

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

**RELAÇÃO ENTRE DIETA E POLIMORFISMOS DOS GENES *IL6R* E
IL6 SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS DO METABOLISMO**

Rafaela Mundstock de Azevedo Bastian

Lajeado, novembro de 2013

Rafaela Mundstock de Azevedo Bastian

**RELAÇÃO ENTRE DIETA E POLIMORFISMOS DOS GENES *IL6R* E
IL6 SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS DO METABOLISMO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, do Centro Universitário Univates, como parte da exigência para obtenção do grau de mestre em Biotecnologia, na linha de pesquisa Aspectos Moleculares em Processos Fisiopatológicos

Orientadora: Prof^a Dr^a Júlia Pasqualini
Genro

Coorientadora: Prof^a Dr^a Simone Morelo
Dal Bosco

Lajeado, novembro de 2013

ERRATA

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
Capa	4	Relação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre marcadores biológicos do metabolismo	Interação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos
1	2	Relação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre marcadores biológicos do metabolismo	Interação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos
5	1	Relação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre marcadores biológicos do metabolismo	Interação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos
13	1	Relação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre marcadores biológicos do metabolismo	Interação entre dieta e polimorfismos dos genes <i>IL6R</i> e <i>IL6</i> sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos

Dedico este trabalho

Aos meus pais e ao meu marido, por sempre me fazer acreditar que é possível alcançar mesmo os objetivos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Com carinho agradeço aos professores que nos acompanharam durante essa jornada, Prof^ª Dra. Júlia Pasqualini Genro, Prof^ª Dra Simone Morelo Dal Bosco, Prof^ª Dra. Verônica Contini.

Agradeço aos professores do PPGBiotec. Prof^ª Dra Cláucia Fernanda Volken de Souza obrigada e parabéns por tornar o mestrado em Biotecnologia uma realidade.

Agradeço a todos que sempre estiveram ao meu lado, em especial minha colega de mestrado Crislene.

Em busca de inspiração encontrei as palavras de Martha Medeiros, em “Obrigado por insistir”:

Até o mais seguro dos homens e a mais confiante das mulheres já passaram por um momento de hesitação, por dúvidas enormes e dúvidas mirins, que talvez nem merecessem ser chamadas de dúvidas, de tão pequenas. ... Em tempos em que quase ninguém se olha nos olhos, em que a maioria das pessoas pouco se interessa pelo que não lhe diz respeito, só mesmo agradecendo àqueles que percebem nossas descrenças, indecisões, suspeitas, tudo o que nos paralisa, e gastam um pouco da sua energia conosco, insistindo.

RELAÇÃO ENTRE DIETA E POLIMORFISMOS DOS GENES *IL6R* E *IL6* SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS DO METABOLISMO

Introdução: A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial que pode se desenvolver a partir de fatores comportamentais, metabólicos, psicológicos, e genéticos. A nutrigenética estuda os efeitos da variação genética na interação dieta-doença, o que inclui a identificação e caracterização dos genes relacionados ou até mesmo responsáveis pelas diferentes respostas aos nutrientes. **Objetivo:** Investigar a relação entre a dieta e os polimorfismos rs2228145 do gene *IL6R* e rs2069845 do gene *IL6* sobre marcadores biológicos do metabolismo (parâmetros bioquímicos e antropométricos, através da técnica da PCR-Real Time. **Metodologia:** A amostra foi composta por indivíduos provenientes do Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário Univates. O consumo alimentar foi avaliado através do recordatório 24 horas pelo *software* Dietwin 2008. A análise da composição corporal foi realizada através da avaliação antropométrica e do exame de bioimpedância. Foram dosados os parâmetros bioquímicos de glicemia, colesterol total, HDL e triglicerídeos, e calculada a fração LDL. As interações dos polimorfismos rs2228145 e rs2069845 entre o consumo de macro e micronutrientes para os desfechos dos parâmetros bioquímicos e antropométricos foram analisadas através do procedimento *backward stepwise* pelo *software* SPSS 19.0. **Resultados:** A amostra foi composta por um total de 344 indivíduos, dos quais 77% eram do gênero feminino e 23% do gênero masculino, com idade média de 25,8 anos ($\pm 6,9$). Observaram-se associações entre dieta e o polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* para os desfechos de glicemia, HDL, IMC e circunferência da cintura. Já o polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* mostrou associação entre dieta para o desfecho de circunferência da cintura. **Conclusão:** Após a análise do consumo de macro e micronutrientes, dos parâmetros bioquímicos e antropométricos, juntamente com a análise molecular da amostra pode-se observar diversos efeitos e associações entre esses fatores e os polimorfismos. Essas associações dos polimorfismos com a dieta nos remete ao fato de que cada indivíduo é único e pode apresentar respostas dietéticas diferentes de acordo com seu genótipo.

Palavras-chave: gene *IL6*, gene *IL6R*, polimorfismo genético, dieta, obesidade.

INTERACTION BETWEEN DIET AND POLYMORPHISMS OF THE GENES *IL6R* AND *IL6* ON BIOCHEMICAL AND ANTHROPOMETRIC PARAMETERS

Introduction: Obesity is a chronic disease of multifactorial origin that can develop from behavioral, metabolic, psychological, and genetic factors. Nutrigenetic study the effects of genetic variation in diet-disease interaction, which includes the identification and characterization of the genes related or even responsible for the different responses to nutrients. **Objective:** To investigate the relationship between diet and the polymorphisms rs2228145 of the gene *IL6R* and rs2069845 of the gene *IL6* on biochemical and anthropometric parameters, through the technique of Real - Time PCR. **Methods:** The sample consisted of individuals from the nutrition clinic of the University Center Univates. Dietary intake was assessed by the 24-hour recall by software Dietwin 2008. The body composition analysis was performed using anthropometric and bioimpedance exams. The biochemical parameters measured were blood glucose, total cholesterol, HDL and triglycerides and LDL calculated. The interactions of polymorphisms rs2228145 and rs2069845 between the consumption of macro and micronutrients for the outcomes of anthropometric and biochemical parameters were analyzed by backward stepwise procedure by SPSS 19.0 software. **Results:** The sample comprised a total of 344 individuals, of whom 77% were female and 23% male, with mean age of 25.8 years (\pm 6.9). Associations were observed between diet and the polymorphism rs2228145 of *IL6R* gene for glucose, HDL, BMI and waist circumference outcomes. The polymorphism rs2069845 of the *IL6* gene showed an association between diet for the outcome of waist circumference. **Conclusion:** After analyzing the consumption of macro and micronutrients, biochemical and anthropometric parameters, together with the molecular analysis of the sample different effects and associations between these factors and polymorphisms can be observed. These associations relates to the fact that each individual is unique and may have different dietary responses according to their genotype

Keywords: gene *IL6*, gene *IL6R*, polymorphism, diet, obesity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1 – Obesidade e inflamação.....	22
Figura 2 – Papel da AMPK na inflamação.....	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação internacional de peso para adultos segundo IMC.....	19
Tabela 2 - Comparação entre características do estilo de vida (dieta e atividade física) entre o Homem Pré-Histórico e o Contemporâneo.....	26
Tabela 3 - Estudos dos polimorfismos rs2228145 do gene <i>IL6R</i> e rs2069845 do gene <i>IL6</i> com fenótipos relacionados a obesidade	32
Tabela 4 - Valores referenciais do perfil lipídico para adultos maiores de 20 anos ..	34
Tabela 5 - Características clínicas e laboratoriais da amostra.....	39
Tabela 6 - Frequências alélicas e genóticas da amostra.....	39
Tabela 7 - Consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes de acordo com os genótipos dos rs2228145 (<i>IL6R</i>) e rs2069845 (<i>IL6</i>).....	40
Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos e parâmetros antropométricos de acordo com os genótipos dos rs2228145 (<i>IL6R</i>) e rs2069845 (<i>IL6</i>).....	41
Tabela 9 – Interações rs2228145_ <i>IL6R</i> *macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico	42
Tabela 10 – Interações rs2228145_ <i>IL6R</i> *macronutriente sobre parâmetros antropométricos	43
Tabela 11 – Interações rs2228145_ <i>IL6R</i> *micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico.....	44
Tabela 12 – Interações rs2228145_ <i>IL6R</i> *micronutriente sobre parâmetros antropométricos	44
Tabela 13 – Interações rs2069845_ <i>IL6</i> *macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico	45
Tabela 14 – Interações rs2069845_ <i>IL6</i> *macronutriente sobre parâmetros antropométricos.....	46
Tabela 15 – Interações rs2069845_ <i>IL6</i> *micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico.....	46
Tabela 16 – Interações rs2069845_ <i>IL6</i> *macronutriente sobre parâmetros antropométricos.....	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
DCV	Doenças cardiovasculares
SM	Síndrome metabólica
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
IL6	Interleucina-6
PAI-1	Inibidor de plasminogênio ativado-1
PCR	Proteína C reativa
IMC	Índice de massa corporal
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
GLUT4	Proteína transportadora de glicose 4
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
TG	Triglicerídeos
CT	Colesterol total
OMS	Organização mundial da saúde
RCQ	Relação cintura-quadril
CC	Circunferência da cintura

DC	Dobras cutâneas
AMPK	Proteína quinase ativada por AMP
AMP	Adenosida monofosfato
ATP	Adenosida trifosfato
NPY	Neuropeptídeo Y
AGRP	Peptídeo agouti-relacionado
ATM	Macrófagos do tecido adiposo
IL-12	Interleucina-12
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IRS-1	Substrato do receptor de insulina-1
IL-18	Interleucina-18
LEP	Leptina
LEPR	Receptor de leptina
POMC	Pro-opiomelanocortina
GWAS	<i>Genome-wide association studies</i>
SNP	Polimorfismo de base única
LTA	Linfotoxina- α

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 Tema.....	15
1.2 Problema.....	15
1.3 Objetivos.....	15
1.3.1 Objetivo geral.....	15
1.3.2 Objetivos específicos	15
1.4 Justificativa	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Obesidade.....	16
2.1.1 Classificação de sobrepeso e obesidade	18
2.2 Obesidade e Inflamação.....	21
2.3 Interleucina-6.....	24
2.4 Obesidade e genética.....	26
2.4.1 Interação gene-dieta.....	26
2.4.2 Influência genética	27
2.5 Gene <i>IL6R</i>	30
2.6 Gene <i>IL6</i>	30
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	33
3.1 Coleta de sangue	34
3.2 Avaliações Bioquímicas	34
3.3 Avaliação Antropométrica	34
3. 4 Análise do consumo alimentar	36

3.5 Extração do DNA	36
3.6 Análise Molecular	36
3.7 Análise Estatística	36
4 RESULTADOS.....	37
5 DISCUSSAO	46
6 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXOS	60

RELAÇÃO ENTRE DIETA E POLIMORFISMOS DOS GENES *IL6R* E *IL6* SOBRE MARCADORES BIOLÓGICOS DO METABOLISMO

1 INTRODUÇÃO

Muitas doenças crônicas como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM) têm sua patogênese relacionada a fatores ambientais e genéticos (AFMAN & MULLER, 2006).

Entre os fatores ambientais destaca-se a dieta, a qual pode contribuir tanto para a incidência e a gravidade dessas doenças crônicas como para a prevenção e tratamento (GILLIES, 2003). O fenótipo do indivíduo representa uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais durante a vida. A nutrição é um fator ambiental chave na patogênese e progressão das condições metabólicas poligênicas relacionadas com a dieta.

O conceito de interação entre gene e nutriente descreve a modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético. A exploração das interações entre as variações genéticas e dieta estão fornecendo provas para apoiar a idéia de que recomendações nutricionais mais individualizadas são necessárias para lidar com a interação de fatores dietéticos e variações genéticas no risco de desenvolvimento de doenças crônicas (ORDOVAS & MOOSER, 2004).

A genética, o sedentarismo, o tabagismo, o ganho ponderal progressivo e uma dieta rica em carboidratos refinados, gorduras saturadas e pobre em fibras

alimentares contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica, obesidade, e doenças cardiovasculares (PITSAVOS et al., 2003).

A obesidade é caracterizada como uma doença crônica de origem multifatorial e pode ser definida como um aumento no acúmulo de gordura corporal. Estudos demonstraram que o tecido adiposo branco tem, além do papel de estoque de energia, funciona como produtor de certas substâncias bioativas, como as adipocinas (FERNANDEZ-SANCHES et al., 2011).

Quando os depósitos de gordura corporal estão aumentados, a expressão das adipocinas se mostra elevada, proporcional ao maior volume das células adiposas. As adipocinas estão relacionadas direta ou indiretamente, em processos inflamatórios que contribuem na aterosclerose, hipertensão arterial, resistência insulínica, diabetes tipo 2 e dislipidemias (SAVAGE et al., 2001).

