



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

**RELAÇÃO ENTRE A DIETA E O POLIMORFISMO rs9939609 DO
GENE *FTO* E A INTERAÇÃO ENTRE OS MARCADORES
BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS**

Adriana Regina Bitello

Lajeado, dezembro de 2013

Adriana Regina Bitello

**RELAÇÃO ENTRE A DIETA E O POLIMORFISMO rs9939609 DO
GENE *FTO* E A INTERAÇÃO ENTRE OS MARCADORES
BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS**

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

Orientadora: Prof^a Dr^a Simone Morello Dal Bosco

Coorientadora: Prof^a Dr^a Júlia Pasqualini Genro

Lajeado, dezembro de 2013



Dedico este trabalho

Ao meu marido Carlos Augusto, meus filhos Ana Carolina e Gabriel pelo amor e dedicação comigo, foi este amor que serviu de estímulo para nunca desistir e sempre buscar pelos meus ideais.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido Carlos Augusto a quem amo muito e devo todo o meu respeito e admiração, um homem de conduta exemplar, de coração amável e sincero, meu amigo de todas as horas;

Aos meus filhos Gabriel e Ana Carolina, razão do meu viver, que sempre estão ao meu lado de forma otimista e carinhosa, obrigada pela compreensão nas horas de ausência. Amo muito vocês;

Em especial aos meus pais, pelo amor, dedicação, incentivo e educação, ensinando-me sempre os valores, o caminho do bem, sem vocês nunca chegaria aqui;

Pelo amor incondicional da minha mãe querida, sempre amiga, dedicada comigo e com meus filhos;

A minha irmã e tias pelo incentivo, amizade e carinho a mim dedicado;

Aos meus irmãos queridos do Círculo Unidos pelo amor- ECC pelo carinho, amizade e apoio incansável a mim confiado;

A minha amiga e orientadora professora Dr^a Simone Morelo Dal Bosco pelo carinho, ensinamentos, incentivo, uma profissional competente, inigualável, obrigada minha amiga por fazer parte da minha vida;

As professoras co-orientadoras Dr^a Júlia Pasqualini Genro e Dr^a Verônica Contini pelos ensinamentos e pela introdução ao mundo da biologia molecular;

Aos meus cunhados e sobrinhas pelo pouso amigo e pelas conversas jogadas fora nas sextas-feiras após as aulas do mestrado;

E sem dúvida alguma, a Ele, a Deus Pai Todo Poderoso, que conhece como ninguém o meu íntimo, somente Ele sabe e compreende minhas virtudes e fraquezas, obrigado meu Senhor e meu Deus por guiar-me sempre no caminho do bem.

É com enorme alegria e satisfação que compartilho este trabalho.



Aprender, desaprender e reaprender novamente...
“O analfabeto deste novo milênio será aquele que não souber
aprender, desaprender e reaprender novamente”.
Alvin Toffler.

RESUMO

Introdução: O aumento da obesidade mundial é motivo de preocupação, sendo considerado fator de risco para o desenvolvimento de diversas doenças crônicas: como obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão, a hipercolesterolemia e doenças cardiovasculares. A ciência da nutrigenética vem sendo estudada com o intuito de desvendar a forma com que os fatores ambientais, principalmente a dieta se relacionam com os fatores genéticos, influenciando no aparecimento destas patologias. **Objetivo:** Esta dissertação teve como objetivo investigar a relação entre o consumo alimentar e o polimorfismo rs9939609 no gene *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)*. O gene *FTO* está relacionado com massa gorda e aumento do índice de massa corporal sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos. **Metodologia:** Participaram da pesquisa 346 indivíduos, de ambos os gêneros, frequentadores do ambulatório de nutrição do Centro Universitário Univates-RS-Brasil. Dados do perfil antropométrico (peso, altura, medidas de circunferências e percentual de gordura corporal) e de consumo alimentar (carboidratos, proteínas, gorduras, fibras, colesterol e micronutrientes) dos indivíduos foram coletados por profissionais treinados no ambulatório de Nutrição. As variáveis do consumo alimentar foram obtidas através do método de recordatório alimentar de 24 horas, utilizando o software *DietWin Professional* (versão 2008). Os parâmetros bioquímicos (glicose de jejum, colesterol e triglicerídeos) foram determinados usando kits comerciais da marca Bioclin®. O Ácido desoxirribonucléico (DNA) dos participantes foi extraído pelo método de sal. O polimorfismo rs9939609 foi genotipados através da técnica de discriminação alélica Taqman (Applied Biosystems). As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg calculado através do teste do qui-quadrado. A comparação entre o consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes, glicemia de jejum, perfil lipídico e parâmetros antropométricos foram realizada através de modelos lineares gerais univariados. As interações gene-nutriente foram testadas por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. **Resultados:** Na população estudada o peso e índice de massa corporal (IMC) apresentaram-se limítrofes. Não foi observado diferenças significativas no consumo alimentar de macronutrientes e micronutrientes, de fibras totais e de colesterol entre os genótipos. Quando analisado glicemia, perfil lipídico, parâmetro

