipo GG e um maior percentual de gordura corporal, quando comparado ao genótipo CC ($P=0,052$) (TABELA 2).

Considerando uma maior similaridade de características clínicas entre os indivíduos homozigotos CC e os indivíduos heterozigotos CG, as análises foram também realizadas comparando esse grupo (CC e CG) *versus* indivíduos homozigotos GG. Os resultados indicaram uma associação entre o genótipo GG e um maior consumo de cálcio e fósforo (TABELA 2).

Tabela 2 – Características clínicas e laboratoriais da amostra de acordo com os genótipos do SNP rs1042714 no gene *ADRB2*

	Todos (n = 541)	Modelo 1			Valor P	Modelo 2		
		CC (n = 227)	CG (n = 234)	GG (n = 80)		CC + CG (n = 461)	GG (n = 80)	Valor P
Idade (anos)	25,29 (6,24)	25,13 (5,64)	25,21 (6,51)	25,96 (7,06)	0,582	25,17 (6,09)	25,96 (7,06)	0,302
Sexo (masculino)	127 (23,48)	66 (29,07)	45 (19,23)	16 (20,00)	0,026	111 (24,08)	16 (20,00)	0,419
Tabagismo <i>lifetime</i> (sim)	22 (4,06)	9 (3,97)	12 (5,13)	1 (1,25)	0,351	21 (4,56)	1 (1,25)	0,227
Uso de álcool (sim)	332 (61,37)	136 (59,91)	148 (63,25)	48 (60,00)	0,660	284 (61,61)	48 (60,00)	0,772
Energia total (Kcal)	1797,52 (685,69)	1855,95 (650,69)	1725,68 (715,79)	1843,31 (681,03)	0,108	1789,65 (686,93)	1843,31 (681,03)	0,526
Micronutrientes								
Calciferol (mcg R24h) ^a	2,00 (3,01)	2,00 (2,77)	1,68 (2,77)	2,12 (3,71)	0,072	2,00 (2,80)	2,12 (3,71)	0,057
Cálcio (mg R24h) ^a	562,59 (474,56)	571,88 (442,86)	510,03 (479,59)	687,17 (527,92)	0,004 ^b	540,96 (466,75)	687,17 (527,92)	0,004
Potássio (mg R24h) ^a	1783,66 (969,97)	1823,14 (944,38)	1616,69 (935,98)	1900,79 (922,96)	0,018 ^c	1732,17 (989,18)	1900,79 (922,96)	0,326
Sódio (mg R24h) ^a	1677,55 (1378,40)	1748,72 (1383,58)	1610,33 (1265,99)	1740,95 (1767,30)	0,271	1673,41 (1315,89)	1740,95 (1767,30)	0,576
Magnésio (mg R24h) ^a	206,99 (156,52)	211,60 (150,49)	195,86 (153,75)	226,42 (143,40)	0,058	202,70 (155,38)	226,42 (143,40)	0,239
Fósforo (mg R24h) ^a	885,11 (481,44)	889,02 (435,03)	848,79 (510,74)	997,28 (621,22)	0,016 ^d	873,52 (480,68)	997,28 (621,22)	0,036
Macronutrientes								
Proteínas (%R24h)	18,20 (6,16)	18,08 (6,04)	18,09 (5,76)	18,90(7,51)	0,561	18,08 (5,89)	18,90 (7,51)	0,282
Carboidratos (%R24h)	51,92 (9,11)	52,73 (8,88)	51,62(8,56)	50,47 (11,01)	0,137	52,17 (8,73)	50,47 (11,01)	0,202
Lipídios (%R24h)	30,03 (8,48)	29,37 (7,71)	30,39 (8,63)	30,86 (10,01)	0,292	29,89 (8,19)	30,86 (10,02)	0,422
Colesterol (mcg R24h)	243,59 (195,57)	244,11 (163,44)	238,78 (230,28)	256,34(167,64)	0,793	241,40 (200,07)	256,34 (167,64)	0,536
Bioquímica								
Glicemia (mg/dL)	86,92 (7,81)	86,87 (7,37)	86,99 (8,07)	86,85 (8,36)	0,985	86,93 (7,73)	86,85 (8,36)	0,937
Colesterol total (mg/dL)	173,58 (38,35)	170,19 (37,23)	176,11 (36,23)	175,80 (46,81)	0,247	173,21 (36,80)	175,80 (46,81)	0,959
Colesterol HDL (mg/dL)	60,27 (15,54)	60,07 (16,06)	61,06 (15,33)	58,44 (14,61)	0,434	60,58 (15,68)	58,43 (14,61)	0,269
Colesterol LDL (mg/dL)	94,10 (31,19)	91,55 (29,25)	95,38 (30,06)	97,77 (38,96)	0,360	93,50 (29,70)	97,77 (38,96)	0,651
Triglicerídeos (mg/dL) ^a	87,00 (52,00)	81,00 (51,00)	90,00 (51,25)	90,00 (54,00)	0,260	86,00 (51,00)	90,00 (54,00)	0,901
Parâmetros antropométricos								
Peso (kg)	68,28 (13,98)	68,06 (13,79)	67,95 (14,04)	69,90 (14,36)	0,541	68,00 (13,91)	69,90 (14,36)	0,269
IMC (kg/m ²)	24,24 (4,17)	23,90 (3,69)	24,29 (4,32)	25,08 (4,87)	0,408	24,10 (4,02)	25,08 (4,87)	0,258
Cintura (mm)	76,09 (10,19)	75,55 (9,67)	75,84 (10,12)	78,42 (11,58)	0,288	75,70 (9,89)	78,42 (11,58)	0,114
Razão cintura-quadril	0,76 (0,07)	0,76 (0,07)	0,76 (0,07)	0,78 (0,07)	0,230	0,76 (0,07)	0,78 (0,07)	0,090
Gordura corporal (%)	27,58 (6,95)	26,79 (7,16)	27,89 (6,51)	28,96 (7,36)	0,039 ^e	27,35 (6,85)	28,96 (7,36)	0,059

Os dados estão expressos como média e (desvio padrão), n e (%) ou ^a mediana e (amplitude interquartil).*Post hoc*:^b CG-CC P = 0,242; CG-GG P = 0,003; CC-GG P = 0,131.^c CG-CC P = 0,023; CG-GG P = 0,189; CC-GG P = 1.^d CG-CC P = 0,149; CG-GG P = 0,024; CC-GG P = 0,642.^e CG-CC P = 0,266; CG-GG P = 0,715; CC-GG P = 0,052.