Elas representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (HSUEH & LAW, 2003). Dentre as citocinas inflamatórias, destacam-se o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL6), o inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1), a proteína-C reativa (PCR), a resistina, a proteína estimulante de acilação (ASP) e os fatores envolvidos no sistema renina angiotensina (SAVAGE et al., 2001; REXRODE et al., 2003).

A IL6 é uma citocina com importantes funções tanto na imunorregulação quanto em eventos não-imunes em uma variedade de tipos celulares e tecidos fora do sistema imune (ISHIHARA, 2002). Tem efeito pró-inflamatório em respostas agudas e ação no metabolismo de carboidratos e lipídios. É secretada por vários tipos de células, incluindo leucócitos e células endoteliais, tecido muscular e adiposo (STEEMBURGO et al., 2009).

Estudos demonstraram a influência de uma variedade de polimorfismos em genes de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 (IL6) no risco de obesidade central, diabetes e síndrome metabólica (HAMID et al., 2005; HUTH et al., 2006).

O gene *IL6*, responsável pela codificação da citocina IL6, está envolvido na susceptibilidade ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doenças

inflamatórias. Além disso, o gene que codifica o receptor da interleucina-6, o *IL6R*, está localizado em uma região onde vários estudos familiares em diferentes populações e etnias relataram ligação com diabetes tipo 2 e com obesidade (WANG et al., 2003; AKIRA et al., 2003).

1.1 Tema

Interação entre dieta e polimorfismos rs2228145 do gene *IL6R* e rs2069845 do gene *IL6* sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos.

1.2 Problema

A interação entre fatores da dieta e polimorfismos rs2228145 no gene *IL6R* e rs2069845 no gene *IL6* influencia os parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Verificar a influência da interação de fatores da dieta e polimorfismos do gene *IL6R* e *IL6* relacionados aos parâmetros bioquímicos e antropométricos dos indivíduos atendidos no Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário UNIVATES.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs2228145 e rs2069845 dos genes *IL6R* e *IL6* respectivamente;
- Verificar se os polimorfismos genéticos estudados estão associados com o consumo de macro e micronutrientes;

- Verificar se os polimorfismos estudados estão associados como o perfil antropométrico e bioquímico;
- Verificar se a interação entre estes polimorfismos e a dieta influencia nos parâmetros antropométricos e bioquímicos.

1.4 Justificativa

As doenças que alcançam proporções epidêmicas no mundo ocidental, como o câncer, a obesidade, a diabetes e as doenças cardiovasculares, são doenças multifatoriais, cuja etiologia está relacionada tanto a fatores ambientais quanto genéticos (MUTCH et al., 2005). A obesidade atinge hoje mais de 1,5 bilhões de pessoas no mundo e é um fenótipo chave no desenvolvimento de outras complicações metabólicas. Considerando o papel substancial da genética na predisposição a obesidade e dos fatores ambientais, em especial a dieta, o entendimento da interação entre gene e dieta torna-se importante para o que condutas de prevenção ou tratamento possam ser tomadas (VAN OMMEN, 2004).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos (REPETTO et al., 2003). Representa uma das condições endócrino-metabólicas mais significantes para a saúde pública. É o ponto inicial para o desenvolvimento de comorbidades, como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 (resistência insulínica), dislipidemias, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (WHO, 2003; ARANCETA et al., 2007; HURT et al., 2010; DORRESTEIJN et al., 2010; TESAURO et al., 2011; GUARNIERI et al., 2010).

A prevalência da obesidade no mundo quase dobrou desde 1980, tornando-se potencialmente uma das mais importantes doenças que afetam a saúde global no século 21 (O'BRIEN, 2010). No Brasil o Ministério da Saúde verificou que 42,7% da população estava acima do peso no ano de 2006. Já em 2012 essa porcentagem de indivíduos com sobrepeso passou para 51%, e os indivíduos obesos representavam 17% da população (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Calcula-se que em 2015 a população mundial terá aproximadamente 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e 700 milhões com obesidade (WHO, 2009).

O aumento das doenças relacionadas com a obesidade tem gerado preocupações quanto a expectativa de vida. A obesidade tem mostrado um efeito substancialmente negativo à longevidade, reduzindo a expectativa de vida de obesos severos em 5 a 20 anos (FONTAINE & BAROFSKY, 2001).

A obesidade tem grande influência na redução da sensibilidade à insulina, a qual reduz em até 40% quando o indivíduo apresenta massa corporal 35% a 40% acima da ideal (DESOUZA et al., 2001). Santos et al. (2003) verificaram que apenas 8% dos 49 diabéticos estudados possuíam Índice de Massa Corporal (IMC) de acordo com os padrões de normalidade. O excesso de gordura corporal leva ao acúmulo de lipídeos nos tecidos, notavelmente no tecido adiposo, músculos, fígado e células β pancreáticas, o que parece induzir as alterações bioquímicas ocorridas na síndrome metabólica (GRUNDY, 2003).

A resistência insulínica ocorre quando uma concentração normal desse hormônio produz uma menor resposta biológica nos tecidos periféricos, como músculo, fígado e tecido adiposo (WALLACE & MATHEWS, 2002). A ativação do receptor de insulina resulta na translocação da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) do citosol para a membrana celular, o que permite a entrada de glicose na célula. A resistência insulínica pode ser causada por diversos fatores: defeitos na secreção e/ou ação da insulina por menor número de receptores ou menor afinidade desses, redução na quantidade de GLUT4 ou na translocação de GLUT4 para a membrana, sendo este último considerado como o fator mais importante (ADA, 2004).

Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença. Estudos também já demonstraram que a obesidade, em especial a obesidade abdominal, está mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independentemente da gordura corporal total (JEFFREYS et al., 2003; PISCHON et al., 2008).

Além da resistência a insulina outras alterações metabólicas podem surgir devido ao sobrepeso e obesidade, como as dislipidemias. A dislipidemia pode ser caracterizada por três anormalidades lipídicas: hipertrigliceridemia, baixas concentrações plasmáticas de HDL-c e partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pequenas e densas. A sua etiologia está relacionada à resistência insulínica, na qual, em virtude do menor metabolismo de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c), decorrente da hiperinsulinemia, a concentração plasmática de triglicerídeos encontra-se aumentada, enquanto a de HDL-c está diminuída (GRUNDY et al., 2004).

A hipertrigliceridemia é também causada pela maior síntese de apolipoproteína C-III, que interfere na ação da lipoproteína lipase, responsável pela hidrólise dos triglicerídeos da partícula de VLDL-c. Além disso, a apolipoproteína C-III interfere na captação de remanescentes de VLDL-c pelos receptores de LDL-c nas células hepáticas. Tais mecanismos levam ao acúmulo de triglicerídeos na corrente sanguínea. A concentração de LDL-c na resistência insulínica é discretamente aumentada ou normal, porém a eletroforese revela a presença de partículas pequenas e densas. A resistência insulínica provoca maior oxidação dessas, pois as lipoproteínas glicosiladas são mais suscetíveis à oxidação, aumentando a aterogenicidade (DESOUZA et al., 2001; GRUNDY et al., 2004).

2.1.1 Classificação de sobrepeso e obesidade

A antropometria é uma ciência baseada na mensuração sistemática e na análise quantitativa das dimensões corporais, com o intuito de conhecer o padrão de gordura corporal e não somente o grau de obesidade. A gordura corporal se

relaciona diretamente com o prognóstico de risco de saúde (HEYWARD & STOLARCZYK, 2000).

O índice de Massa Corporal (IMC) é o indicador epidemiológico para o diagnóstico do sobrepeso e da obesidade. Os pontos de corte para adultos são identificados com base na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade (WHO, 2000).

Adultos com IMC igual ou superior a 25kg/m² devem ser classificados como com sobrepeso, e indivíduos com IMC igual ou superior a 30kg/m² devem ser classificados como obesos (TABELA 1) (WHO, 1998).

Tabela 1 – Classificação internacional de peso para adultos segundo IMC

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 18,50
Magreza severa	< 16,00
Magreza moderada	16,00 – 16,99
Magreza suave	17,00 – 18,49
Eutrofia	18,50 – 24,99
Excesso de peso	≥ 25,00
Pré-obesidade	25,00 – 29,99
Obeso	≥ 30,00
Obesidade grau I	30,00 – 34,99
Obesidade grau II	35,00 – 39,99
Obesidade grau III	≥ 40,00

Fonte: WHO, 1998

Existem também outras ferramentas que auxiliam avaliação da massa gordurosa corporal e sua distribuição:

- Medição da espessura das pregas cutâneas: utilizada como indicador de obesidade, pois há relação entre a gordura localizada nos depósitos debaixo da pele e a gordura interna ou a densidade corporal. Sua reprodutibilidade, entretanto, é uma limitação como método diagnóstico (PETERSON et al., 2003).

- Bioimpedância elétrica: forma portátil disponível para avaliação clínica que tem sido considerada suficientemente válida e segura em condições constantes (ECKERSON et al., 1996). O método é baseado na condução natural de uma corrente elétrica aplicada a um organismo. A leitura da resistência (R) e da reatância capacitiva (Xc), as duas formas de resistência à corrente elétrica, oferecidas pelo

corpo humano, é realizada pelo aparelho de análise de bioimpedância. A presença de água e de eletrólitos dos tecidos corporais facilitam a condução da corrente elétrica, enquanto que a gordura e ossos fornecem alta resistência à passagem da corrente elétrica. Os valores da resistência são obtidos a partir do fluido extra e intracelulares enquanto que a capacitiva é obtida a partir das membranas celulares. A combinação destas duas formas dá origem ao termo impedância (PAIVA & BOTARRO, 2002).

- Ultrassonografia: técnica que tem sido cada vez mais utilizada e apresenta excelente correlação com a medida de pregas cutâneas (RIBEIRO-FILHO et al., 2003). Além da avaliação da espessura do tecido adiposo, avalia também tecidos mais profundos nas diferentes regiões corporais. Considera-se bom método para quantificar o tecido adiposo intra-abdominal, com a vantagem de ser uma alternativa menos dispendiosa que a TC ou RNM e mais precisa que as pregas cutâneas (LIU et al., 2003).

- Tomografia computadorizada: método de imagem considerado preciso e confiável para quantificar o tecido adiposo subcutâneo e, em especial, o intra-abdominal (RANKINEN et al., 1999).

- Ressonância magnética: por ser um método não invasivo e que não expõe o paciente à radiação, pode-se utilizá-lo para diagnóstico e acompanhamento da gordura visceral em indivíduos com alto risco e que estejam em tratamento para perder peso. Seu alto custo, no entanto, não lhe permite ser utilizado rotineiramente (ROSS et al., 1993).

- Relação circunferência abdominal/quadril (RCQ): inicialmente, a medida mais comumente usada para obesidade central. Entretanto, em 1990, reconheceu-se que pode ser menos válida como uma medida relativa, após perda de peso, com diminuição da medida do quadril (WING et al., 1992). A OMS considera a RCQ um dos critérios para caracterizar a síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres (WHO, 2000). Na população brasileira, a RCQ também demonstrou estar associada ao risco de comorbidades (PEREIRA et al., 1999).

- Medida da circunferência da cintura: a simples circunferência da cintura (CC) pode ser uma ferramenta para avaliar o risco de desenvolvimento de doenças crônicas como as cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. Os pontos de corte sugeridos são de 80 e 88 cm para mulheres e 94 e 102 cm para homens, caracterizando risco (nível 1) e risco aumentado (nível 2) (LEAN et al., 1995).

Para a realização de estudos, entretanto, considerando-se a simplicidade e os custos dos diversos métodos, tem sido recomendada a utilização do índice de massa corporal (IMC), a relação cintura-quadril (RCQ) ou apenas a circunferência da cintura (CC) e as dobras cutâneas (DC) (WHO, 1997).

Um estudo realizado por BALKAU et al., (2007) com 168 mil indivíduos verificou que o IMC e a CC tem forte ligação com doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2, mostrando-se como ferramentas auxiliares eficientes para o diagnóstico dessas patologias.