antropométricos e gasto calóricos apenas o Colesterol HDL e Colesterol LDL (mg/dl) apresentaram significância ($P=0,041$ e $0,044$) respectivamente em relação ao genótipo heterozigoto *TA*. Foram detectadas interações significativas entre o genótipo *TA* e o consumo alimentar elevado de carboidratos em relação ao aumento do Colesterol HDL ($P=0,012$), assim como a relação do consumo baixo de vitamina B12 em aumento ao percentual de gordura corporal ($P=0,0003$). Em relação ao genótipo *AA* observamos uma interação significativa quanto ao consumo baixo de proteínas e o aumento dos níveis de triglicerídeos ($P=0,0182$), bem como nos parâmetros antropométricos, que os indivíduos homozigotos *A* que consumiam doses baixas de vitamina A e gorduras, apresentavam relação cintura-quadril (RCQ) aumentada ($P=0,020$ e $0,0022$) respectivamente. **Conclusão:** O alelo A, inicialmente considerado de risco para obesidade nesta população caracterizada saudável não apresentou risco quanto ao IMC elevado. A variante genética do gene *FTO* apresentou influencia sobre alguns parâmetros bioquímicos e antropométricos, em relação ao consumo de carboidratos e proteínas sobre o perfil lipídico e também sobre o consumo das gorduras e vitaminas sobre o percentual de gordura corporal e razão cintura-quadril. Considerando os poucos achados nesta área até o momento, ressalta-se a importância da realização de novas pesquisas, de forte impacto estatístico, para confirmar nossos achados.

Palavras-chave: Gene *FTO*. Gene. Nutriente. Antropometria. Perfil Bioquímico.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is increasing worldwide concern, is considered a risk factor for the development of several chronic diseases: such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia and cardiovascular diseases. The science of nutrigenetics has been studied in order to unravel the way that environmental factors, especially diet relate to genetic factors, influencing the appearance of these pathologies. **Objective:** This paper aimed to investigate the relationship between dietary intake and the polymorphism rs9939609 in the *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)* gene. The *FTO* gene is associated with fat mass and increased body mass index on biochemical and anthropometric parameters. **Methods:** Participants were 346 individuals, of both genders, goes outpatient nutrition Univates- RS - Brazil University Center . Anthropometric profile data (weight, height and the circumferences and body fat percentage) and food intake (carbohydrates , proteins , fats, fiber , cholesterol and micronutrients) of individuals were collected by trained professionals at the clinic of Nutrition. The variables of dietary intake were obtained by the method of feeding 24 hours recall using DietWin® Professional (version 2008) software. Biochemical parameters (fasting glucose , cholesterol and triglycerides) were determined using commercial kits from Bioclin ® brand . Deoxyribonucleic acid (DNA) of the participants was extracted by salt method. rs9939609 polymorphism was genotyped using the technique of *Taqman* allelic discrimination (Applied Biosystems). Allele frequencies were estimated by direct counting and Hardy- Weinberg calculated using the chi -square test. Comparison between dietary intake of macronutrients and micronutrients , fasting glucose , lipid profile and anthropometric parameters were performed using univariate general linear models . The nutrient-gene interactions were tested using multiple linear regression with backward stepwise modeling manual. **Results:** In the population studied the weight and body mass index (BMI) were borderline. No significant differences were observed in food intake of macronutrients and micronutrients, fiber and total cholesterol among genotypes. When analyzed blood glucose, lipid profile, anthropometric parameters and caloric expenditure only HDL cholesterol and LDL cholesterol (mg / dl) were significant ($P= 0.041$ and 0.044) respectively in relation to TA genotype. Significant interactions between the TA genotype and high dietary

intake of carbohydrates in relation to the increase in HDL cholesterol ($P= 0.012$) were detected , as well as the relative low consumption of vitamin B12 increase in the percentage of body fat ($P=0.0003$) . Regarding the AA genotype observed a significant interaction on the low- protein and increased levels of triglycerides ($P = 0.0182$) as well as in anthropometric parameters , the homozygous A who consumed low doses of vitamin A and fats , had waist-hip ratio (WHR) increased ($P= 0.020$ and 0.0022) respectively. **Conclusion :** The allele initially considered a risk for obesity in this healthy population characterized showed no risk in the high BMI . A genetic variant of the *FTO* gene had influence on some biochemical and anthropometric parameters in relation to the consumption of carbohydrates and proteins on lipid profile and also the consumption of fats and vitamins on the percentage of body fat and waist-hip ratio . Considering the few findings in this area to date, underscores the importance of conducting further research , strong statistical impact , to confirm our findings.