Fonte: Da autora (2016).

Considerando que o polimorfismo investigado apresentou evidências de associações apenas com o consumo de micronutrientes, os testes de interação gene-nutriente foram restritos a essa categoria de consumo. Os resultados das análises da interação sobre os parâmetros bioquímicos e antropométricos estão descritos nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 – Interações entre o SNP rs1042714 no gene ADRB2 com o consumo de micronutrientes sobre parâmetros bioquímicos (modelagem *backward stepwise*)

	<i>R</i> ² ajustado	B	Valor P	beta
Glicose (mg/dL)				
	0,045		<0,001	
Constante		81,931		
Sexo		2,750	0,001	0,152
Sódio (mg R24h)		0,001	0,004	0,130
Colesterol (mg/dL)				
	0,011		0,009	
Constante		186,417		
Sexo		-10,257	0,009	-0,114
HDL (mg/dL)				
	0,118		<0,001	
Constante		75,948		
Sexo		-12,608	<0,001	-0,347
LDL (mg/dL)				
	0,014		0,036	
Constante		91,294		
ADRB2 rs1042714		24,314	0,002	0,274
Calciferol (mcg R24h)		-0,198	0,576	-0,026
Sódio (mg R24h)		0,001	0,300	0,056
rs1042714* Calciferol (mcg R24h)		-3,390	0,014	-0,156
rs1042714* Sódio (mg R24h)		-0,005	0,034	-0,171

Nenhuma variável permaneceu significativa no modelo para triglicerídeos.

Variáveis que entraram no modelo inicial: ADRB2 rs1042714, Calciferol (mcg R24h), Cálcio (mg R24h), Potássio (mg R24h), Sódio (mg R24h), Magnésio (mg R24h), Fósforo (mg R24h), Energia total (kcal R24h) e 7 termos de interação entre o rs1042714 com o consumo de nutrientes.

Codificação da variável 'sexo': mulher = 1 e homem = 2.

Fonte: Da autora (2016).

Tabela 4 – Interações entre o SNP rs1042714 no gene *ADRB2* com o consumo de micronutrientes sobre parâmetros antropométricos (modelagem *backward stepwise*)

	R ² ajustado	B	Valor P	beta
Peso (kg)				
	0,232		<0,001	
Constante		49,007		
Sexo		15,458	<0,001	0,471
Sódio (mg R24h)		0,001	0,003	0,120
Fósforo (mg R24h)		-0,003	0,040	-0,085
IMC (kg/m ²)				
	0,053		<0,001	
Constante		22,091		
Sexo		1,519	<0,001	0,156
Cálcio (mg R24h)		-0,001	0,013	-0,111
Sódio (mg R24h)		0,001	<0,001	0,161
Cintura (cm)				
	0,218		<0,001	
Constante		62,554		
ADRB2 rs1042714		5,740	<0,001	0,201
Sexo		10,667	<0,001	0,446
Calciferol (mcg R24h)		-0,053	0,601	-0,021
rs1042714* Calciferol (mcg R24h)		-1,053	0,010	-0,147
RCQ				
	0,409		<0,001	
Constante		0,626		
ADRB2 rs1042714		0,018	0,010	0,087
Sexo		0,108	<0,001	0,637
Gordura (%)				
	0,300		<0,001	
Constante		38,476		
Sexo		-8,369	<0,001	-0,525
Magnésio (mg R24h)		0,001	0,015	0,092
Sódio (mg R24h)		-0,007	<0,001	-0,135

Variáveis que entraram no modelo inicial: ADRB2 rs1042714, Calciferol (mcg R24h), Cálcio (mg R24h), Potássio (mg R24h), Sódio (mg R24h), Magnésio (mg R24h), Fósforo (mg R24h), Energia total (kcal R24h) e 7 termos de interação entre o rs1042714 com o consumo de nutrientes.

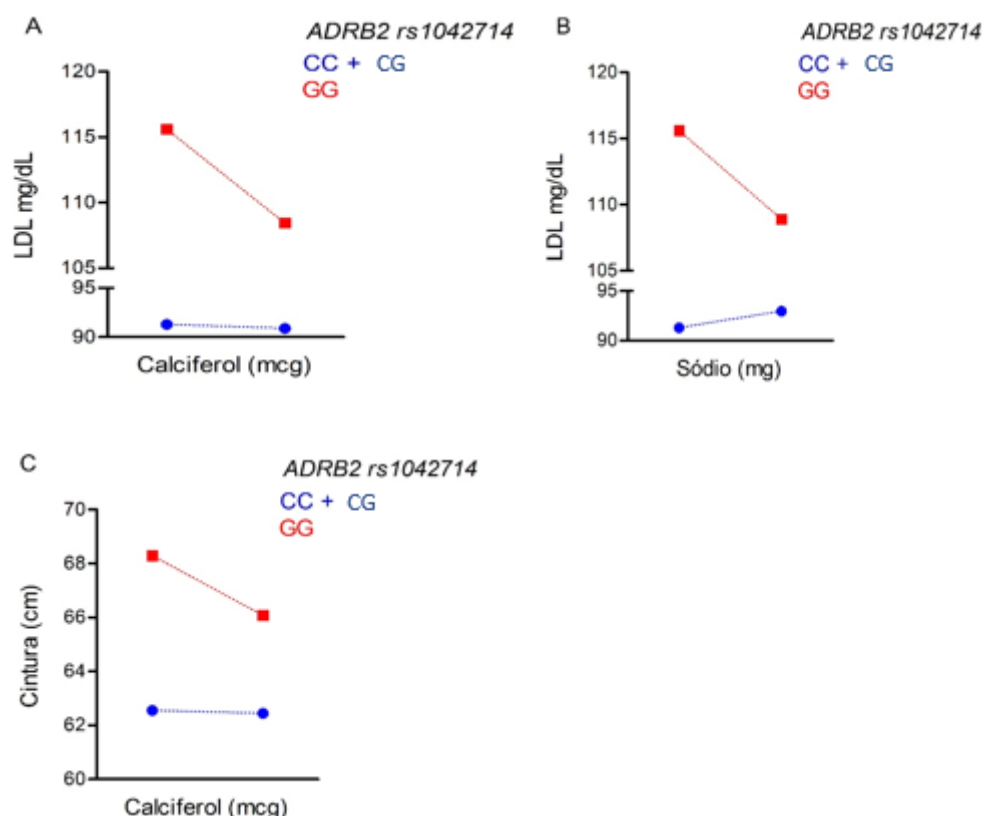
Codificação da variável 'sexo': feminino = 1 e masculino = 2.