2.2 Obesidade e Inflamação

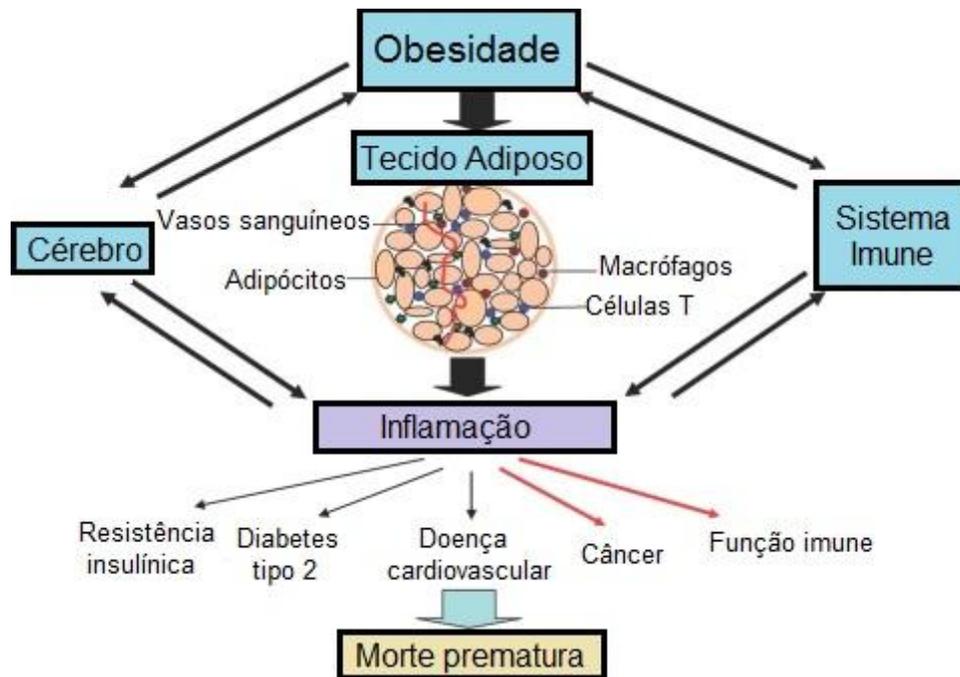
A obesidade é um estado inflamatório crônico de baixo grau que está associado com aumento do risco para a síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. O NCEP ATP III identificou o estado pró-inflamatório como sendo uma característica chave para a SM (NCEP, 2002).

Algumas evidências sugerem que o estado de excesso calórico crônico, comum durante a obesidade, é associado ou impulsionado por mudanças nos fatores metabólicos que também podem afetar a função imune e longevidade (FIGURA 1). O aumento dos níveis de leptina circulante com a resistência a leptina nos casos de obesidade juntamente com concentrações reduzidas de grelina e adiponectina estão associados com um aumento na inflamação (FLEGAL et al., 2007).

Os produtos derivados do cérebro e do sistema imunológico que regulam a obesidade, e a função destes sistemas, podem também serem afetados pela obesidade. A expansão do órgão durante a obesidade e as interações entre leucócitos e adipócitos no tecido adiposo também são responsáveis pelo aumento

da inflamação. Esta inflamação induzida pelo excesso de nutrientes afeta a função imunológica e é responsável pelo desenvolvimento de doenças crônicas, levando à morte prematura (FIGURA 1) (DIXIT, 2008).

Figura 1 - Obesidade e inflamação

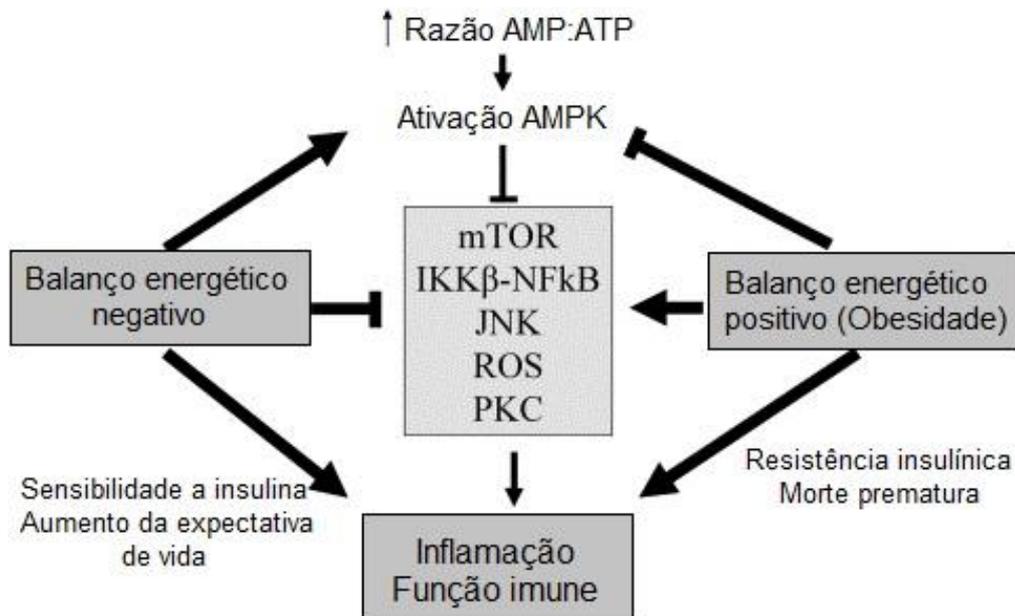


Fonte: Dixit, 2008.

A obesidade é um estado metabólico complexo, e o distúrbio em um órgão ou alterações celulares em um microambiente tecidual podem impactar a função de diversos sistemas (SMITH et al., 2007). Um aumento na concentração de AMP durante o balanço energético negativo provocado por restrição calórica ativa AMPK, e a reserva de energia em excesso durante a obesidade inibe a AMPK.

A enzima monitoradora e reguladora da homeostase energética AMPK é conhecida pelo papel chave na capacidade e habilidade das células em detectar o balanço energético negativo (FIGURA 2) (KAHN et al., 2005).

Figura 2 - AMPK e Inflamação



Fonte: Dixit, 2008.

A redução no estado de energia celular reflete no aumento de AMP e a redução de ATP conduz a fosforilação e ativação da AMPK, promovendo assim a ingestão de alimentos, o aumento da sensibilidade à insulina e a oxidação de ácidos graxos (KAHN et al., 2005).

A ativação da AMPK regula negativamente as vias de mTOR, NF- κ B e JNK, regulando assim a inflamação. A AMPK é ativada por vários fatores orexígenos neuroendócrinos, como a grelina, neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo agouti-relacionado (AGRP) e adipocinas, como a adiponectina. Por outro lado, a AMPK é inibida por citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL6) (STEINBERG et al., 2006), bem como peptídeos neuroendócrinos anorexígenos, como a leptina e agonistas de receptores de melanocortina 3 e 4. Após a ativação, a AMPK regula fatores de transcrição específicos e enzimas, muitos dos quais têm efeitos diretos na regulação da inflamação (VAN THUIJL et al., 2008).

Os macrófagos são as células imunitárias mais estudadas no microambiente do tecido adiposo. Está bem estabelecido que os macrófagos são encontrados no tecido adiposo e a obesidade é associada com um aumento na infiltração ou

presença dos macrófagos nesse tecido. Estima-se que em humanos magros 10% da composição celular do tecido adiposo é composto por macrófagos, e na obesidade esses números podem subir para 40-50%. Em comparação com o cérebro, o fígado, os ossos, o rim, pulmão, timo, baço e gânglios linfáticos, o tecido adiposo expande dramaticamente na obesidade e constitui até 35-40% da massa corporal total em indivíduos obesos (WEISBERG et al., 2003).

Os macrófagos do tecido adiposo (ATMs) têm recebido atenção nos últimos tempos devido ao seu papel na produção de quantidades excessivas de mediadores pró-inflamatórios e por causar resistência à insulina e diabetes tipo 2 em indivíduos obesos. Quase todas as quantidades de TNF- α , IL6 e de óxido nítrico (NO) sintase induzível são derivados de ATM. Evidências apontam para uma heterogeneidade significativa entre os ATMs com base na gravidade e na duração de obesidade (LUMENG et al., 2007). Sabe-se que macrófagos M1 "classicamente ativados" produzem grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como IL-12, TNF- α , IL-1 β e IL6, e de geram radicais livres como resultado do aumento do metabolismo oxidativo (GORDON, 2005).

2.3 Interleucina-6

As citocinas são proteínas biologicamente ativas de baixo peso molecular que possuem diversas funções endócrinas e metabólicas (PEDERSEN et al., 2005). A Interleucina 6 (IL6) é uma citocina que desempenha diversas funções nos efeitos imunes celulares e humorais relacionados à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual (FRANCISCO et al., 2006). Esta citocina é mediadora central da resposta de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e a elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amilóide sérica A, e em especial, da proteína C reativa (PCR) (WILLERSON & RIDKER, 2004).

Na via clássica de sinalização da IL6, esta molécula ativa o receptor de interleucina 6 (IL6R) ligado à membrana em hepatócitos e leucócitos, inicializando a cascata do processo inflamatório, que eleva a produção hepática de proteína C-reativa, fibrinogênio e outros reagentes de fase aguda (ABEYWARDENA et al., 2009;

SCHUETT et al., 2009).

A IL6 é produzida e secretada por células endoteliais, células musculares lisas, monócitos e macrófagos e pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica pelo seu efeito parácrino, autócrino e endócrino (FRANCISCO et al., 2006). É secretada principalmente por adipócitos, em especial pelo tecido adiposo visceral. Valores séricos de IL6 foram fortemente associados com a circunferência da cintura, indicando que pessoas com obesidade central possuem mais chance de desenvolver SM, efeito este aumentado na obesidade em decorrência do maior estoque de gordura corporal (REXRODE et al., 2003).

A IL6 se apresenta elevada em obesos e a perda de peso promove diminuição dos seus níveis plasmáticos (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2000). Guimarães et al., (2007) sugerem que a IL6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica. Em mulheres com IMC > 28,3 kg/m², os níveis deste marcador foram quatro vezes maior que o de mulheres com IMC inferior, elevando o risco relativo em quatro vezes para a hiperinsulinemia. Desempenha também um papel importante no metabolismo de carboidratos e lipídios por aumentar a lipólise, com inibição da lipase lipoprotéica (LPL) e aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (REXRODE et al., 2003).

A infusão de IL6 em doses próximas à fisiológica em humanos saudáveis aumenta a lipólise, independente da modulação de catecolaminas, glucagon e insulina (VAN HALL et al., 2002), indicando a IL6 como fator importante no metabolismo lipídico. Além disso, sua expressão aumentada parece estar relacionada à supressão de leptina e estimulação da produção de proteína-C reativa, bem como na redução da expressão de IRS-1 e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (LYON et al., 2003).

2.4 Obesidade e genética

2.4.1 Interação gene-dieta

Interações complexas gene-ambiente contribuem certamente para a epidemia diabetes-obesidade (*diabesity*) atual (BELLIA et al., 2009). O conceito de interação gene-dieta descreve a modulação dietética do efeito do genótipo de um determinado fenótipo (por exemplo, a obesidade, resistência à insulina e dislipidemia) e/ou modulação dos efeitos de um fator dietético num fenótipo particular através de uma variante genética. (PHILLIPS et al., 2006).

Uma complexa mistura de fatores ambientais e genéticos acabam por influenciar o peso de um indivíduo. A nutrição é um dos fatores ambientais de maior importância no processo evolutivo. A genética determina a suscetibilidade a doenças, enquanto que fatores ambientais determinam qual indivíduo, geneticamente suscetível, será afetado (LEONARD et al., 2007). Atualmente, a dieta difere muito daquela para a qual os genes foram selecionados, essencialmente no que diz respeito ao tipo, à quantidade de ácidos graxos essenciais e à constituição antioxidante dos alimentos (SIMOPOULOS, 1999) (Tabela 2).

Os ácidos graxos da dieta, carboidratos e fibras parecem ter um papel chave na dieta no que diz respeito ao risco para o desenvolvimento de obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (LUAN et al., 2001).

Tabela 2 - Comparação entre características do estilo de vida (dieta e atividade física) entre o Homem Pré-Histórico e o Contemporâneo.