Keywords: FTO gene. Gene. Nutrient. Anthropometry. Biochemical Profile.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização genômica do gene <i>FTO</i>	18
Figura 2 – Esquema representativo da Interação Gene – Nutriente.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de estudos realizados com gene <i>FTO</i>	20
Tabela 2 – Classificação internacional de peso para adultos segundo IMC.....	28
Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais da amostra.....	32
Tabela 4 – Frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo investigado.....	33
Tabela 5 – Consumo alimentar de macro e micronutrientes de acordo com os genótipos do <i>rs9939609</i> no gene <i>FTO</i>	34
Tabela 6 – Glicemia, perfil lipídico, parâmetros antropométricos e gasto calórico de acordo com os genótipos do <i>rs9939609</i> no gene <i>FTO</i>	36
Tabela 7 – Interações <i>rs9939609_FTO</i> *macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico (procedimento <i>backward stepwise</i>).....	37
Tabela 8 – Interações <i>rs9939609_FTO</i> *macronutriente sobre parâmetros antropométricos (procedimento <i>backward stepwise</i>).....	38
Tabela 9 – Interações <i>rs9939609_FTO</i> *micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico (procedimento <i>backward stepwise</i>)	39

Tabela 10 – Interações rs9939609_*FTO**micronutriente sobre parâmetros antropométricos (procedimento *backward stepwise*).....40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

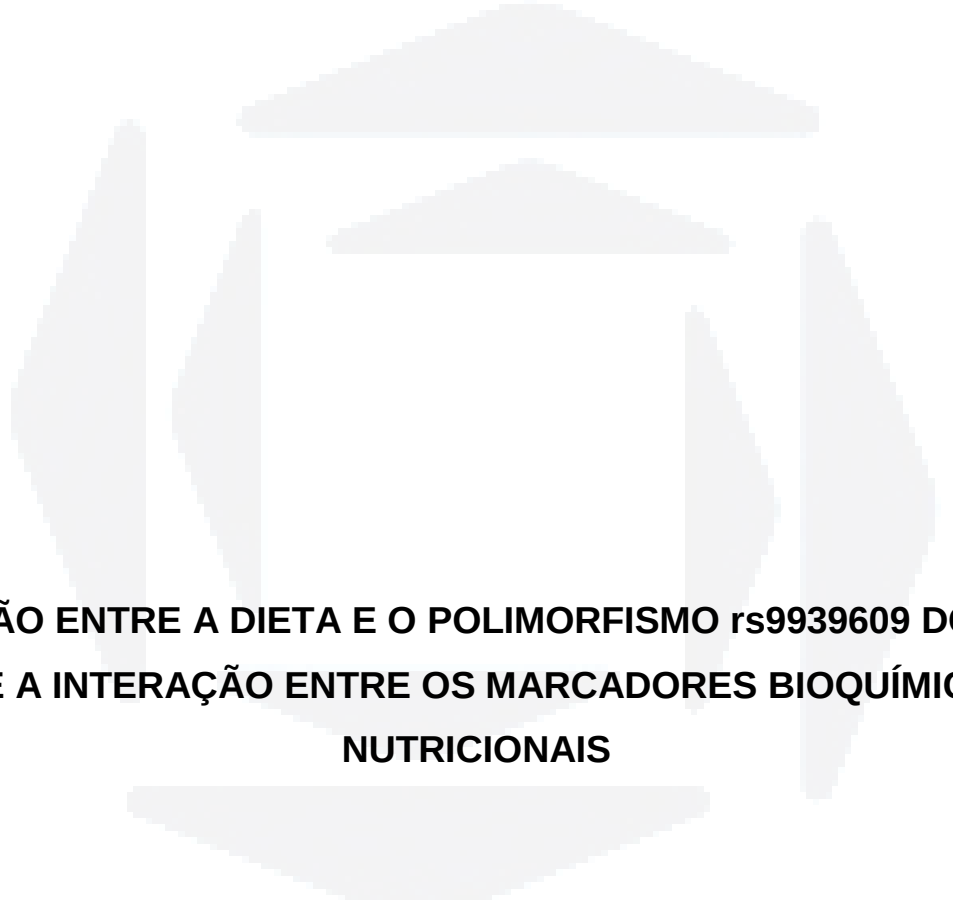
AGS	Acido Graxos Saturados
CC	Circunferência da Cintura
DL	Desequilíbrio de ligação
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DMEC	Dieta Malmö e Estudo do Câncer
<i>FTO</i>	<i>Fat Mass and Obesity Associated</i>
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IES	Instituição de Ensino Superior
EPI	Equipamento de proteção individual
<i>IL-6</i>	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal

<i>LEP</i>	<i>Leptina</i>
<i>LEPR</i>	<i>Receptor de leptina</i>
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
<i>MC4R</i>	<i>Melanocortina-4</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
<i>PPAR-gama</i>	Receptor ativo por proliferados de peroxissoma
QFA	Questionário de frequência alimentar
R24h	Registro alimentar de 24 horas
RCQ	Razão Cintura Quadril
SM	Síndrome Metabólica
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Tema	16
1.2 Problema	16
1.3 Objetivos	17
1.3.1 Objetivo geral	17
1.3.2 Objetivos específicos	17
1.4 Justificativa	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 Gene <i>FTO</i> e <i>SNP</i> 9939609.....	18
2.2 Interação gene e nutrientes.....	25
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	27
3.1 Antropometria	27
3.2 Registro alimentar de 24 horas (R24h)	29
3.3 Coleta de sangue	30
3.4 Avaliações bioquímicas	30
3.5 Extração de DNA	30
3.6 Análise molecular	31
3.7 Análise estatística	31
4 RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO	40
6 CONCLUSÃO	45

REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	53



RELAÇÃO ENTRE A DIETA E O POLIMORFISMO rs9939609 DO GENE *FTO* E A INTERAÇÃO ENTRE OS MARCADORES BIOQUÍMICOS E NUTRICIONAIS

1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência da obesidade reflete negativamente na saúde pública. Em todas as regiões do mundo, a obesidade duplicou entre 1980 e 2008, hoje, meio bilhão de pessoas – 12 % da população – são consideradas obesas. A obesidade e o diabetes atualmente ameaçam a saúde, bem-estar e também o bem-estar econômico de praticamente todos os países do mundo (ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL, 2012).

Mais da metade da população brasileira tem excesso de peso, conforme o Ministério da Saúde (2013) o percentual de pessoas com excesso de peso supera mais da metade da população brasileira. A pesquisa VIGITEL 2012 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) mostra que 51% da população (acima de 18 anos) estão acima do peso ideal, em 2006, o índice era de 43%. A obesidade cresceu no país, atingindo o percentual de 17% da população. Em 2006, quando os dados começaram a ser coletados pelo Ministério, o índice era de 11%.

A mudança nos padrões nutricionais da população brasileira pode ser observada também na Pesquisa de Orçamentos Familiares - POF (2008-2009) em que se observa um crescente aumento nos números de excesso de peso e obesidade em todas as faixas etárias, mas principalmente na população com idade superior a 20 anos. Neste grupo 62,5% e 64,9% dos homens e mulheres, respectivamente, estão com peso acima do ideal.

Muitas doenças crônicas, como obesidade, DM2, doenças cardiovasculares (DCV) e síndrome metabólica (SM), têm sua patogênese relacionada a fatores ambientais e genéticos (AFMAN; MULLER, 2006). A dieta encontra-se entre estes fatores ambientais, a qual pode contribuir na incidência e na gravidade dessas doenças crônicas. Os componentes da dieta podem ter um efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética, efeito este considerado como interação entre gene e nutriente (GILLIES, 2003).

Entre vários genes estudados para obesidade, destaca-se o gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity Associated*), que é um gene relacionado com massa gorda e aumento do índice de massa corporal (CAUCHI *et al.*, 2009). Em um estudo de associação de varredura genômica para DM2 identificaram variantes comuns no gene *FTO* que predisõem os adultos diabéticos através de um efeito sobre o IMC (FRAYLING *et al.*, 2007).