Fonte: Da autora (2016).

Os resultados dos testes da interação entre o polimorfismo investigado e o consumo de micronutrientes, descritos nas tabelas anteriores, indicaram que, em indivíduos portadores do genótipo GG, o aumento do consumo de calciferol está associado com uma diminuição nos níveis de colesterol LDL e na medida da circunferência de cintura. Da mesma forma, nesses indivíduos, o aumento do

consumo de sódio está associado com uma diminuição do colesterol LDL. Esses efeitos não foram observados para os indivíduos portadores do alelo C (CC+CG) (GRÁFICO 2).

Gráfico 2 – Interpretação dos termos de interação significativos descritos nas tabelas 3 e 4



Fonte: Da autora (2016).

Os termos de interação foram interpretados a partir da equação geral de regressão $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1x_2$. Depois que a reta de regressão foi estimada para cada genótipo, os x_2 de cada equação de reta foram substituídos pela mediana de consumo de calciferol ou sódio na amostra estudada, com intuito de facilitar a visualização da direção do efeito de cada genótipo.

5 DISCUSSÃO

Sabe-se que a predisposição genética representa uma grande parcela no desenvolvimento da obesidade e, em longo prazo, uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos poderá ajudar no diagnóstico, prevenção, tratamento e na otimização de estratégias de saúde pública. No entanto, sabe-se também que os fatores ambientais, como o consumo alimentar e o estilo de vida, desempenham um papel crítico na obesidade e que os indivíduos podem responder diferentemente a uma mesma prescrição dietética. Diante da complexidade desse quadro, os estudos nutrigenéticos, que objetivam entender as possíveis interações entre os fatores genéticos e o consumo alimentar, apresentam-se com uma ferramenta importante, visto que variações genéticas estão sabidamente envolvidas na variabilidade inter-individual da resposta à dieta.

O objetivo desse estudo foi investigar a possível interação entre o polimorfismo rs1042714, no gene *ADRB2*, com o consumo alimentar em uma amostra de indivíduos adultos. Variações polimórficas no gene *ADRB2* têm sido associadas com fenótipos de obesidade, embora resultados contraditórios também sejam descritos. Nossos resultados não indicaram nenhum efeito principal da variante investigada em parâmetros antropométricos e bioquímicos. Ao analisarmos a interação com o consumo alimentar, no entanto, detectamos uma interação significativa entre o genótipo GG do polimorfismo e o consumo dos micronutrientes calciferol e sódio sobre os níveis de colesterol LDL e sobre a medida de circunferência da cintura. Em indivíduos portadores desse genótipo, um aumento no consumo de calciferol e de sódio parece apresentar efeitos benéficos, visto que está

associado com a diminuição dos níveis de colesterol LDL e da circunferência da cintura, ambos parâmetros associados com desfechos negativos, como o aumento do risco de doenças cardiovasculares. É importante notar que esses efeitos não foram observados aos indivíduos portadores do alelo C do polimorfismo.

A literatura já estabelece alguns achados que associam o consumo de calciferol com diminuição do risco de doenças cardiovasculares, diminuição de LDL, obesidade e com parâmetros de circunferência da cintura menores (PEREIRA-SANTOS et al., 2015; EARTHMAN et al., 2012; KARHAPÄÄ et al., 2010; JORDE et al., 2010). Porém estudos de associações e interações de variantes em genes relacionados ao consumo alimentar são limitados. Não encontramos dados de associação do polimorfismo rs1042714 com os micronutrientes relacionados neste estudo.

Identificamos em nossos resultados, além dos efeitos da interação, uma associação marginal do polimorfismo investigado com o percentual de gordura corporal. Indivíduos homozigotos GG apresentaram valores médios de percentual de gordura corporal mais elevados, quando comparados aos indivíduos homozigotos CC. Essa associação, no entanto, perde a significância na análise de regressão, indicando que, em nosso estudo, o polimorfismo não apresenta efeitos principais nas variáveis investigadas de parâmetros de obesidade. No entanto, não podemos descartar a hipótese de que o nosso tamanho amostral não seja adequado para detectar a influência de genes de pequeno efeito, como o esperado em doenças complexas. Além disso, cabe ressaltar, que os indivíduos incluídos nesse estudo são predominantemente eutróficos. É possível que a variante investigada apresente efeitos mais proeminentes em indivíduos obesos. Um estudo realizado com mulheres na Finlândia demonstrou que as portadoras do genótipo CG e GG apresentam um percentual de gordura corporal maior que as portadoras do genótipo CC (RAUHIO et al., 2013). Outro estudo, realizado na Arábia Saudita, mostrou que os indivíduos homozigotos GG apresentam maior IMC, maior circunferência de cintura e níveis mais elevados de triglicerídeos, em comparação aos homozigotos CC e heterozigotos CG (DAGHESTANI et al., 2010). Resultados semelhantes também foram encontrados no estudo de corte do Podolsky et al. (2007), realizado com crianças afro americanas. Nesse estudo, a amostra do sexo feminino, portadora do alelo G, apresentou maior média de circunferência da cintura do que seus pares

sem o alelo, entretanto, isso não foi observado na amostra masculina (PODOLSKY et al., 2007). Em Lange et al. (2005), os autores identificaram uma associação do polimorfismo com IMC e o tecido adiposo visceral. Já Kunnas et al. (2009) detectaram uma associação, em mulheres, do alelo G com uma maior quantidade de tecido visceral, em comparação às mulheres homozigotas CC. Em controversa, um estudo de intervenção avaliou 78 mulheres espanholas obesas, submetidas a uma dieta hipocalórica por 12 semanas. As portadoras do alelo G apresentam maior redução de peso corporal e de massa magra, quando comparadas às não portadoras (RUIZ et al., 2011). É importante ressaltar que, em nossos resultados, quando analisado o efeito do polimorfismo no percentual de gordura corporal e levado em consideração o sexo dos indivíduos, na análise de regressão, este perde o seu efeito. Diante disso, e do apresentado anteriormente em outros estudos, podemos hipotetizar, também, que os efeitos da variante sejam sexo específico. Infelizmente, em virtude do pequeno número de indivíduos do sexo masculino em nossa amostra, não foi possível realizar a análise separadamente para homens e mulheres.