Estilo de vida	Homem pré-histórico (período paleolítico)	Homem contemporâneo
ATIVIDADE FÍSICA	Alta	Baixa
Densidade Energética	Baixa	Alta
Ingestão Energética	Moderada	Alta
<i>Proteína</i>	Alta	Baixa a moderada
Animal	Alta	Baixa a moderada
Vegetais	Muito baixa	Baixa a moderada
Carboidrato	De baixa a moderada (difícil absorção)	Moderada (fácil absorção)
<i>Fibra</i>	Alta	Baixa
<i>Gordura</i>	Baixa	Alta
Animal	Baixa	Alta
Vegetal	Muito Baixa	Moderada a alta

Ácidos graxos ômega 3 e 6	Alta	Baixa
Proporção ômega 3-6	Baixa	Alta
<i>Vitaminas, mg por dia</i> ¹		<i>Ingestão na população brasileira (SICHERI et al., 2000)</i>
Riboflavina	6,49	-
Folato	0,357	Abaixo das recomendações de consumo
Tiamina	3,91	Dentro das recomendações de consumo
Ascorbato	604	Acima das recomendações de consumo
Caroteno	5,56	Abaixo das recomendações de consumo
Vitamina A	17,2	Abaixo das recomendações de consumo
Vitamina E	32,8	-

Fonte: Simopoulos (1999)

2.4.2 Influência genética

Estudos genéticos clássicos mostram que os genes têm um papel substancial no desenvolvimento da obesidade. Destes estudos deriva-se uma medida denominada herdabilidade, que nos fornece uma estimativa de quanto da variação em determinado fenótipo pode ser atribuída ao papel dos genes. A herdabilidade da obesidade fica em torno de 40 a 70% (ELKS et al., 2012) e alguns estudos sugerem que 80% da variação no índice de massa corporal (IMC) é atribuível a fatores genéticos (BELLIA et al., 2009). Pietiläinen et al. (1999) observaram uma taxa de herdabilidade da variação do IMC de 80% em um grupo de 4.884 gêmeos e Van Dongen et al. (2013) encontraram uma taxa de herdabilidade de até 78%.

Os estudos de segregação de núcleos familiares, de adoções, e entre gêmeos, assim como de associação genética, confirmam a tese de que o risco de obesidade é superior nos descendentes de pessoas obesas (CHAGNON et al., 1997).

A co-existência de obesidade em vários membros da mesma família confirma a participação da herança genética na incidência da obesidade. A probabilidade de que os filhos sejam obesos quando os pais o são, foi estimada em alguns estudos obtendo-se percentagens entre 50% e 80% (ORERA et al., 1997). Embora a agregação familiar seja um bom indicativo da influência genética, ela não prova esta suscetibilidade uma vez que não se consegue separar os fatores ambientais. Uma

abordagem para contornar este problema é o estudo com gêmeos, onde a comparação da concordância de fenótipo entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos nos permite estimar a herdabilidade da doença.

O enfoque com adotados também é uma ferramenta importante para separar os efeitos ambientais. Em um estudo dinamarquês com 3.580 adotados, onde as crianças adotadas puderam ser comparadas com seus pais biológicos e com seus pais adotivos, utilizou-se como critério de avaliação o IMC. A população foi dividida em quatro classes: magros (IMC nos 4 percentis mais baixos); peso médio (IMC próximo à média); acima do peso (IMC entre percentis 92 e 96); e obesos (IMC acima do percentil 96). Houve uma relação clara entre a classe de peso dos adotados e a de seus pais biológicos, não havendo relação aparente entre as crianças adotadas e seus pais adotivos, sugerindo fortemente que influências genéticas são determinantes importantes da adiposidade e que as influências ambientais têm pouco efeito (STUNKARD et al., 1986).

Considerando todas as evidências dos estudos clássicos mostrando que a genética é importante nos fenótipos relacionados a obesidade, os estudos moleculares começaram a procurar no genoma onde estavam os genes envolvidos na sua etiologia.

Genes envolvidos na etiologia da obesidade incluem genes que codificam peptídeos responsável pela transmissão de sinais de fome e saciedade, genes envolvidos no crescimento e diferenciação de adipócitos e genes envolvidos no controle do gasto energético (FAROOQI, 2011).

A ausência de grandes efeitos de um único gene e a detecção de pequenos efeitos múltiplos sugere que apenas em combinação com outras variantes que predisõem a uma condição surge um efeito fenotípico considerável. Além disso, implica que certos conjuntos de variantes poligênicos relevantes para estas condições para um indivíduo pode não ser o mesmo em um outro (GLOYN, 2003).

A identificação de genes associados com qualquer traço complexo envolve uma série de estratégias experimentais, incluindo associação de genes candidatos e estudos de associação ampla do genoma (*genome-wide association studies* - GWAS). A varredura do genoma em diferentes grupos étnicos identificou uma série

de regiões cromossômicas que abrigam genes de susceptibilidade para DM2 e de obesidade (PHILLIPS, 2013).

Com a análise genética e com a conclusão do Projeto Genoma Humano, o entendimento da genética e da biologia da obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2 está melhorando. Os GWAS representam uma abordagem importante para a identificação de genes envolvidos em doenças poligênicas comuns. Normalmente esses estudos são realizados sem conhecimento prévio sobre a natureza ou localização dos genes causadores, analisam milhares de polimorfismos de base única (SNP) em todo o genoma e envolvem amostras numerosas. Padrões de associação entre os genótipos e o estado da doença são então identificados e avaliados estatisticamente (PHILLIPS, 2013).

Estudos demonstraram a influência de uma variedade de polimorfismos de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (rs1800629) e a interleucina 6 (IL6) (rs1800795 e rs1800797) no risco de obesidade central, diabetes e SM (HAMID et al., 2005; HUTH et al., 2006).

Em um estudo caso-controle sobre SM, Phillips et al. (2010) examinaram o relacionamento entre as variantes genéticas da linfotóxina- α (*LTA*), *IL6* e *TNF- α* com risco SM. Homozigotos G do polimorfismo rs1800629 do gene *TNF- α* e os portadores do alelo A do polimorfismo rs915654 do gene *LTA* apresentaram um risco de 20% a 40% maior em desenvolver síndrome metabólica. O efeito combinado desses dois genótipos de risco aumentou ainda mais risco de síndrome metabólica, provavelmente atribuível à sua maior risco de obesidade abdominal.

Este efeito aditivo foi ainda influenciado pela presença do polimorfismo rs1800797 do gene *IL6*. Homozigotos G desse polimorfismo apresentaram maior risco em desenvolver SM, hiperglicemia de jejum e obesidade abdominal (PHILLIPS et al., 2010). Observou-se que a IL6 ativa *STAT3*, um fator de transcrição liberado durante a resposta de fase aguda. Variantes genéticas comuns no locus *STAT3* foram associadas com aumento do risco de obesidade abdominal (PHILLIPS et al., 2009).

2.5 Gene *IL6R*

O gene *IL6R* está localizado no braço longo do cromossomo 1 (1q21) (ESTEVE et al., 2006; HAMID et al., 2004), possui 6.119 pares de base e 1.072 polimorfismos identificados. É responsável pela codificação de uma subunidade do complexo do receptor de interleucina-6. Esta região apresenta ter ligação com DMT2 em populações indianas, caucasianas (DAS et al., 2004) e afro-americanas (ELBEIN et al., 2004).

Uma variante não-sinônima no exon 9, o polimorfismo rs2228145, tem sido relacionado com diabetes mellitus tipo 2 e com obesidade (WOLFORD et al., 2003). A variação genética o gene que codifica o receptor de IL6 também é associada com o risco de diversas doenças humanas como um componente inflamatório, como doença coronariana, artrite reumatóide e asma (FERREIRA et al., 2013). A presença do alelo A no polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* tem sido associado com resistência a insulina e o ganho de peso (PÉREZ-BRAVO, 2012). Outros estudos relatados se encontram na tabela 3.

O polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* é o principal determinante dos níveis circulantes de IL6R solúvel (sIL6R), com um aumento de 34,6% dos níveis de sIL6R por cópia do alelo C (FERREIRA et al., 2013).

2.6 Gene *IL6*

Conhecido também como Interferon- β 2, o gene *IL6* está localizado no braço curto do cromossomo 7 (7p21), possui 4.875 pares de base e 185 polimorfismos identificados. Este gene codifica a citocina interleucina-6, envolvida em uma ampla variedade de estados de inflamação, susceptibilidade ao desenvolvimento de diabetes mellitus e artrite reumatóide juvenil sistêmica. É o alvo para o teste genético da doença de Crohn, uma doença intestinal inflamatória (AKIRA et al., 2003).

O gene da IL6 é induzido em resposta a endotoxinas bacterianas (lipopolissacárido [LPS]) (BAUER et al., 1988), e por uma variedade de outras citocinas como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (ZHANG et al., 1988). A

expressão do gene de IL6 é regulada por todas as substâncias que desencadeiam a inflamação (SEHGAL et al., 1988).

Um estudo realizado por Tabassum et al. (2012) verificou uma associação do polimorfismo rs2069845 com maiores riscos de desenvolvimento de obesidade em crianças indianas.

TABELA 3 – Estudos de polimorfismos rs2228145 do gene *IL6R* com fenótipos relacionados a obesidade.

Tamanho amostral	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
1.979	China	Parâmetros bioquímicos	Alelo A foi associado com níveis de triglicérides mais elevados, prevalência de síndrome metabólica nos genótipos CC, AC e AA em 18.1, 21.5, 25.2%, respectivamente.	JIANG et al., (2010)
390	Espanha	IMC	Homozigotos Asp358(AA) apresentaram maior IMC que os outros genótipos.	ESTEVE et al., (2006)
285	Japão	IMC e circunferência abdominal	Associação de um maior consumo energético total e obesidade abdominal em portadores do alelo A	SONG et al., (2007)
180	Mexico	Obesidade grau 2 e 3 e osteoporose	Associações não foram encontradas	MÉNDEZ et al., (2013)
18.463	Inglaterra	Inflamação e DT1	Alelo C(358Aa) confere proteção contra DT1	FERREIRA et al., (2013)
82	Brasil	Síndrome metabólica e mudança de estilo de vida	Alelo A (Asp) confere maior risco e condições mais severas quanto a SM. Alelo A teve mais facilidade na perda de peso e melhora dos valores bioquímicos. Grupo homocigoto C teve mais dificuldade e resultados não significativos	VARGAS et al., (2013)
8356	Inglaterra	Inflamação (Proteína C Reativa)	Associação do polimorfismo com maiores níveis de IL6 e Proteína C Reativa	SHAH et al., (2013)

Fonte: elaborado pela mestranda

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O presente estudo se caracteriza como um estudo do tipo transversal em que foi analisada a existência da interação entre fatores dieta e os polimorfismos genéticos, juntamente com os parâmetros bioquímicos e antropométricos dos participantes da pesquisa. A amostra foi composta por indivíduos entre 18 a 60 anos de idade, de ambos os gêneros.

Os indivíduos usuários do ambulatório de nutrição do Centro Universitário Univates foram convidados a participar do estudo, e receberam todas as informações sobre os objetivos da pesquisa e procedimentos.

Foram incluídos os indivíduos, maiores de 18 anos, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A), e se comprometeram a participar do estudo respondendo a anamnese alimentar, recordatório 24 horas (R24hs), coletas de sangue, avaliação antropométrica. Foram excluídos os indivíduos que apresentaram algum impedimento médico, tais como: nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infecto-contagiosa conhecida, doença renal, doença adrenal, anões, deficientes mentais que não compreenderam o TCLE, mulheres grávidas, indivíduos com câncer e usuários de medicamentos que interfiram nos níveis glicêmicos, lipídicos e inibidores de apetite.

Na primeira consulta foram aplicados os questionários de anamnese alimentar e recordatório 24 horas e foi realizada a avaliação antropométrica, assim como o agendamento para a coleta de sangue e exame de bioimpedância.

Os participantes que não aceitaram participar da pesquisa receberam o tratamento padrão do ambulatório de nutrição, sem qualquer prejuízo no atendimento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro Universitário Univates, em 27 de dezembro de 2011, sob protocolo número 110/11, obedecendo a todos os critérios de ética em pesquisa para seres humanos, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde - Brasil.

3.1 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada por pesquisadores treinados, fazendo uso de material descartável e de EPI's (Equipamentos de Proteção Individual) para evitar qualquer possibilidade de contaminação. A quantidade retirada para análise, de cada participante foi de 10ml. Caso o participante manifestasse desconforto no momento da retirada da amostra, a mesma era suspensa e reagendada, dentro de catorze dias.

De acordo com as orientações entregues, o paciente deveria comparecer em jejum absoluto de 12 horas, exigência para a realização do exame bioquímico.

3.2 Avaliações Bioquímicas

Os parâmetros bioquímicos dosados foram glicemia, colesterol total, frações HDL, e triglicerídeos.

Foi considerado o valor de referência para glicemia em jejum, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2009), de 100mg/dL.

Os valores lipídicos de referência foram considerados de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (XAVIER et al., 2013).

As dosagens laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Bioquímica da Univates, em equipamento Automatizado de Bioquímica Mindray BS120, através do método cinético enzimático juntamente com os reagentes da Bioclin. A interpretação dos resultados utilizou como referência os valores contidos na bula de cada kit.