Núcleos hipotalâmicos são de interesse particular para expressão do gene *FTO*, pois o equilíbrio de energia e do controle dos núcleos é influenciado por sinais nutricionais (FREDRIKSSON *et al.*, 2008). Sendo o hipotálamo uma região envolvida na regulação do apetite e por ser este gene altamente expresso nele, o aumento da ingestão de energia e

em especial o consumo de gordura tem demonstrado estar associada ao gene *FTO* (CECIL *et al.*,2008).

Em um estudo com adultos foi evidenciado que os portadores do alelo A do gene *FTO* consomem mais energia (SPEAKMAN; RANCE; JOHNSTONE, 2008), enquanto que o genótipo não parece influenciar o gasto de energia (BERENTZEN *et al.*,2008; FRANKS *et al.*,2008). Estes resultados indicam que o *FTO* está associada com a obesidade, principalmente ao influenciar a regulação do apetite.

A compreensão e interligação dos fatores que exercem influência na obesidade e outras doenças crônicas, como estilo de vida, a genética e o consumo dietético, são de suma importância para propor mudanças nos hábitos de vida, prevenindo o surgimento destas patologias e ofertando assim uma melhor qualidade de vida (MUTCH *et al.* 2005).

1.1 Tema

Interação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* com a dieta e a sua relação com dados antropométricos e marcadores bioquímicos.

1.2 Problema

A interação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* com a dieta influencia os parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo geral

Investigar se a interação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* com a dieta influencia os marcadores bioquímicos e antropométricos.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar as frequências alélicas e genotípicas para polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*;
- Analisar o consumo alimentar de macronutrientes (carboidratos, proteínas, gorduras), micronutrientes (vitamina A, C, E, B12 e zinco), fibras totais e colesterol em relação com o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*;
- Verificar se a interação entre os hábitos alimentares e o polimorfismo genético analisado influencia nos parâmetros antropométricos como peso, altura, composição corporal, circunferência da cintura (CC), razão cintura-quadril (RCQ) e IMC e também os bioquímicos: colesterol total, HDL (Lipoproteína de alta densidade), LDL (Lipoproteína de baixa densidade), triglicerídeos e glicose.

1.4 Justificativa

A obesidade é uma doença complexa, com base genética e ambiental (MARTI *et al.*, 2008). A variante rs9939609 do gene *FTO* é a mais investigada e associada com os fenótipos relacionados a obesidade (LOOS; BOUCHARD, 2008) este polimorfismo tem sido alvo de estudo de interesse na relação obesidade e interação nutriente (CORRELA *et al.*, 2011; SONESTEDT, 2009). Um estudo apontou que o fator de herdabilidade genética para a obesidade, fica em torno de 40 a 70% (D'ANGELO; KOIFFMANN, 2012),

no entanto o aumento da susceptibilidade genética da obesidade pode ser modificado por fatores ambientais, atividade física e composição dieta (ANDREASEN, 2008). Independentemente do fator mais influente, seja dieta ou genótipo a interação entre ambas é de grande importância no contexto das doenças crônicas e no equilíbrio entre saúde e doença (ISAAK; SIOW, 2013).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Gene *FTO* e o polimorfismo rs9939609

Entre vários genes estudados para obesidade, destaca-se o gene *FTO*, que é um gene relacionado com massa gorda e aumento do índice de massa corporal. O gene *FTO* está localizado no cromossomo 16q12.2 (Fig.1), seu tamanho é de 1.334 pares de bases (<<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO-IT1&search=gene+FTO#header> acesso 11/11/2012).

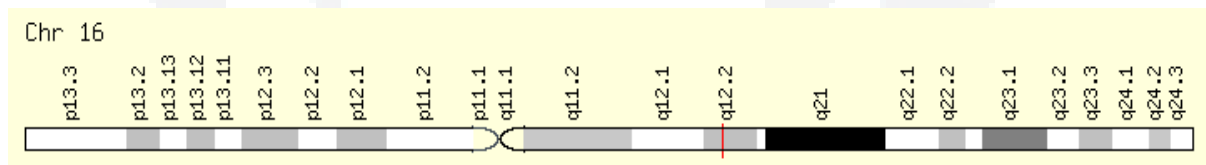


Fig.1 *FTO*-IT1 Gene na localização genômica (GENE CARD).

O gene *FTO* foi descoberto em 2007 em estudos de associação de varredura genômica para a DM2 (CAUCHI *et al.*, 2009). A função do produto do gene *FTO* e as vias biológicas envolvidas são ainda desconhecidos, mas os perfis de expressão de genes que mostram *FTO* são expressos especialmente em partes específicas do cérebro, como hipotálamo (FRAYLING *et al.*, 2007).