Na população brasileira, Mattevi, Zembruski e Hutz (2006) avaliaram o impacto de dois polimorfismos no gene *ADR2B*, incluindo a variante investigada no presente estudo (rs1042714), em variáveis de obesidade em uma amostra de 335 indivíduos euro derivados. Os resultados não indicaram nenhum efeito do polimorfismo rs1042714, porém, para a outra variante do gene (rs1042713), detectou-se uma associação com o IMC e a circunferência da cintura. Interessantemente, esses achados foram restritos apenas aos homens, corroborando a hipótese de um possível efeito sexo específico para o gene *ADRB2*. Em contra partida, outro estudo brasileiro que avaliou a associação do polimorfismo rs1042714 com a hipertensão arterial e parâmetros antropométricos, demonstrou uma associação do genótipo CC com o IMC, mas apenas na presença do alelo de risco T de outro polimorfismo no gene (rs1800888) (PEREIRA et al, 2003).

Nossos resultados apresentam algumas limitações: primeiro, o tamanho amostral é relativamente pequeno; segundo, a amostra é composta principalmente por jovens eutróficos, o que pode dificultar a detecção de efeitos sobre parâmetros de obesidade; terceiro, não foram considerados outros polimorfismos no gene. Por fim, deve-se considerar que a obesidade é um fenótipo complexo e espera-se que

muitos fatores ambientais estejam atuando sob a doença. Embora em nosso estudo detectamos uma interação entre a variante genética e o consumo alimentar de micronutrientes, os mecanismos fisiológicos envolvidos ainda precisam ser esclarecidos. É bastante provável que essa interação envolva múltiplas vias, ainda a serem descobertas e caracterizadas.

6 CONCLUSÃO

Nossos achados evidenciam uma interação do polimorfismo rs1042714 do gene *ADR2B* com o consumo de micronutrientes, calciferol e cálcio, sobre os níveis de colesterol LDL e sobre a medida da circunferência da cintura. Embora estudos recentes venham sugerindo a importância do gene *ADRB2* no desenvolvimento da obesidade e outras doenças multifatoriais relacionadas, os resultados ainda conflitantes e mais estudos são necessários para melhor caracterizar os mecanismos envolvidos nesses achados.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL. **Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea**. Projeto diretrizes, 2009.

ATALA, M. M.; CONSOLIM-COLOMBO, F. M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**. v. 14, n. 4, p. 258-64, 2007.

AZEVEDO, E. C. C.; DIAS, F. M. R. S.; DINIZ, A. S.; CABRAL, P. C. Consumo alimentar de risco e proteção para as doenças crônicas não transmissíveis e sua associação com a gordura corporal: um estudo com funcionários da área de saúde de uma universidade pública de Recife (PE). **Ciência e saúde coletiva**. v. 19, n. 5, p. 1613-1622, 2014.

BAHIA, L.; COUTINHO, E. S.; BARUFALDI L. A. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 12, n. 1, p. 440, 2012.

BARBE, Pierre et al. In situ assessment of the role of the β_1 , β_2 -and β_3 -adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. **British journal of pharmacology**, v. 117, n. 5, p. 907-913, 1996.

BARNESS L.A; OPITZ J.M; GILBERT –BARNESS E. obesity: Genetic, molecular, and environmental aspects. **Am J Med Genet**, Part A, v. 143A, p. 3016-3034, 2007.

BARTNESS, T. J.; SONG, C. K. Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. **J Lipid Res**, v. 48, p. 1655-1672, 2007.

BEASON, Tracey S. et al. ADRB2 gene variants, dual-energy x-ray absorptiometry body composition, and hypertension in Tobago men of African descent. **Metabolism**, v. 60, n. 5, p. 698-705, 2011.

BELL, Christopher G.; WALLEY, Andrew J.; FROGUEL, Philippe. The genetics of human obesity. **Nature Reviews Genetics**, v. 6, n. 3, p. 221-234, 2005.

BENOVIC, Jeffrey L. et al. Regulation of adenylyl cyclase-coupled beta-adrenergic receptors. **Annual review of cell biology**, v. 4, n. 1, p. 405-428, 1988.

BOSTROM, P; WU, J; JEDRYCHOWSKI, M. P.; KORDE, A.; YE, L.; LO, J. C., RASBACH, K. A.; BOSTROM, E. A.; CHOI, J. H.; LONG, J. Z. A PGC 1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. **Nature**. n. 481, p. 463- 468, 2012.

BOUVIER, Michel, et al. Two distinct pathways for cAMP-mediated down-regulation of the beta 2-adrenergic receptor. Phosphorylation of the receptor and regulation of its mRNA level. **Journal of Biological Chemistry**, v. 264, n. 28, p. 16786-16792, 1989.

CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Metabolic consequences of the presence or absence of the thermogenic capacity of brown adipose tissue in mice (and probably in humans). **International Journal of obesity**, v. 34, p. 7-16, out. 2010.

CHAVES, V.E.; FRASSON, D.; KAWASHITA, N.H. Several agents and pathways regulate lipolysis in adipocytes. **Biochimie**. v. 93, n. 10, p. 1631–1640, out. 2011.

CLEMENT, K.; VAISSE, C.; LAHLOU, N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**. v. 392, p. 398–401, 1998.

COLLINS, S.; SURWIT, R. S. The beta-adrenergic receptors and the control of adipose tissue metabolism and thermogenesis. **Recent. Prog. Horm.** v. 56, p. 309-328, 2005.

CORBALAN, M. S. et al. β 2-Adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: Effect modification by gender and HDL-cholesterol. **European journal of nutrition**, v. 41, n. 3, p. 114-118, 2002.

CYPESS, A. M.; LEHMAN, S.; WILLIAMS, G.; TAL, I.; RODMAN, D.; GOLDFINE, A. B.; KUO, F. C.; PALMER, E. L.; TSENG, Y. H.; DORIA, A.; KOLODNY, G. M.; KAHN C. R. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. **New England Journal of Medicine**. v. 360, p. 1509-1517, 2009.