3.3 Avaliação Antropométrica

Para a avaliação antropométrica dos indivíduos foram analisados as seguintes características:

a) Peso: a aferição do peso foi realizada em uma balança de precisão, marca *Welmy*, número de série: 66230, modelo: R-110, posicionada em uma superfície plana. Com o objetivo de aferir de forma mais precisa essa medida, os participantes

foram orientados a ficar descalços, vestir bermuda, no caso dos homens, ou avental, no caso das mulheres, fornecidos pelo ambulatório de nutrição e retirar jóias e adornos, se fosse o caso (FONTANIVE et al.; 2007).

b) Altura: foi aferida com a utilização de estadiômetro compacto, da marca Wiso, com haste fixa em parede sem rodapé. O participante foi orientado a ficar descalço, com o peso distribuído igualmente nos membros inferiores, com os calcanhares unidos, braços estendidos ao lado do corpo, cabeça ereta, com os olhos no plano horizontal de *Frankfort*, sem qualquer adorno na cabeça. A medição foi realizada no momento de inspiração profunda (FONTANIVE et al.; 2007).

c) Índice de massa corporal (IMC): medida internacional utilizada para classificar um indivíduo em uma faixa de peso. É determinado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2) (WHO, 1998)

d) Circunferência da cintura: essa medida foi aferida na porção mais estreita do tronco, entre a margem inferior das costelas e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal. Para tal foi utilizada fita métrica inelástica, de material resistente e flexível, da marca *Cescorf* (JELLIFFE, 1966).

e) Circunferência do quadril: medida aferida no ponto de maior protuberância dos glúteos, com o auxílio de uma fita métrica inelástica, de material resistente e flexível, da marca *Cescorf* (JELLIFFE, 1966).

f) Bioimpedância elétrica: método utilizado como técnica de medida de massa corporal, de volume líquido e de volume de gordura corporal. A estimativa do percentual de gordura (%G) pela bioimpedância tem como vantagem: método não invasivo, simples e rápido. A análise corporal foi feita pelo equipamento *Biodinamics Conmed* utilizando-se cabos conectados a eletrodos, fixados na mão e no pé direito do avaliado. A duração do exame é inferior a 1 minuto. Ao completar o exame o aparelho emite o resultado, contendo informações relativas à massa corporal magra e gorda e volume de água corpórea do participante.

Para que o resultado obtido fosse considerado seguro para uso, foi solicitado que os participantes tomassem alguns cuidados antes de realizar a avaliação como estar em jejum de quatro horas, bexiga vazia, não estar no período pré-menstrual,

não ter realizado atividade física no dia anterior, não ingerir bebidas alcoólicas nos dois dias anteriores, suspender o uso de medicamentos diuréticos uma semana antes do teste e não ingerir bebidas que contenham cafeína no dia anterior (FONTANIVE et al.; 2007).

3.4 Análise do consumo alimentar

O consumo alimentar do recordatório 24 horas foi analisado através do *software* Dietwin® Profissional 2008.

3.5 Extração do DNA

Este procedimento foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular da Univates. As amostras foram obtidas a partir de 4ml de sangue periférico, coletado em tubo contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA, 25 mM). O DNA foi extraído a partir do sangue total, utilizando a técnica descrita por Lahiri e Nurnberger (1991) e posteriormente armazenadas em freezer a -4°C.

3.6 Análise Molecular

Para a genotipagem dos SNP's rs2228145 do gene *IL6R* e rs2069845 do gene *IL6* foram utilizados os ensaios de discriminação alélica TaqMan e a amplificação e leitura foi realizada com o emprego da técnica de PCR em Tempo Real (Applied Biosystems).

3.7 Análise Estatística

A comparação das variáveis entre homens e mulheres foi realizada pelo do Teste *t* para amostras independentes ou do teste do qui-quadrado. Variáveis que não seguem a distribuição normal foram avaliadas pelo teste de *Mann-Whitney*. As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi calculado com base nessas frequências pelo teste do qui-

quadrado (x^2). As médias ou medianas dos parâmetros analisados entre os genótipos foram avaliadas a partir de modelo linear geral.

As interações dos polimorfismos rs2228145 e rs2069845 com o consumo de macro e micronutrientes para os desfechos dos parâmetros bioquímicos e antropométricos foram analisadas através do procedimento de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. Nesse método, todas as variáveis independentes e interações entre elas são inicialmente inseridas no modelo, e a cada regressão, a interação ou variável menos significativa é retirada. Esse passo é realizado até o modelo atingir o maior coeficiente de determinação (R^2) e a maior significância. A interpretação de cada interação foi realizada utilizando a equação de regressão linear ($y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1.x_2$), a partir dos coeficientes (a e b) demonstrados no modelo. Todas as variáveis dependentes que não seguiam a distribuição normal foram transformadas em logaritmo natural antes das análises envolvendo modelo linear geral e regressão.

4 RESULTADOS

A amostra foi composta por um total de 344 indivíduos, dos quais 77% eram do gênero feminino e 23% do gênero masculino, com idade média de 25,8 anos ($\pm 6,9$). De acordo com a análise de consumo alimentar do recordatório 24 horas pode-se observar um consumo significativamente mais elevado de proteínas ($p=0,043$), colesterol ($p=0,001$), fibras totais ($p=0,001$), vitamina B12 ($p=0,028$) e zinco ($p=0,001$) pelos os homens. Com relação aos parâmetros bioquímicos os níveis de glicemia ($p=0,001$) se apresentaram mais elevados entre os homens, porém os níveis de colesterol total ($p=0,001$) e sua fração HDL ($p<0,001$), e triglicerídeos ($p=0,041$) mostraram-se mais elevados entre as mulheres. Todos os parâmetros antropométricos diferiram significativamente entre homens e mulheres.

Estes resultados, assim como outras características da amostra, estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 – Características clínicas e laboratoriais da amostra

	Todos (n = 344)	Mulheres (n = 265)	Homens (n = 79)	Valor P^a
Idade (anos)	25,8 (6,9)	25,4 (6,6)	27,2 (7,5)	0,036
Recordatório de 24 horas				
Carboidratos (%)	52,2 (8,3)	52,7 (7,7)	50,8 (10,2)	0,087
Proteínas (%)	17,9 (5,3)	17,6 (5,1)	19,1 (5,9)	0,043
Gorduras (%)	29,8 (7,8)	29,7 (7,3)	30,2 (9,4)	0,646
Colesterol (mg)	200,6 (181,5) ^b	183,0 (162,1) ^b	256,5 (242,8) ^b	<0,001
Fibras Totais (g)	19,1 (9,9)	17,9 (9,1)	23,0 (11,4)	<0,001
Vitamina A (mcg)	212,6 (309,7) ^b	206,4 (333,6) ^b	224,4 (287,5) ^b	0,263
Vitamina B12 (mcg)	2,2 (2,6) ^b	2,1 (2,4) ^b	2,5 (3,3) ^b	0,028
Vitamina C (mg)	43,3 (80,2) ^b	46,8 (84,0) ^b	35,6 (77,4) ^b	0,196
Vitamina E (mg)	3,6 (6,8) ^b	3,5 (6,7) ^b	4,4 (7,7) ^b	0,910
Zinco (mg)	8,8 (7,7) ^b	8,3 (6,6) ^b	11,8 (10,9) ^b	<0,001
Bioquímica				
Glicemia (mg/dL)	85,5 (7,6)	84,6 (7,3)	88,4 (7,9)	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	139,8 (36,1)	173,2 (35,5)	158,5 (36,3)	0,002
Colesterol HDL (mg/dL)	60,5 (16,4)	63,7 (16,1)	49,6 (12,5)	<0,001
Colesterol LDL (mg/dL)	91,0 (29,7)	91,0 (29,0)	91,4 (31,9)	0,914
Triglicerídeos (mg/dL)	83,0 (50,0) ^b	86,0 (8,0) ^b	74,0 (57,0) ^b	0,041
Parâmetros antropométricos				
IMC (kg/m ²)	23,8 (4,0)	23,4 (4,0)	25,3 (3,9)	<0,001
Cintura (mm)	75,3 (9,9)	72,7 (8,4)	84,1 (9,8)	<0,001
Gordura corporal (%)	26,3 (6,4)	28,3 (5,2)	19,7 (5,7)	<0,001

Os dados estão expressos como média e (desvio padrão) ou n e (%);

Na tabela 6 pode-se verificar as frequências alélicas e genotípicas referente aos polimorfismos rs2228145 do gene *IL6R* e rs2069845 do gene *IL6*. As frequências genotípicas do polimorfismo rs2228145 não apresentaram um desvio significativo dos valores esperados para o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. Já para o polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* as frequências não estavam em equilíbrio.

Tabela 6 - Frequências genotípicas e alélicas da amostra

Frequências alélicas e genotípicas	Todos (n = 344)
rs2228145_IL6R ^c	
AA	113 (0,328)
AC	162 (0,471)
CC	69 (0,201)
Alelo A	0,564
Alelo C	0,436
rs2069845_IL6 ^d	
AA	127 (0,369)
AG	145 (0,422)
GG	72 (0,209)
Alelo A	0,580
Alelo G	0,420

Equilíbrio de Hardy-Weinberg: ^cAmostra total P = 0,4308; ^dAmostra total P = 0,0124.

A tabela 7 traz os resultados referentes a comparação do consumo de macro e micronutrientes. Para o gene *IL6R*, os indivíduos homocigotos C do polimorfismo rs2228145 apresentaram um consumo significativamente menor de vitamina B12 em comparação aos indivíduos homocigotos A. Com relação ao polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* houve diferença significativa quanto ao consumo de vitamina E ($p=0,026$) entre homocigotos G e portadores do alelo A.

Tabela 7 – Consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes de acordo com os genótipos dos rs2228145 (*IL6R*) e rs2069845 (*IL6*)

	rs2228145_IL6R			P	rs2069845_IL6			P
	AA n = 113	AC n = 162	CC n = 69		AA n = 127	AG n = 145	GG n = 72	
Macronutrientes								
Carboidratos (%)	52,5 (0,8)	51,8 (0,7)	53,0 (1,1)	0,597	53,1 (0,8)	51,9 (0,8)	52,4 (1,1)	0,557
Proteínas (%)	18,2 (0,5)	17,4 (0,4)	18,0 (0,7)	0,443	17,2 (0,5)	17,8 (0,5)	17,6 (0,7)	0,068
Gorduras (%)	29,3 (0,8)	30,8 (0,7)	28,9 (1,1)	0,177	29,7 (0,8)	29,3 (0,7)	30,1 (1,0)	0,840
Colesterol (mg) ^a	2,25 (0,03)	2,28 (0,03)	2,26 (0,04)	0,744	2,25 (0,03)	2,28 (0,03)	2,27 (0,04)	0,748
Fibras Totais (g)	19,6 (1,0)	18,3 (0,8)	19,0 (1,3)	0,625	19,0 (1,0)	19,6 (0,9)	18,2 (1,3)	0,669
Micronutrientes								
Vitamina A (mcg) ^a	2,34 (0,05)	2,29 (0,04)	2,29 (0,07)	0,688	2,33 (0,05)	2,25 (0,05)	2,33 (0,07)	0,398
Vitamina B12 (mcg) ^a	0,35 (0,05)	0,25 (0,04)	0,10 (0,06)	0,005	0,21 (0,05)	0,30 (0,04)	0,19 (0,06)	0,208
Vitamina C (mg) ^a	1,58 (0,05)	1,59 (0,04)	1,53 (0,07)	0,788 ^b	1,56 (0,05)	1,64 (0,05)	1,50 (0,07)	0,219 ^b
Vitamina E (mg) ^a	0,53 (0,07)	0,51 (0,05)	0,46 (0,07)	0,740	0,52 (0,06)	0,61 (0,05)	0,37 (0,07)	0,026
Zinco (mg) ^a	0,94 (0,03)	0,91 (0,02)	0,89 (0,04)	0,614 ^b	0,90 (0,03)	0,95 (0,03)	0,88 (0,04)	0,257 ^b

Os dados estão expressos como média (erro padrão);

^aVariáveis log transformadas.

^bOs resultados das associações não modificaram quando ajustado por idade;

Os resultados dos parâmetros bioquímicos comparados entre os genótipos estão descritos na tabela 8. Para o gene *IL6R* observou-se diferença significativa dos níveis plasmáticos de colesterol total entre o genótipo CC e AC do polimorfismo rs2228145, onde CC apresentou níveis menores do que o genótipo AC. Os níveis da

fração LDL também foi menor nos homozigotos C. Para o polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* não observou-se nenhum resultado significativo.

Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos e parâmetros antropométricos de acordo com os genótipos dos polimorfismos rs2228145 (*IL6R*) e rs2069845 (*IL6*)

	rs2228145_IL6R			P	rs2069845_IL6			Valor P
	AA n = 113	AC n = 162	CC n = 69		AA n = 127	AG n = 145	GG n = 72	
Parâmetros Bioquímicos								
Glicemia (mg/dL)	84,8 (0,8)	85,6 (0,6)	85,3 (1,0)	0,727	86,6 (0,7)	85,0 (0,7)	84,2 (1,0)	0,115
Colesterol total (mg/dL)	169,2 (3,7)	174,7 (3,0)	159,5 (4,8)	0,027 ^b	167,9 (3,4)	167,0 (3,2)	168,6 (4,9)	0,958 ^b
Colesterol HDL (mg/dL)	59,3 (1,7)	60,7 (1,3)	62,0 (2,2)	0,609	59,8 (1,5)	60,3 (1,5)	61,9 (2,2)	0,737
Colesterol LDL (mg/dL)	91,7 (3,0)	94,9 (2,4)	80,9 (4,0)	0,011 ^b	89,6 (2,8)	89,0 (2,6)	88,9 (4,0)	0,982 ^b
Triglicerídeos (mg/dL) ^a	1,92 (0,02)	1,95 (0,02)	1,90 (0,03)	0,166	1,92 (0,02)	1,92 (0,02)	1,92 (0,03)	0,971
Parâmetros antropométricos								
IMC (kg/m ²)	24,2 (0,4)	23,8 (0,3)	22,9 (0,5)	0,175 ^b	23,7 (0,4)	23,7 (0,4)	23,5 (0,5)	0,918 ^b
Cintura (mm)	76,1 (1,0)	75,4 (0,8)	73,1 (1,3)	0,178 ^b	75,8 (1,0)	74,7 (0,9)	74,1 (1,3)	0,542 ^b
Gordura corporal (%)	26,4 (0,6)	26,6 (0,5)	25,6 (0,8)	0,595 ^b	26,4 (0,8)	25,7 (0,6)	26,5 (0,6)	0,552 ^b

Os dados estão expressos como média e (erro padrão);

^aVariáveis log transformadas;

^bOs resultados das associações não modificaram quando ajustado por idade;

Para testar as interações gene-nutriente nos desfechos bioquímicos e antropométricos utilizou-se a análise de regressão múltipla descritas nas tabelas a seguir. Em relação ao polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* e sua interação com macronutrientes, observa-se na tabela 9 os desfechos bioquímicos e na tabela 10 os antropométricos. Na tabela 9, para o desfecho de glicemia foi detectada uma interação entre o polimorfismo e o consumo de carboidratos, na qual a presença do genótipo CC diminui a glicemia. Já no desfecho de colesterol HDL a associação foi

entre o genótipo CC e o consumo de fibras totais, apresentando, esse genótipo, um efeito redutor do colesterol HDL.

Em relação aos desfechos dos parâmetros antropométricos descritos na tabela 10 foram observadas duas interações entre o consumo de macronutrientes e o polimorfismo rs2228145. Tanto para o IMC quanto para circunferência da cintura, pode-se observar a interação entre o homocigoto C e o consumo de fibras totais, proporcionando um aumento destes parâmetros.

Nas análises referentes ao consumo de micronutrientes, não observamos nenhuma interação do polimorfismo rs2228145 nos desfechos bioquímicos (TABELA 11). Para os antropométricos descritos na tabela 12, observamos uma interação desta variante com o consumo de vitamina A na circunferência da cintura. Para os indivíduos homocigotos C quanto maior o consumo de vitamina A maior era a circunferência da cintura.

Para os demais modelos nenhum efeito principal ou de interação do polimorfismo rs2228145 foi detectado.

Tabela 9 – Interações rs2228145_IL6R*macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico

	R² ajustado	b	Valor P	beta
Glicemia (mg/dL)				
	0,034		0,006	
Constante		93,741		
Carboidratos (%)		-0,161	0,049	-0,174
IL6R (AC)		-6,330	0,267	-0,414
IL6R (CC)		18,571	0,036	0,958
IL6R (AC)*Carboidratos (%)		0,129	0,234	0,446
IL6R (CC)*Carboidratos (%)		-0,344	0,039	-0,945
Colesterol total (mg/dL)				
	0,019		0,005	
Constante		150,984		
Idade		0,766	0,005	0,146
Colesterol HDL (mg/dL)				
	0,030		0,014	
Constante		61,223		
Colesterol (mg)		-0,016	0,012	-0,140
Fibras Totais (g)		0,158	0,296	0,093
IL6R (AC)		5,820	0,192	0,176
IL6R (CC)		15,052	0,010	0,360
IL6R (AC)*Fibras Totais (g)		-0,302	0,143	-0,205

IL6R (CC)*Fibras Totais (g)	-0,788	0,004	-0,274
Colesterol LDL (mg/dL)			
	0,033	0,001	
Constante	71,131		
Idade	0,783	0,001	0,182

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6R (AC)*carboidratos, IL6R (CC)*carboidratos, *proteínas, *lipídios, *colesterol e *fibras;
Nenhuma variável permaneceu significativa no modelo para triglicerídeos.

Tabela 10 – Interações rs2228145_ *IL6R**macronutriente sobre parâmetros antropométricos

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,105		<0,001	
Constante		19,972		
Proteínas (%)		0,110	0,006	0,144
Fibras Totais (g)		-0,079	0,026	-0,193
Idade		0,136	<0,001	0,237
IL6R (AC)		-0,812	0,432	-0,101
IL6R (CC)		-4,218	0,002	-0,413
IL6R (AC)*Fibras Totais (g)		0,045	0,338	0,128
IL6R (CC)*Fibras Totais (g)		0,177	0,005	0,373
Cintura (mm)				
	0,125		<0,001	
Constante		66,111		
Colesterol (mg)		0,012	<0,001	0,184
Fibras Totais (g)		-0,157	0,075	-0,156
Idade		0,371	<0,001	0,260
IL6R (AC)		-3,354	0,168	-0,179
IL6R (CC)		-9,415	0,005	-0,378
IL6R (AC)*Fibras Totais (g)		0,185	0,115	0,211
IL6R (CC)*Fibras Totais (g)		0,415	0,008	0,357
Gordura corporal (%)				
	0,104		<0,001	
Constante		25,156		
Colesterol (mg)		-0,006	0,007	-0,138
Fibras Totais (g)		-0,143	<0,001	-0,224
Idade		0,208	<0,001	0,231

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6R (AC)*carboidratos, IL6R (CC)*carboidratos, *proteínas, *lipídios, *colesterol e *fibras.

Tabela 11 – Interações rs2228145_ *IL6R**micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
Colesterol total (mg/dL)				
	0,045		<0,001	
Constante		145,487		
Vitamina A (mcg)		0,012	0,039	0,214
Vitamina B12 (mcg)		-1,454	0,006	-0,217
Idade		0,957	<0,001	0,187
Colesterol LDL (mg/dL)				
	0,033		<0,001	
Constante		71,131		
Idade		0,783	<0,001	0,182

Termos de interação inseridos no modelo inicial: *IL6R* (AC)*vitamina A, *IL6R* (CC)*vitamina A, *vitamina B12, *vitamina C, *vitamina E e *zinco;
Nenhuma variável permaneceu significativa nos modelos para glicose, colesterol HDL e triglicerídeos.

Tabela 12 – Interações rs2228145_ *IL6R**micronutriente sobre parâmetros antropométricos

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,106		<0,001	
Constante		19,996		
Vitamina B12 (mcg)		0,117	<0,001	0,209
Idade		0,135	<0,001	0,242
Cintura (mm)				
	0,117		<0,001	
Constante		66,737		
Vitamina A (mcg)		-0,007	0,015	-0,212
Zinco (mg)		0,183	0,024	0,119
Idade		0,348	<0,001	0,244
<i>IL6R</i> (AC)		-0,066	0,970	-0,003
<i>IL6R</i> (CC)		-5,776	0,007	-0,232
<i>IL6R</i> (AC)*Vitamina A (mcg)		0,001	0,778	0,028
<i>IL6R</i> (CC)*Vitamina A (mcg)		0,014	0,004	0,269
Gordura corporal (%)				
	0,068		<0,001	
Constante		23,006		
Zinco (mg)		-0,177	<0,001	-0,176
Idade		0,199	<0,001	0,220

Termos de interação inseridos no modelo inicial: *IL6R* (AC)*vitamina A, *IL6R* (CC)*vitamina A, *vitamina B12, *vitamina C, *vitamina E e *zinco.

Os resultados do polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* com o consumo de macronutrientes sobre os desfechos bioquímicos e antropométricos estão descritos nas tabelas 13 e 14 respectivamente. Na tabela 14, podemos observar uma interação entre o genótipo GG com o consumo de proteínas no desfecho para

circunferência da cintura, na qual quanto maior o consumo de proteínas menor a circunferência da cintura. Nas análises com o consumo de micronutrientes descritas nas tabelas 15 e 16, não detectamos nenhuma interação do polimorfismo rs2069845 sobre os desfechos bioquímicos e antropométricos, respectivamente.

Tabela 13 – Interações rs2069845_IL6*macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico

	R² ajustado	b	Valor P	beta
Glicemia (mg/dL)				
	0,051		<0,001	
Constante		81,037		
Proteínas (%)		0,319	<0,001	0,219
IL6 (AG)		-2,157	0,022	-0,140
IL6 (GG)		-1,808	0,114	-0,096
Colesterol total (mg/dL)				
	0,019		0,005	
Constante		150,984		
Idade		0,766	0,005	0,146
Colesterol HDL (mg/dL)				
	0,015		0,013	
Constante		64,396		
Colesterol (mg)		-0,015	0,013	-0,132
Colesterol LDL (mg/dL)				
	0,033		<0,001	
Constante		71,131		
Idade		0,783	<0,001	0,182

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6 (AG)*carboidratos, IL6 (GG)*carboidratos, *proteínas, *lipídios, *colesterol e *fibras;
Nenhuma variável permaneceu significativa no modelo para triglicerídeos.

Tabela 14 – Interações rs2069845_ *IL6**macronutriente sobre parâmetros antropométricos

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,093		<0,001	
Constante		24,103		
Carboidratos (%)		-0,078	0,001	-0,159
Idade		0,148	<0,001	0,263
Cintura (mm)				
	0,121		<0,001	
Constante		57,560		
Proteínas (%)		0,380	0,026	0,198
Colesterol (mg)		0,011	0,004	0,162
Idade		0,363	<0,001	0,250
IL6 (AG)		1,267	0,761	0,063
IL6 (GG)		12,052	0,030	0,501
IL6 (AG)*Proteínas (%)		-0,136	0,542	-0,136
IL6 (GG)*Proteínas (%)		-0,782	0,013	-0,576
Gordura corporal (%)				
	0,104		<0,001	
Constante		25,156		
Colesterol (mg)		-0,006	0,007	-0,138
Fibras Totais (g)		-0,143	<0,001	-0,224
Idade		0,208	<0,001	0,231

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6 (AG)*carboidratos, IL6 (GG)*carboidratos, *proteínas, *lipídios, *colesterol e *fibras.

Tabela 15 – Interações rs2069845_ *IL6**micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
Glicemia (mg/dL)				
	0,051		0,000185	
Constante		81,037		
Proteínas (% R24 horas)		0,319	0,000077	0,219
IL6 (AG)		-2,157	0,022326	-0,140
IL6 (GG)		-1,808	0,113692	-0,096
Colesterol total (mg/dL)				
	0,045		0,000270	
Constante		145,487		
Vitamina A (mcg)		0,012	0,038636	0,219
Vitamina B12 (mcg)		-1,454	0,006077	-0,292
Idade		0,957	0,000409	0,187
Colesterol LDL (mg/dL)				
	0,033		0,000537	
Constante		71,131		
Idade		0,783	0,000537	0,182

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6 (AG)*vitamina A, IL6 (GG)*vitamina A, *vitamina B12, *vitamina C, *vitamina E e *zinco;
Nenhuma variável permaneceu significativa nos modelos glicemia, colesterol HDL e triglicerídeos.

Tabela 16 – Interações rs2069845_IL6*macronutriente sobre parâmetros antropométricos

	R^2 ajustado	b	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,106		<0,000001	
Constante		19,996		
Vitamina B12 (mcg)		0,117	0,000036	0,209
Idade		0,135	0,000002	0,242
Cintura (mm)				
	0,082		<0,000001	
Constante		63,911		
Zinco (mg)		0,197	0,015213	0,125
Idade		0,360	0,000001	0,257
Gordura corporal (%)				
	0,068		<0,000001	
Constante		23,006		
Zinco (mg)		-0,177	0,000681	-0,176
Idade		0,199	0,000025	0,220

Termos de interação inseridos no modelo inicial: IL6 (AG)*vitamina A, IL6 (GG)*vitamina A, *vitamina B12, *vitamina C, *vitamina E e *zinco.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostra novos resultados quanto ao consumo de macro e micronutrientes de acordo com o genótipo e a interação entre dieta e polimorfismos. Com relação ao polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* observaram-se associações entre dieta para os desfechos de glicemia, HDL, IMC e circunferência da cintura. Já o polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* mostrou associação entre dieta para o desfecho de circunferência da cintura.