O *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) rs9939609, localizado no primeiro intron, foi um dos primeiros polimorfismos a ser identificado e associado com a obesidade (LOOS,BOUCHARD, 2008; CAUCHI *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2010). O polimorfismo rs9939609 cuja a troca de base é A/T, tem a sua frequência na população europeia em 39% e 42% em pacientes com DM2, neste estudo os adultos homozigotos para o alelo de risco A pesavam cerca de 3 kg a mais e tiveram um maior risco para obesidade quando

comparados àqueles que não tinham a presença do alelo de risco (FRAYLING *et al.*, 2007).

O gene *FTO* pode influenciar o apetite através de ações que controlam a fome e saciedade em partes do hipotálamo, local onde é expresso, indicado assim uma influência na regulação do apetite e ingestão de alimentos (CECIL *et al.*, 2008; LLEWELLYN *et al.*, 2012; OLSZEWSKI *et al.*, 2009) e outros estudos também já investigam este gene em relação aos macronutrientes (CECIL *et al.*, 2008; BAUER *et al.*, 2009; BRUNKWALL *et al.*, 2013).

Um recente estudo na Suécia utilizando base populacional da Dieta Malmö e Estudo do Câncer (DMEC) analisou 22.799 indivíduos em relação à dieta. Foi investigada a relação entre o gene *FTO* (rs9939609) e ingestão de 27 grupos de alimentos, incluindo registros de 7 dias de refeições e bebidas frias. Concluíram que o alelo A pode associar-se com certa preferência alimentar e em particular com certos alimentos altamente energéticos. Seus resultados sugerem que os indivíduos obesos portadores do alelo A não só pode associar-se com o apetite em geral, mas também com preferência para os grupos alimentares específicos. Nos indivíduos portadores do alelo A foram observados um consumo significativamente maior para biscoitos, doces e bebidas menos suaves ($P < 0,0001$ para ambos) em comparação com os homozigotos TT (BRUNKWALL *et al.*, 2013).

Outro estudo com 8.842 adultos e 711 crianças coreanas, investigou duas variantes do gene *FTO* (rs9939973 e rs9939609) em relação ao índice de massa corporal (IMC) elevado e fatores do estilo de vida. Resultados demonstraram uma forte associação entre o *FTO* variantes genéticas e os níveis de IMC, identificaram ainda uma associação entre rs9939973 e rs9939609 com o excesso de peso tanto para crianças e adultos. Além disso, observou-se uma associação significativa entre polimorfismo rs9939609 e ingestão de gordura em crianças ($P = 0,008$), mas não em adultos. Em subgrupo de crianças e atividade física, rs9939609 os portadores do alelo A tinham um IMC maior em relação aos homozigotos TT ($P = 0,0147$) (LEE *et al.*, 2010).

A Tabela 1 descreve alguns estudos do gene *FTO* e a sua relação com a obesidade e fatores associados.

Tabela 1 - Estudos realizados com gene *FTO*.

SNP	População (Delineamento)	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs9939609	1239 mulheres e 1240 homens	Inglaterra	Metabolismo da obesidade.	A associação entre o <i>FTO</i> rs9939609 e IMC reforçou durante a infância e adolescência (taxa de mudança: 0,007 SDS / A-alelo / IC 95%: 0,003-0,010, $P < 0,001$) ► ↑ atingindo um pico de intensidade com a idade de 20 anos ↓ enfraquecendo durante a vida adulta (-0.003 SDS / Um alelo / ano, a -0.005 -0.001, $P = 0,001$).	HARDY et al.; 2010.
rs9939609	3337 Crianças	Inglaterra	Metabolismo da obesidade	Este estudo mostrou mudanças suas associações com o IMC e peso, respectivamente, fortalecendo durante a infância até a idade de 20 anos, e, em seguida, enfraquecendo com o aumento da idade adulta.	WARDLE et al.; 2008.
rs9939609	348 Crianças	Brasil	Metabolismo da obesidade	Neste estudo de caso-controle de replicação independente o alelo A foi associado com o aumento da adiposidade, o homozigoto AA reduziu significativamente os escores de Receptividade saciedade ($P = 0,008$, ANOVA). Na idade de 4, observou-se uma associação significativa entre o genótipo A A e uma média maior IMC Z-score ($P = 0,036$). Aos 8, o genótipo AA ainda apresentavam um IMC maior Z-score ($P = 0,011$) e com diferenças marginais no volume de gordura subcutânea ($P = 0,048$).	Da SILVA et al.; 2013.