DANIELEWICZ, Hanna. What the Genetic Background of Individuals with Asthma and Obesity Can Reveal: Is β 2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Important?. **Pediatric allergy, immunology, and pulmonology**, v. 27, n. 3, p. 104-110, 2014.

DAGHESTANI, Maha H. et al. The Gln27Glu Polymorphism in β 2-Adrenergic receptor gene is linked to hypertriglyceridemia, hyperinsulinemia and hyperleptinemia in Saudis. **Lipids in health and disease**, v. 9, n. 1, p. 1, 2010.

DENG, H.W.; LAI, D.B.; CONWAY, T.; LI, J.; XU, F.H.; DAVIES, K.M.; RECKER, R.R. Characterization of genetic and lifestyle factors determining variation in body mass index, fat mass, percentage of fat mass, and lean mass. **J. Clin. Densitom**, v. 4, p. 353–361, 2001.

DERAM, Sophie; VILLARES, Sandra MF. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 129-138, 2009.

DIETARY REFERENCE INTAKES: applications in dietary planning / Subcommittee on interpretation and uses of dietary reference intakes and the standing committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. Washington, DC: National Academy Press. 2003. Disponível em: <<http://www.nap.edu/catalog/10609.html>>. Acesso em: 30 set. 2015.

EARTHMAN, C.P.; BECKMAN, L.M.; MASODKAR, K.; SIBLEY, S.D. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **Int J Obes (Lond)**, v. 36, p. 387–396, 2012.

FAROOQI, S. et al. Ob gene mutations and human obesity. **Proc Nutr Soc.**, v. 57, p. 471–475, 1998.

FENECH, M.; EL-SOHEMY, A.; CAHILL, L et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. **JNutrigenet Nutrigenomics**. v. 4, n. 2, p. 69-89, 2011.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GENE CARDS. **RXRG gene**: The human gene compendium. EUA, 2014. Disponível em: <<http://www.genecards.org/>> Acesso em: 10 set. 2015.

GJESING, A. P. et al. Studies of the associations between functional β 2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7,808 white subjects. **Diabetologia**, v. 50, n. 3, p. 563-568, 2007.

GORAL, V. et al. Agonist-directed desensitization of the β 2-adrenergic receptor. **PLoS One**, v. 26, n. 6, p. e19282, 2011.

GREEN, Stuart A. et al. Amino-Terminal Polymorphisms of the Human. beta. 2-Adrenergic Receptor Impart Distinct Agonist-Promoted Regulatory Properties. **Biochemistry**, v. 33, n. 32, p. 9414-9419, 1994.

HAP MAP. Pub Med. [S.d.]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs1042714>>. Acesso em: 04 dez. 2015.

HERBERT, Alan et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. **Science**, v. 312, n. 5771, p. 279-283, 2006.

HURSEL, R.; WESTERTERP-PLANTENGA, M.S. Thermogenic ingredients and body weight regulation. **International Journal of obesity**. v. 4, p. 659-669, 2010.

INSEL, P.A. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Adrenergic receptors--evolving concepts and clinical implications. **N Engl J Med**, v.334, p. 580-585, 1996.

JALBA, M.S.; RHOADS, G. G.; DEMISSIE, K. Association of codon 16 and codon 27 β 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with obesity: a meta analysis. **Obesity**, v. 16, p. 2096–2106, 2008.

JIMENEZ, M.; LEGER, B.; CANOLA, K.; LEHER, L.; ARBOIT, P.; SEYDOUX, J.; RUSSEL, A.; GIACOBINO, J.P.; MUZZIN, P.; PREITNER, F. $\beta 1, \beta 2, \beta 3$, Adrenoreceptor knockout mice are obese and cold sensitive but have normal lipolytic responses to fasting. **FEBS Lett.** v. 503, n. 1-3, p. 37-40, 2002.

JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; HUTCHINSON, M.; EMAUS, N.; GRIMNES, G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. **Eur J Clin Nutr.**, v. 64, n. 12, p. 1457- 1464, 2010.

KARHAPÄÄ, P.; PIHLAJAMÄKI, J.; PÖRSTI, I.; KASTARINEN, M.; MUSTONEN, J.; NIEMELÄ, O.; KUUSISTO, J. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. **J Intern Med**, v. 268, p. 604-610, 2010.

KESING, A. P.; ANDERSEN, G.; BURGDORF, K. S.; COL. E. Studies of the associations between functional beta2-adrenergic receptor variants and obesity, hypertension and type 2 diabetes in 7, 808 white subjects. **Diabetologia.** v. 50, n. 3, p. 563-568, 2007.

KRUDE, H. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nat Genet.**, v. 19, p.155-157, 1998.

KUNNAS, Tarja et al. Gln27Glu variant of Beta2-adrenoceptor gene affects male type fat accumulation in women. **Lipids in health and disease**, v. 8, n. 1, p. 43, 2009.

LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 19, 1991.

LANFONTAN, M. Advance in adipose tissue metabolism. **Int J Obes.** v. 32, p. 39-51, 2008.

LANFONTAN, M.; GIRARD, J. Impacto f visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. **Diabetes Metab.** v. 34, p. 317-327, 2008.

LANGE, L.A. et al. Association of adipose tissue deposition and beta-2 adrenergic receptor variants: the IRAS family study. **International journal of obesity**, v. 29, n. 5, p. 449-457, 2005.

LARGE, Valérie et al. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. **Journal of Clinical Investigation**, v. 100, n.12, p. 3005, 1997.

LEE, S.; KIM, C. M.; KIM, H.J.; PARK, H.S. Interactive effects of main genotype, caloric intakes, and smoking status on risk of obesity. **Asia Pac J Clin Nutr.**, v. 20, p. 563–571, 2011.

LEINEWEBER, Kirsten; BRODDE, Otto-Erich. β 2-Adrenoceptor polymorphisms: relation between in vitro and in vivo phenotypes. **Life sciences**, v. 74, n. 23, 2803-2814, 2004.

LI, P.; TIWARI, H.K.; ALLISON, D.B.; CHUNG, W.K; LEIBEL, R.L; YI, N.; LIU, N. Genetic association analysis of 30 genes related to obesity in a European American population. **International Journal Obesity**, v. 38, n. 5, p. 724-729, jul. 2014.