Para o gene *IL6R*, em relação aos resultados da comparação do consumo de macro e micronutrientes de acordo com os genótipos verificou-se uma diferença no consumo de vitamina B12. Os indivíduos homozigotos C do polimorfismo rs2228145 apresentaram um consumo significativamente menor de vitamina B12 em

comparação aos indivíduos homozigotos A, mostrando uma possível influência do polimorfismo quanto aos hábitos alimentares. Heitmann et al. (1988) sugerem que a interação entre fatores genéticos e ambientais pode também existir no campo do comportamento, influenciando assim as escolhas alimentares dos indivíduos.

Na comparação dos níveis bioquímicos entre os genótipos da variante genética rs2228145 observaram-se diferenças significativas nos níveis de colesterol total e da fração LDL. Os indivíduos homozigotos CC apresentaram menores níveis em ambos os parâmetros, sugerindo um possível papel protetor deste genótipo.

Esteve et al. (2006) e Jiang et al. (2010), verificaram níveis plasmáticos de triglicerídeos significativamente mais elevados em portadores do alelo A do polimorfismo rs2228145 em comparação aos outros genótipos. Embora associações com triglicerídeos não tenham sido encontradas no presente estudo, os dados mostraram que os portadores do alelo A possuem um pior perfil lipídico quando comparados com os homozigotos CC. Esta variação genética do gene *IL6R* pode estar influenciando o desenvolvimento de traços de síndrome metabólica relacionados ao perfil lipídico.

Ao abordar o papel do polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* em relação a suscetibilidade ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, Hamid et al. (2004) encontraram uma associação entre o alelo A com DMT2 em uma população diabética de dinamarqueses, sugerindo que este polimorfismo pode contribuir para a susceptibilidade genética dessa patologia. Em nosso estudo não foram encontradas associações com os desfechos de glicemia nem com diabetes.

Com relação à associação do polimorfismo rs2228145 com os parâmetros antropométricos não foram encontrados resultados significativos no presente estudo. A associação entre o polimorfismo rs2228145 do gene *IL6R* e obesidade foi descrita em uma população indiana. Indivíduos não-diabéticos portadores do alelo A foram associados com um maior IMC, comparados com os não portadores (WOLFORD et al., 2003). Esse mesmo polimorfismo foi associado com diabéticos tipo II mas não com IMC em uma população caucasiana (HAMID et al., 2004). Já Esteve et al. (2006) detectaram que os indivíduos de genótipo AA tinham um IMC significativamente maior do que os portadores do alelo C.

Ao analisar a interação do polimorfismo rs2228145 com dieta para os desfechos bioquímicos observou-se um efeito de interação entre genótipo CC com o consumo de fibras totais para o desfecho de HDL. Nessa interação quanto maior o consumo de fibras pelos indivíduos homozigotos C menores os níveis plasmáticos de HDL, sugerindo um possível efeito negativo do polimorfismo no perfil lipídico.

O genótipo CC (rs2228145) também mostrou ter efeito de interação com o consumo de fibras totais para o desfecho de IMC, na qual para cada unidade de fibra consumida os valores do IMC aumentariam. Efeito semelhante ao encontrado para circunferência da cintura, desfecho no qual o genótipo CC mostrou interação com o consumo de fibras. Esses resultados sugerem um possível efeito negativo dessa variação genética quanto ao consumo desse alimento, por talvez alterar o metabolismo dos carboidratos e a velocidade com que são absorvidos. Quanto mais rápido um carboidrato é absorvido maior é o índice glicêmico, e mais rapidamente a glicemia se eleva. Quando a glicemia se eleva muito rápido a insulina não consegue captar toda a glicose disponível, armazenando o que sobrou em forma de gordura, nas células adiposas, elevando assim o IMC e a CC do indivíduo.

Com relação aos efeitos do polimorfismo rs2228145 nos desfechos antropométricos encontrou-se uma interação entre o genótipo CC e consumo de vitamina A para o desfecho de circunferência da cintura. Os indivíduos homozigotos C apresentaram maior suscetibilidade em ter uma circunferência maior, ou seja, para esses indivíduos o consumo de vitamina A deveria ser mais monitorado. Sugere-se que o polimorfismo pode ter influência na metabolização da vitamina A, a qual está envolvida no metabolismo da tireóide, na liberação de insulina e na regulação da enzima retinol saturase. A possível relação da ingestão de vitamina A com excesso de peso pode estar relacionada ao metabolismo da tireóide. De acordo com Zimmermann et al. (2007) a deficiência deste micronutriente tem múltiplos efeitos sobre o eixo hipófise-tireóide, em virtude da modulação do metabolismo da glândula tireóide, do metabolismo periférico do hormônio tireoidiano e da produção de tirotrópina (TSH) pela hipófise. Em crianças com deficiência de vitamina A, as maiores concentrações de TSH em face da maior circulação de tiroxina total sugerem resistência central para a supressão do TSH normal pelo hormônio tireoideano (SCHUPP et al., 2009).

Além destes achados, outros estudos sugerem que a enzima retinol saturase inibe a adipogênese. Essa enzima é regulada pela transcrição dos receptores proliferadores ativados de peroxissomas (PPAR), que desempenham papel importante na biologia dos adipócitos (MILLS et al., 2008). No tecido adiposo, a enzima retinol saturase é expressa nos adipócitos, mas é diminuída na obesidade, possivelmente devido à maior infiltração de macrófagos, que inibe a expressão desta.

Ademais, estudo com 76 homens e mulheres com obesidade identificou associação significativa entre a proteína do soro do retinol (RBP) e a obesidade e a resistência à insulina (FERNANDES et al., 2007). Notou-se que as concentrações séricas de apo-RBP foram duas vezes maiores entre os obesos quando comparados aos não obesos. Em contraste, a taxa de retinol/RBP foi significativamente menor entre os obesos. Nesses, a RBP foi associada à concentração de insulina, índice HOMA-IR e índice de sensibilidade à insulina. A RBP foi associada com o IMC apenas quando indivíduos obesos e não obesos foram agrupados.

Como possível efeito protetor contra o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 podemos citar a interação encontrada entre o genótipo CC (rs2228145) e o consumo de carboidratos, que mostrou reduzir os valores de glicemia a cada unidade de carboidrato consumida. Tal efeito talvez possa ser explicado por uma provável atuação do polimorfismo na regulação da liberação de insulina, sendo essa estimulada pelo consumo desse macronutriente. O efeito protetor do alelo C do polimorfismo rs2228145 foi detectado quanto ao desenvolvimento de diabetes tipo 1 em 8.371 diabéticos tipo 1 e em 10.371 controles saudáveis (FERREIRA et al., 2013).

Com relação aos resultados referentes ao polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* observou-se diferença significativa ($p=0,026$) quanto ao consumo de vitamina E. Os indivíduos homocigotos G apresentaram um consumo menor dessa vitamina quando comparados aos portadores do alelo A, sugerindo novamente um possível efeito de uma variação genética no comportamento alimentar, como o resultado encontrado para o polimorfismo rs2228145 e o consumo de vitamina B12.

Dependendo da população estudada as variações genéticas podem apresentar resultados diferentes ou até mesmo não apresentarem efeitos. Em um estudo realizado por Tabassum et al (2012), o polimorfismo rs2069845 do gene *IL6* foi associado a níveis mais elevados de IMC, circunferência da cintura e com obesidade em crianças indianas, porém em nossa amostra não foram detectadas associações significativas com parâmetros bioquímicos ou antropométricos.

Para os resultados de interação com este polimorfismo foi detectada uma interação entre o genótipo GG do polimorfismo rs2069845 com o consumo de proteínas para o desfecho de circunferência da cintura. Em indivíduos homocigotos G quanto maior o consumo de proteínas, menor a circunferência da cintura, o que pode sugerir um efeito protetor contra obesidade abdominal e doenças cardíacas.

6 CONCLUSÃO

Após a análise do consumo de macro e micronutrientes, dos parâmetros bioquímicos e antropométricos, juntamente com a análise molecular da amostra pode-se observar diversos efeitos e associações entre esses fatores e os polimorfismos.

Essas associações dos polimorfismos com a dieta nos remete ao fato de que cada indivíduo é único e pode apresentar respostas dietéticas diferentes de acordo com seu genótipo.

A nutrigenética, como já descrita, tem como objetivo compreender como a composição genética de um indivíduo coordena a resposta à dieta. Apesar dos extensos dados sobre polimorfismos genéticos em seres humanos, a sua tradução na prática médica tem sido lenta, pois deve-se levar em conta o tempo necessário para acumular dados sobre a incidência dos polimorfismos na população, apreciar o significado de uma certa variação genética na doença clínica, desenvolver adequadamente testes de diagnóstico a um custo razoável, e a capacidade do especialista para interpretar e oferecer opções de tratamento com medicamentos ou

dieta. O papel da nutrigenética na intervenção dietética direta em humanos está apenas começando.

Nossos resultados mostram que mesmo o consumo de nutrientes considerados saudáveis e necessários para a manutenção da saúde do organismo deve ser analisada, no futuro, de acordo com o genótipo do indivíduo.

É evidente que existem muitos polimorfismos que podem influenciar o risco de doenças cardiovasculares, diabetes, entre outras. A análise dessas variações genéticas fornece uma importante ferramenta molecular para investigar o papel da nutrição na saúde humana, e sua consideração em estudos clínicos, metabólicos e epidemiológicos pode contribuir para a definição e otimização de dietas.

Mais estudos devem ser realizados para complementar esses achados, principalmente pelos polimorfismos apresentarem resultados diferentes de acordo com a população estudada.

REFERÊNCIAS

- ABEYWARDENA, M. Y.; et al. Cardiovascular biology of interleukin-6. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, 2009.
- ADA - American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. **Diabetes Care**, v.27, n.1. 2004
- AFMAN, L; MULLER, M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. **Journal of the American Dietetic Association**, v.106, n.4, 2006.
- AKIRA, S.; TAGA, T.; KISHIMOTO, T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology*, v. 54, n. 1, 1993.
- ARANCETA, J.; et al. Prevention of overweight and obesity: a Spanish approach. **Public Health Nutrition**, v. 10, 2007.
- BALKAU, B.; et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA) A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries. **Circulation**, v. 116, n. 17, 2007.
- BAUER, J.; et al. Regulation of interleukin-6 expression in cultured human blood monocytes and monocyte-derived macrophages. **Blood**, v.72, 1988.
- BELLIA, A.; et al. The linosa study II: Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a caucasian genetic isolate. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Disease**, v.19, 2009.
- CHAGNON, Y.; PÉRUSSE, L.; BOUCHARD, C. Familial aggregation of obesity, candidate genes and quantitative trait *loci*. **Current Opinion in Lipidology**, v.8, 1997.
- DAS, S. K.; et al. Linkage and association mapping of a chromosome 1q21-q24 type 2 diabetes susceptibility locus in northern European Caucasians. **Diabetes**, v. 53, 2004.
- DESOUZA, C.; GILLING, L.; FONSECA, V. Management of the insulin resistance syndrome. **Current Diabetes Report**, v.1, n.2, 2001.
- DIXIT, V.D. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. **Journal of Leukocyte Biology**, v.84, 2008.

DORRESTEIJN, J.A.; et al. Obesity related hypertension. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, v. 154, 2011.

ELBEIN, S. C.; et al. Novel T2DM locus on chromosome 4 and confirmation of chromosome 1q21 T2DM linkage in multiplex African American families. **Diabetes**, v. 53, 2004.

ELKS, C.E.; et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. **Frontiers of Endocrinology**, v.3, 2012.

ESTEVE, E.; VILLUENDAS, G.; MALLOLAS, J.; et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with body mass index and with characteristics of the metabolic syndrome. **Clinical Endocrinology (Oxf)**, v. 65, n. 1, 2006.

FAROOQI, I.S. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, 2011.

FERNANDES, M.; et al. Perfil de consumo de nutrientes antioxidantes em pacientes com síndrome metabólica/Profile of antioxidant nutrient intake in patients with metabolic syndrome. **Revista de Ciência Médica**, v.16, n.4/6, 2007.

FERNÁNDEZ-REAL, J.; et al.. Interleukin-6 Gene Polymorphism and Insulin Sensitivity. **Diabetes**, v. 49, 2000.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A.; et al. Inflammation, oxidative stress and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v.12, n. 5, 2011.

FERREIRA, R.C.; et al. Functional *IL6R* 358Ala Allele Impairs Classical IL6 Receptor Signaling and Influences Risk of Diverse Inflammatory Diseases. **PLoS Genetics**, v.9, n.4, 2013.