SNP	População (Delineamento)	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs9939609 rs1421085	14.492 participantes adultos várias etnias	Estados Unidos da America.	DMT2 e Obesidade	Os achados foram replicados em uma amostra escolares, que mostrou que aqueles com pelo menos uma cópia do alelo apresentado com um IMC escore Z (P superior = 0,029) e do volume de gordura subcutânea (P = 0,016). Confirmou assim associação <i>FTO</i> snp rs9939609 com o aumento da massa corporal e gordura subcutânea em crianças brasileiras começam na idade de 4anos. Os participantes brancos, o alelo A foi associado com um risco aumentado de diabetes (odds ratio (OR) = 1,19, p <0,001) e obesidade (OR = 1,22, p <0,001); Em Africano-americanos, apenas o alelo C rs1421085 foi determinante do risco de obesidade (OR = 1,17, p = 0,05), mas foi encontrado para ser protetor contra o diabetes (OR = 0,79, p = 0,03). Polimorfismos <i>FTO</i> foram significativamente associados com a obesidade em brancos, mas não em Africano-americanos.	BRESSLER et al.;2010.
rs9939609	1978 jovens europeus e afro-americanos	Estados Unidos da America e Holanda	Metabolismo obesidade e DMT2	O gene foi significativamente associada com índice de massa corporal (IMC) (P = 0,01) , peso (P = 0,03) e circunferência abdominal (P = 0,04). Não foi encontrada associação significativa entre rs9939609 resistência à insulina (P > 0,05), ou entre rs9939609 e consumo de energia ou atividade física vigorosa (P > 0,05). Não foram observadas interações significativas de rs9939609 com etnia, gênero, consumo de energia ou atividade física (P > 0,05). Este estudo demonstra modestamente associada com o IMC e circunferência da cintura, mas não com o consumo de energia ou atividade física.	LIU et al.; 2010.

SNP	População (Delineamento)	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs9939609	7052 indivíduos (3430 casos de diabetes tipo 2 e 3.622 indivíduos não-diabéticos) do estudo PREDIMED (Prevenção com Dieta Mediterrânea)	Espanha	Metabolismo obesidade e DMT2	O polimorfismo não foi associado com DMT2 em toda a população. No entanto, encontraram consistentes interações gene-dieta com adesão ao MedDiet para o <i>FTO</i>-rs9939609 (P-interação = 0,039) mas quando a adesão a MedDiet era baixa os portadores do alelo de risco apresentaram um maior risco para DMT2 ($p=0,009$) e quando a adesão era alta este risco desaparecerá ($p=0,679$). Este estudo sugere que a associação do <i>FTO</i> -rs9939609 polimorfismos com diabetes tipo 2 depende da dieta e que uma elevada aderência ao MedDiet e neutraliza a predisposição genética.	ORTEGA-AZORIN et al.; 2012.
rs9939609	479 participantes	Finlândia	Metabolismo obesidade	Os participantes com genótipo de risco foi detectado naqueles com IMC superior médio de 30,6kg/m², 31,3 kg/m² e 34,5 kg/m² para os portadores respectivamente do TT, TA e AA (P = 0,005). e em especial naqueles que relataram uma dieta rica em gordura; Maior IMC também foi observada naqueles que tiveram uma dieta baixa em hidratos de carbono (P = 0,028) e fibra (P = 0,015). No entanto, na análise ajustada para o consumo total de energia, idade e sexo, interações significativas entre <i>FTO</i> e aportes não foram encontrados. Este estudo sugere que a associação entre o <i>FTO</i> genótipo e obesidade é influenciada pelos componentes da ingestão alimentar, e as recomendações dietéticas atuais são particularmente benéfico para aqueles que são geneticamente suscetíveis para a obesidade.	LAPPALAINEN et al.; 2012.