LIDELL, M.E.; ENERBACK, S. Brown adipose tissue a new role in humans. **Nature reviews endocrinology**. v. 6, p. 319-325, jun. 2010.

LIMA, J.J.; FENG H.; DUCKWORTH L.; WANG J.; SYLVESTER J.E.; KISSOON N.; GARG H. Association analysis of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. **Metabolism Clinical and Experimental**. v. 56, p. 757-765, 2007.

LIU, Y.J.; LIU, P.Y.; LONG, J.; LU, Y.; ELZE, L.; RECKER, R.R.; DENG, H.W. Linkage and association analyses of the UCP3 gene with obesity phenotypes in Caucasian families. **Physiol Genomics**, v. 22, p. 197–203, 2005.

MANOLIO, T.A.; BROOKS, L.D.; COLLINS, F.S.A. HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. **J. Clin. Invest.**, v. 118, p. 1590–1605, 2008.

MASSUO, K. Roles of B eta2- and B e ta3-Adrenoceptor Polymorphisms in Hypertension and Metabolic Syndrome. **International journal of hypertension**, 2010.

MASSUO, K.; KATSUYA, T.; KAWAGUCHI, H.; COL, E. Beta2-adrenoceptor polymorphisms relate to obesity through blunted leptin-mediated sympathetic activation. **Am J Hypertens**. v. 19, n. 10, p. 1084-1109, 2006.

MATTEVI, V.S.; ZEMBRZUSKI, V. M.; HUTZ, M. H. Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. **Am J Hum Biol.** v. 18 p. 182-186, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. As Doenças Transmissíveis no Brasil: tendências e desafios novos para o Sistema Único de Saúde. In: _____. **Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.** Brasília: Ministério da Saúde, 2009, p. 281-310.

MOTA, G.R.; ZANESCO, A. Leptina, Ghrelina e exercício físico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2007.

NAKA, I.; HIKAMI, K.; NAKAYAMA, K.; KOGA, M.; NISHIDA, N.; KIMURA, R.; FURUSAWA, T.; NATSUHARA, K.; YAMAUCHI, T.; NAKAZAWA, M.; ATAKA, T.; ISHIDA, T.; INAOKA, T.; IWAMOTO, S.; MATSUMURA, Y.; OHTSUKA, R.; TSUCHIYA, N.; OHASHI, J. A functional SNP upstream of the beta-2 adrenergic receptor gene (ADRB2) is associated with obesity in Oceanic populations. **International Journal of Obesity**, v. 37, p. 1204-1210, 2013.

NAUKKARENEN, J.; RESSANEN, A.; KAPRIO, J.; PIETILAINEN, K.H. Causes and consequences of obesity the contribution of recent twin studies. **International Journal of Obesity**, v. 36, p. 1017-1024, 2012.

PAN-AMERICAN HEALTH ORGANIZATION – PAHO. **Obesity**. 2015. Disponível em: <http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=234&Itemid=40888&lang=pt>. Acesso em: 03 dez. 2015.

PATERNOSTER, L. et al. Genome-wide population-based association study of extremely overweight young adults—the GOYA study. **PLoS ONE**, v. 6, p. 1-9, 2011.

PEREIRA, Alexandre C. et al. β 2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. **Hypertension**, v. 42, n. 4, p. 685-692, 2003.

PEREIRA-SANTOS, M.; COSTA, P.R.; ASSIS, A.M.; SANTOS, C.A.; SANTOS, D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**, v. 16, p. 341–349, 2015.

PHILLIPS, C. M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. **Nutrients**. v. 5, p. 32-57, 2013.

PODOLSKY, R. H. et al. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European-American youth. **International journal of obesity**, v. 31, n. 10, p. 1491-1499, 2007.

PORTAL SAÚDE. **Vigitel**. 2013. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/30/Lancamento-Vigitel-28-04-ok.pdf>>. Acesso em: 30 set. 2015.

RAUHIO A.; UUSI-RASI K.; NIKKARI S.T.; KANNUS P.; SIEVANEN H.; KUNNAS T. Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition and fat distribution in obese women. **Maturitas**, v. 76, p. 165-171, 2013.

REIHSMAUS, E. et al. Mutations in the gene encoding for the β 2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. **American journal of respiratory cell and molecular biology**, v. 8, n. 3, p. 334-339, 1993.

ROMIJN, J. A.; FLIERS, E. Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications. **Curr Opin Clin Nutr Met Care**. 2005.

ROSADO, Eliane Lopes; BRESSAN, Josefina; MARTÍNEZ, Alfredo. Environmental Factors and Beta2-Adrenergic Receptor Polymorphism: Influence on the Energy Expenditure and Nutritional Status of Obese Women. **Lipids**, v. 50, n. 5, p. 459-467, 2015.

ROVARIS, D. L.; MOTA, N.R.; CALLEGARI-JACQUES, S.M.; BAU, C.H. Approaching “phantom heritability” in psychiatry by hypothesis-driven gene–gene interactions. **Frontiers in human neuroscience**, v. 7, 2013.

RUDKOWSKA, I. E; PERUSSE, L. A gestão de peso Individualizado: O que pode ser aprendido a partir de nutrigenômica e nutrigenética? **Progr Mol Biol Translational Sci**. v. 108, p. 347-382, 2012.

RUIZ, J. R.; LARRARTE, E.; MARGARETO, J.; ARES, R. And Labayen I. Role of beta(2)-adrenergic receptor polymorphisms on body weight and body composition response to energy restriction in obese women: Preliminary results. **Obesity**. v. 19, p. 212-215, 2011.

SALIBA, L.F.; REIS, R.S.; BROWNSON, R.C.; HINO, A.A.; TURECK, L.V.; VALKO, Cheryl; SOUZA, R. L. R.; FURTADO-ALLE, L. Obesity related gene ADRB2, ADRB3 and GHRL polymorphisms and the response to a weight loss diet intervention in adult women. **Genetics and Molecular Biology**. 2014.

SANDHOLT C.H; HANSEN T.; PEDERSEN O. Beyond the fourth wave of genome-wide obesity association studies. **Nutrition and Diabetes**. v. 37, p. 2-37, 2012.