FLEGAL, K.M.; et al. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. **Journal of the American Medical Association**, v. 298, 2007.

FONTAINE, K.R.; BAROFSKY, I. Obesity and health-related quality of life. **Obesity Reviews**, v.2, 2001.

FONTANIVE, R.; et al. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 41-63.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clinica Chimica Acta**, v.369, 2006.

GILLIES, P.J. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. **Journal of the American Dietetic Association**, v.103, n.12, 2003.

GLOYN, A.L. The search for type 2 diabetes genes. **Ageing Research Reviews**, v.2, 2003.

GORDON, S.; TAYLOR, P.R. Monocyte and macrophage heterogeneity. **Nature Reviews Immunology**, v.5, 2005.

GRUNDY, S.M. Metabolic Syndrome: what is it and how should I treat it? **ACC Current Journal Review**, v. 12, n. 3, 2003.

GUIMARÃES, D.E.D; et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista de Nutrição**, v. 20, n. 5, 2007.

GUARNIERI, G; et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. **Journal of Renal Nutrition**, v. 20, 2010.

HAMID, Y.H.; URHAMMER, S.A.; JENSEN, D.P.; et al: Variation in the interleukin-6 receptor gene associates with type 2 diabetes in Danish whites. **Diabetes**, v. 53, n. 12, 2004.

HAMID, Y.H.; et al. Variations of the interleukin-6 promoter are associated with features of the metabolic syndrome in caucasian danes. **Diabetologia**, v.48, 2005.

HEITMANN, B.L.; et al. Are genetic determinants of weight gain modified by leisure-time physical activity? A prospective study of Finnish twins. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.48, 1988.

HEYWARD, V.H.; STOLARCZYK, L.M. **Avaliação da composição corporal aplicada**. São Paulo: Manole, 2000.

HURT, R.T.; et al. The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, p.780-792, 2010.

HSUEH, W.A.; LAW, R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor-g on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. **American Journal of Cardiology**, v.92, 2003.

ISHIHARA, K.; HIRANO, T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v.13, n. 4-5, 2002.

JEFFREYS, M.; et al. Body mass index in early and mid-adulthood, and subsequent mortality: a historical cohort study. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v.27, 2003.

JELLIFFE, D.B. The assessment of nutritional status of community. Geneve, **World Health Organization**, Monograph 53, 1966.

JIANG, C.Q.; et al. Interleukin-6 Receptor Gene Polymorphism Modulates Interleukin-6 Levels and the Metabolic Syndrome: GBCS-CVD. **Obesity**, v.18, 2010.

KAHN, B.B.; et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. **Cell Metabolism**, v.1, 2005.

LEAN, M.E.J.; HAN, T.S.; MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ**, v. 311, 1995.

LEONARD, W.R.; SNODGRASS, J.J; ROBERTSON, M.L. Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. **Annual Review of Nutrition**, v.27, 2007.

LIU, K.H.; et al. Sonographic measurement of mesenteric fat thickness is a good correlate with cardiovascular risk factors: comparison with subcutaneous and preperitoneal fat thickness, magnetic resonance: imaging and anthropometric indexes. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v.27, 2003.

LUAN, J.; et al. Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. **Diabetes**, v.50, 2001.

LUMENG, C.N.; et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. **Diabetes**, v.56, 2007.

LYON, C.J.; LAW, R.E.; HSUEH, W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, v.144, n. 6, 2003.

MÉNDEZ, J.P.; et al. Impact of genetic variants of IL-6, IL6R, LRP5, ESR1 and SP7 genes on bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women with obesity. **Gene**, v. 528, n.2, 2013.

MILLS, J.P.; FURR, H.C.; TANUMIHARDJO, A.S. Retinol to retinolbinding protein (RBP) is low in obese adults due to elevated apo-RBP. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v.233, n.10, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. VIGITEL: *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

MUTCH, D.M., WAHLI, W.; WILLIAMSON, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **FASEB Journal**, v.19, 2005.

NCEP - National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation Journal**, v.106, 2002.

O'BRIEN, P.E. Bariatric surgery: mechanisms, indications and outcomes. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 25, 2010.

ORDOVAS, J.M.; MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics. **Current Opinion in Lipidology**, v. 15, n. 2, 2004.

PAIVA, C. E.; BOTTARO, M. Avaliação da composição corporal em meninos em

meninos brasileiros: o método de impedância. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v.4, n.1, 2002.

PEDERSEN, B.K.; FEBBRAIO, M.A.; MOONEY, R.A. Interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis.

Journal of Applied Physiology, v. 102, 2007.

PEREIRA, R.A.; SICHERI, R.; MARINS, V.M. Waist: hips girth ratio as a predictor of arterial hypertension. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, 1999.

PÉREZ-BRAVO, F.; et al. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene (Asp358Ala) and body mass index in Chilean women with type 1 diabetes.

Endocrine Research, v.37, n.4, 2012.

PETERSON, M.J.; CZERWINSKI, S.A.; SIERVOGEL, R.M. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model.

American Journal of Clinical Nutrition, v.77, 2003.

PHILLIPS, C.; et al. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome.

Current Opinion in Cardiology, v.21, 2006.

PHILLIPS, C.M.; et al. Dietary saturated fat modulates the association between

STAT3 polymorphisms and abdominal obesity in adults. **Journal of Nutrition**, v.139, 2009.

PHILLIPS, C.M.; et al. Additive effect of polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF- α genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome and its components. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.95, 2010.

PHILLIPS, C.M. Nutrigenetics and Metabolic Disease: Current Status and Implications for Personalised Nutrition. **Nutrients**, v.5, 2013.

PISCHON, T.; et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe.

New England Journal of Medicine, v.359, 2008.

PITSAVOS, C.; et al. The Adoption of Mediterranean diet attenuates the development of acute coronary syndromes in people with the metabolic syndrome.

Nutrition Journal, v. 2, n.1, 2003.

PIETILÄINEN, K.H.; et al. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents

aged 16y and 17y: a study of 4884 twins and 2509 singletons. **International Journal of obesity and related metabolic disorders**, v.23, n.2, 1999.

RANKINEN, T.; et al. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. **International journal of obesity and related metabolic disorders**, v.23, 1999.

REPETTO, G.; RIZZOLLI, J.; BONATTO, C. Prevalência, Riscos e Soluções na Obesidade e Sobrepeso: Here, There, and Everywhere. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, n. 6, 2003.

REXRODE, K.M.; et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Annals of Epidemiology**, v.13, 2003.

RIBEIRO-FILHO, F.F.; et al. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. **Obesity Research**, v. 11, 2003.

ROSS, R.; et al.. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.57, 1993.

SANTOS, C.R.; et al. Identificação da síndrome metabólica em diabéticos tipo dois atendidos em Hospital Universitário do Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, v.13, n.2, 2003.

SAVAGE, D.B.; et al. Resistin/fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. **Diabetes**, v. 50, 2001.

SCHUETT, H.; et al. How much is too much? Interleukin-6 and its signalling in atherosclerosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 102, 2009.

SCHUPP, M.; et al. ProcRetinol saturase promotes adipogenesis and is downregulated in obesity. **National Academy of Science**, v.106, n.4, 2009.

SEHGAL, P.B.; et al. Regulation of the acute phase and immune response in viral disease: Enhanced expression of the P2-interferon/hepatocyte-stimulating factor/interleukin-6 gene in virus-infected human fibroblasts. **Journal of Experimental Medicine**, v.167, 1988.

SHAH, T.; et al. Gene-centric analysis identifies variants associated with interleukin-6 levels and shared pathways with other inflammation markers. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v.6, n.2,. 2013.

SIMOPOULOS, Artemis P. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, editor. Antioxidants in nutrition and health. **CRC Press**, 1999.

SMITH, A.G.; et al. Diet induced obese mice have increased mortality and altered immune responses when infected with influenza virus. **Journal of Nutrition**, n. 137, 2007.

SONG, Y.; et al. The interaction between the interleukin 6 receptor gene genotype and dietary energy intake on abdominal obesity in Japanese men. **Metabolism Clinical Experimental**, v. 56, n. 7, 2007.

SPOSITO, A.C. et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, 2007.

- STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M.J.; MARTÍNEZ, J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, 2009.
- STEINBERG, G.R.; et al. Tumor necrosis factor α -induced skeletal muscle insulin resistance involves suppression of AMP-kinase signaling. **Cell Metabolism**, v.4, 2006.
- STUNKARD, A.J.; et al. An adoption study of human obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 314, 1986.
- TABASSUM, R.; et al. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. **Diabetes**, v. 61, n.3, 2012.
- TESAURO, M; et al. Metabolic syndrome, chronic kidney, and cardiovascular diseases: role of adipokines. **Cardiology Research and Practice**, v.7, 2011.
- VAN DONGEN, J.; et al. Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample. **Journal of lipid research**, v.54, n.10, 2013.
- VAN HALL, G.; et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 7, 2003.
- VAN OMMEN, B. 2004. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. **Nutrition**,v.20, 2004.
- VAN THUIJL, H.; KOLA, B.; KORBONITS, M. Appetite and metabolic effects of ghrelin and cannabinoids: involvement of AMP-activated protein kinase. **Vitamins & Hormones**, v.7, 2008.
- VARGAS, V.R.; et al. Influence of Asp358Ala polymorphism of the interleukin 6 receptor on response to a lifestyle modification intervention in individuals with metabolic syndrome. **Genetics and molecular research**, 2013.
- WALLACE, T.M.; MATTHEWS, D.R. The assessment of insulin resistance in man. **Diabetic Medicine**, v.19, n.7, 2002.
- WANG, H.; et al. Molecular screening and association studies of IL6R as a functional and positional candidate gene for type 2 diabetes (T2DM). **Diabetes**, v.52, 2003.
- WEISBERG, S.P.; et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **Journal of Clinical Investigation**, v.122, 2003.
- WHO - World Health Organization. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic**. Report. Geneva, 1997.
- WHO - World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva. World Health Organization, 1998.

WHO - World Health Organization. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000.

WHO-World Health Organization, **Report of a joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. Geneva: Technical Report Series, 2003.

WHO-World Health Organization. Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; Updated 2009.

WILLERSON, J.T.; RIDKER, P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. **Circulation Archives**, v.109, 2004.

WING, R.R.; et al. Change in waist–hip ratio with weight loss and its association with change in cardiovascular risk factors. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.55, 1992.

WOLFORD, J.K.; et al. Variants in the interleukin 6 receptor gene are associated with obesity in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*, v.80, n.3, 2003.

XAVIER, H.T.; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.101, n.4, 2013.

ZHANG, Y.; et al. Enhancement of cAMP levels and of protein kinase activity by tumor necrosis factor and interleukin 1 in human fibroblasts: role in the induction of interleukin 6. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.85, 1990.

ZIMMERMANN, M.B. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v.77, n.3, 2007.

ANEXOS

ANEXO A – 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.

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. Júlia Pasqualini Genro, que poderá ser contatada para qualquer esclarecimento pelo telefone 051-84438332. 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.

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
que aplica o questionário

Assinatura do pesquisador

ANEXO B – Anamnese Alimentar

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
 Ingera 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

Ingere 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: _____

História familiar :

DM: () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

HAS: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Cardiopatias: () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Colesterol elevado: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Triglicerídeos elevados: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Câncer: () sim () não Qual: _____

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Obesidade: () sim () não

() Parentesco Primário (pais e irmãos): () Materno () Paterno

() Parentesco Secundário (avós, tios e primos): () Materno () Paterno

Exames Laboratoriais:

Hemograma: hemoglobina: _____ hematócrito: _____ outros: _____

Glicemia em jejum: _____

Colesterol total: _____ LDL: _____ HDL: _____

Triglicerídeos: _____

Ácido úrico: _____

Creatinina: _____

Eletrólitos: _____

TSH: _____ T3: _____ T4: _____

Outros: _____

Recordatório Alimentar 24 horas

Desjejum _____ hs:

Colação _____ hs:

Almoço _____ hs:

Sobremesa:

Lanche _____ hs:

Janta: _____ hs:

Ceia: _____ hs:

VET do recordatório: _____ Kcal

HC: _____ g _____ %

Ptn: _____ g _____ % _____ g/kg/PA

Lip: _____ g _____ %

Tórax										
Cintura										
Quadril										
Coxa										
CB										
Pregas										
PCT										
PCB										
PSC										
PCI										
PCA										
PCC										
PCAM										
PCSE										
PCP										
PCT										
Resultados										
% de Gordura										
Peso Gordo										
Peso Magro										
MCM										

Evolução do paciente

Data	Evolução