SCUTERI, A.; SANNA, S.; CHEN, W.M.; UDA, M.; ALBAI, G.; STRAIT, J.; NAJJAR, S.; NAGARAJA, R.; ORRU, M.; USALA, G. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS Genet.**, v3, p. 1200-1210, 2007.

SMITH, C. E.; ORDOVÁS, J. M. Fatty acid interactions with genetic polymorphisms for cardiovascular disease. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**. v. 13, n. 2, p. 139, 2010.

SORENSEN, T.; HOLST, C.; STUNKARD, A.J. Adoption study of environmental modifications of the genetic influences on obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord**. v. 22, p. 73–81, 1998.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTINEZ, J.A.; Interação entre genee nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

STUNKARD, A.J.; FOCH, T.T.; HRUBEC, Z. A twin study of human obesity. **JAMA**, v. 256, p. 51–54, 1986.

STUNKARD, A.J.; HARRIS, J.R.; PEDERSEN, N.L.; MCCLEARN, G.E. The body-mass index of twins who have been reared apart. **N Engl J Med.**, v. 322, n. 21, p. 483-7, mai. 1990.

SUSAN, R.; HECKBERT, Lucia A.; HINDORFF, Karen L.; EDWARDS, Bruce M.; PSATY, Thomas Lumley; SISCOVICK, David S.; ZHONGHUA, Tang, J.; PETER, Durda; RICHARD, A. Kronmal and Russell P. Tracy. B2 Adrenergic Receptor Polymorphisms and Risk of incident cardiovascular Events in the Elderly. **American Heart Association**. 2014.

SYMONDS, M. E.; SEBERT, S.; BUDGE, H. The obesity epidemic: from the environment to epigenetics – not simply a response to dietary manipulation in a thermoneutral environment. **Front Genet.**, v. 31, n. 2, p. 24, 2011.

TAN, Li-Jun et al. **Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries**. 2014.

THORLEIFSSON, G. et al. Genome – wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. **Nat Genetic**. v. 41, p.18-24, 2009.

TREMBLAY, A.; ROYER, M.M.; CHAPUT, J.P.; DOUCET, É. Adaptive thermogenesis can make a difference in the ability of obese individuals to lose body weight. **International Journal of Obesity**. v. 37, p. 759-764, jun. 2013.

TROMSEN, M.; DAHL, M.; TYBJAERG-HANSEN, A.; NORDESTGAARD, B.G. Beta-2 adrenergic receptor Thr16Ile polymorphism, blood pressure and ischaemic heart disease in 66 750 individuals. **Journal of internal medicine**, v. 271, n. 3, p. 305-314, mar. 2012.

VAISSE, C. et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nat Genet**. v. 20, p.113–114, 1998.

VUCENIK, I.; JOSEPH, P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2012.

WANG, J. et al. Determination of human beta(2)-adrenoceptor haplotypes by denaturation selective amplification and subtractive genotyping. **Am J Pharmacogenomics**, v. 1, p. 315–322, 2001.

WANG, K.; LI, W.D.; ZHANG, C.K.; WANG, Z.; GLESSNER, J.T.; GRANT, S.F.; ZHAO, H.; HAKONARSON, H.; PRICE, R.A. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. **PLoS ONE**, v. 6, p. 1-6, 2011.

WHO. World Health Organization. **Diabetes Mellitus Report of a WHO Consultation**. Geneva: World Health Organization, 2013.

_____. **Global status report on non communicable diseases 2010**. Geneva: World Health Organization, 2011.

_____. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2012.

_____. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization, 1998.

_____. **Preventing and managing the global epidemic of obesity.** Report of the World Health Organization Consultation of Obesity. Geneva: World Health Organization, 1997.

_____. **Preventing chronic diseases a vital investments.** Geneva: World Health Organization, 2005. (volume 1).

_____. **World Health Organization**, 2014. Disponível em: <<http://www.who.int>>. Acesso em: 30 dez. 2015.

WU, H.M.; BAI, H.; FAN, P.; LIU, R.; LIU, Y.; LIU, B.W. Polymorphism in beta 2 adrenergic receptor gene in chinese population with obesity. **Sichuan Da Xue**. v. 40, n. 6, p.1056-1061, nov. 2009.

YEO, G.S. et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nat Genet**. v. 20, p. 111–112, 1998.

ZANG, H.; WU, J.; YU, L.; Association of Gln27Glu and Arg16Gly Polymorphisms in Beta-2Adrenergic Receptor Gene With Obesity Susceptibility: A Meta-Analysis. **Plos One**. v. 9, Jun. 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa chamada “Aspectos nutrigenéticos de parâmetros bioquímicos e antropométricos: implicações para saúde humana”, que está sendo desenvolvida por um grupo de professores e alunos do Centro Universitário UNIVATES com o objetivo de investigar a interação entre a alimentação e polimorfismos genéticos, ou seja, verificar se as variações genéticas podem influenciar na maneira como o seu metabolismo responde à alimentação. Como parte da sua consulta no Ambulatório de Nutrição você responderá um questionário sobre seus hábitos de vida e alimentares, e também descreverá tudo o que você comeu nas últimas 24 horas. Você também irá realizar a verificação da Pressão Arterial e Avaliação Antropométrica (verificação de peso, altura, dobras cutâneas), sendo todos os procedimentos realizados por profissionais capacitados e registrados pelo pesquisador. Em uma segunda data, a ser combinada entre você e o pesquisador, será realizada a coleta de sangue e exame de Bioimpedância, que deverão ocorrer no turno da manhã com o participante em jejum. O aparelho de Bioimpedância determina a quantidade e o percentual de massa magra e massa gorda em seu corpo. Durante o teste você deverá ficar em repouso e deitado em uma maca. Serão colocados quatro eletrodos na superfície da sua pele, sendo dois em sua mão direita e dois em seu pé direito. O teste leva menos de 1 minuto para ser finalizado, e você não deverá sentir desconforto ou dor durante o procedimento. A coleta de sangue será realizada por um profissional treinado e serão coletados 10 ml de sangue de uma veia do braço, e você poderá sentir um desconforto da picada durante a coleta. Através desta coleta serão verificados valores de colesterol total, HDL, glicose, triglicerídeos e extração de DNA para análise genética. O material biológico será devidamente armazenado por 5 anos após o término do projeto, de acordo com as exigências legais. Caso você necessite de uma dieta para perda de peso, será feita uma nova Avaliação Antropométrica, exame de Bioimpedância e coleta de sangue no prazo de dois meses que será agendada e realizada com o mesmo procedimento da primeira coleta, com a única diferença de ser coletados apenas 5 ml de sangue nesta segunda parte. Os benefícios deste estudo poderão ser obtidos apenas em longo prazo e voltados para a população, não havendo benefício direto para o participante, apenas os resultados dos exames laboratoriais e

de Bioimpedância. Os seus dados pessoais serão sempre tratados confidencialmente e a sua identidade será preservada. Os resultados deste estudo serão publicados com fins científicos, mas não haverá identificação pessoal ou publicação do seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, você pode retirar o seu consentimento e desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem que isso traga qualquer prejuízo para você no trabalho ou ensino. A sua possibilidade de desistência ou não-participação na pesquisa, não mudará em nada o seu atendimento no Ambulatório de Nutrição ou em qualquer outro serviço prestado. Este projeto está inteiramente de acordo com as normas vigentes na Resolução CNS196/96. Esta pesquisa não implicará em nenhum gasto para o participante, bem como não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação. A responsável por esta pesquisa é a Professora Dra. Verônica Contini, que poderá ser contatada para qualquer esclarecimento pelos telefones (051) 37147000, Ramal 5534, e (051) 81583210. O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVATES, que aprovou a execução deste projeto, também poderá ser contatado pelo telefone: (51) 3714-7000 Ramal 5339. Este termo será assinado em duas vias, sendo que uma delas ficará com você e a outra será arquivada pelos pesquisadores durante o período de 5 anos e após serão incinerados. Declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa e que fui devidamente informado(a), de uma forma clara e detalhada, tendo a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas livre de qualquer tipo de constrangimento.

Data: __/__/____

Nome do participante da pesquisa

Assinatura do participante da pesquisa

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador que aplica o questionário

APÊNDICE B – Anamnese Nutricional

AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO
ANAMNESE ALIMENTAR

Nome: _____

Vínculo com a UNIVATES: () Aluno () Funcionário () Professor

DN: _____/_____/_____

Idade: _____

Data: _____/_____/_____

Objetivo: _____

Renda familiar mensal (em reais): _____

Quantas pessoas moram na casa (vivem desta renda): _____

Gasto familiar mensal com alimentação (em reais): _____ () Não sei

Nível escolaridade:

() ensino fundamental (1 grau) incompleto, até que série fez: _____

() ensino fundamental (1 grau) completo

() ensino médio (2 grau) completo

() graduação (3 grau) completo

() pós graduação (abre: mestrado, doutorado, especialização)

() estudante graduação

() estudante pós graduação

Hábitos de vida:

Trabalha? () sim () não, Se sim: _____ horas/dia

Função: _____

Como você classifica o nível de stress do seu trabalho, de 0 a 10: _____

Posição: () sentado () em pé () sentado/em pé

Pratica atividade física? () sim () não, Se sim:

Atividade física que pratica: _____

Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.

Segunda Atividade física que pratica: _____

Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.

Terceira Atividade física que pratica: _____

Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.

Outros: _____

Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.

Fumante: () sim _____ cigarros/dia () não () ex-tabagista

Alguém fumante em sua casa? () Sim, Quantas (além de você) _____ () Não

Ingere álcool: () sim () não () às vezes

Tipo de bebida:

() vinho, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia

() cerveja, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia

() destilado, Qual: _____ Frequência de ingestão: _____ x semana

Quantidade ingerida: _____ ml/dia

Horas de sono: _____ hs/dia

Hábitos Alimentares:

Líquidos que ingere: () água, Quantidade: _____ ml/dia

() chá, Quantidade: _____ ml/dia

() chimarrão, Quantidade: _____ ml/dia

() refrigerantes, Quantidade: _____ ml/dia

() suco, Quantidade: _____ ml/dia ()

Outro _____ Quantidade: _____ ml/dia
 Quantidade de líquido total do dia: _____ litros
 Utiliza para adoçar: () açúcar () adoçante, Qual adoçante: _____ Qtde em gotas: _____
 Consome leite: () sim () não -Quantos copos/dia: _____
 Tipo de leite: () integral () semi-desnatado () desnatado
 Frequência que ingere doces: _____
 Tipos de doce que consome e quantidade: _____
 Consumo de frituras: () 1 x semana () 2 x semana () 3 x semana () mais de 4 x semana () não consome
 Ingera carnes: () sim () não
 Tipo de carne consumida:
 () gado, Frequência: _____ x semana
 () porco, Frequência: _____ x semana
 () peixe, Frequência: _____ x semana
 () ave, Frequência: _____ x semana
 Como geralmente essa carne é preparada? _____
 () Mal passada () Bem passada
 Belisca: () sim () não Tipo de alimento: _____
 Motivo da belisca: _____
 Utiliza sal adicional na comida: () sim () não Quais preparações/dia: _____
 Utiliza condimentos: () sim () não
 () Caldos de carnes, Frequência/Quantidade: _____
 () Catchup, Frequência/Quantidade: _____
 () Mostarda, Frequência/Quantidade: _____
 () Maionese, Frequência/Quantidade: _____
 () Pimenta, Frequência/Quantidade: _____
 Você tem o hábito de tomar café da manhã: () sim () não

Local que costuma fazer as refeições:
 Desjejum: _____ Almoço: _____
 Jantar: _____ Lanches: _____
 Preferências alimentares (quais): _____
 Aversões alimentares (quais): _____
 Alergias alimentares (quais): _____
 Alergias medicamentosas (quais): _____
 Intolerâncias alimentares (quais): _____
 Já fez dieta? () sim () não, Quais? _____
 Teve orientação: () sim () não -Se sim, quem orientou? _____
 Resultado da dieta: _____
 Utiliza suplementos alimentares () sim () não -Qual: _____

História Clínica:

DM: () sim () não Qual: _____
 HAS: () sim () não Pressão arterial: _____
 Cardiopatias: () sim () não Qual: _____
 Colesterol elevado: () sim () não
 Triglicerídeos elevados: () sim () não
 TGI: () gastrite () úlcera () RGE () intestinais _____
 Intestino: () regular () preso Frequência de evacuação: _____ x semana
 Câncer: () sim () não Qual: _____
 Obesidade: () sim () não
 Medicamentos que utiliza: _____