SNP	População (Delineamento)	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs9939609	1517 casos de diabetes e 2123 controles várias etnias	Estados Unidos da América	Metabolismo obesidade e DMT2	A frequência do alelo risco A do rs9939609 entre os controles foi muito menor nos asiáticos / Ilhas do Pacífico (17%) do que em negros (45%), brancos (40%) e hispânicos (31%). Associação com o IMC e circunferência da cintura em mulheres brancas e hispânicas, mas não entre as mulheres Islander preto e Ásia / Pacífico. Em média, cada cópia do alelo de risco A foi significativamente associada com 0,45 kg / m² aumento do IMC (95% intervalo de confiança (CI): 0,16-0,74, $P = 0,004$) e 0,97 centímetros de aumento na circunferência da cintura (95% CI: ,21-0,65, $P = 0,0002$); Não foram encontradas associações genéticas significativas com o risco de diabetes, dentro da amostra de estudo integral ou em qualquer grupo étnico.	SONG et al.; 2008.
rs9939609	3791 participantes	China	Metabolismo DMT2 e Obesidade	O SNP foi fortemente associada à obesidade ($P = 7,0 \times 10^{-4}$) e IMC ($P = 0,0024$) na população chinesa. O odds ratio para a obesidade foi de 2,60 (IC 95% 1,24-5,46) ($P = 0,011$) para o genótipo AA e 1,32 (1,05-1,66) ($P = 0,018$) para a AT genótipo comparação com o genótipo TT. Não encontraram associações significativas com diabetes tipo 2; A variação genética no <i>FTO</i> é fortemente associada à obesidade e IMC na população chinesa, apesar da variante de risco ser menos comum na população chinesa, mas seu tamanho efeito sobre o IMC é comparável com a da população europeia.	CHANG et al.; 2008.

SNP	População (Delineamento)	País (Etnia)	Fenótipo avaliado	Principais achados	Referências
rs9939609	2639 participantes	Japão	Metabolismo da obesidade.	Índice de massa corporal (IMC) foi significativamente associada com o polimorfismo do gene FTO ($p < 0,001$); Uma significativa associação do genótipo AA (odds ratio, 1,53 [95% intervalo confidencial, 1,04-2,24]) após ajuste para idade e sexo; Os fatores relacionados ao estilo de vida mostrou uma diferença significativa no gasto de energia para a atividade física moderada a alta intensidade ($p = 0,012$), com uma diminuição significativa para o genótipo AA ($p = 0,027$); O IMC foi significativamente maior no genótipo AA no grupo de atividade física de baixa ($p = 0,016$), mas não no grupo de atividade física alta ($p = 0,103$); O genótipo AA foi relacionado a obesidade nos indivíduos de baixa atividade física.	KARASAWA et al.; 2010.

Fonte a autora.

2.2 Interação gene e nutrientes

A obesidade reflete múltiplas interações entre o nosso estilo de vida e de herança genética. Evidentemente, o tipo de dieta consumida e a falta de atividade física irão promover a obesidade. No entanto também se entende que as causas e as consequências da obesidade dependem de vários fatores que precisam ser muito mais detalhados, para permitir a prevenção e tratamento eficaz, isso vai depender de nossa capacidade de desvendar as interações entre gene e ambiente (SYMONDS;SEBERT;BUDGE, 2011).

Podemos definir a interação entre gene e nutriente como uma modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético (ORDOVA; MOOSER, 2004). A dieta pode ter um efeito modulador nos fenótipos dependentes da variação genética (GILLIES, 2003).

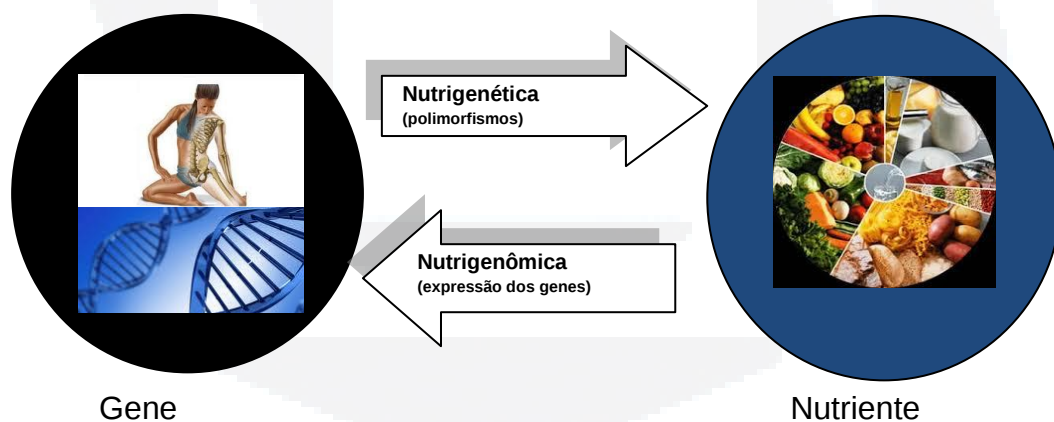


Fig.2 Esquema representativo da Interação Gene - Nutriente
(Adaptado GILLIES, 2003)

A nutrigenética estuda o efeito da variação genética na interação entre dieta e doença, com o objetivo de gerar recomendações dietéticas, considerando riscos e benefícios de dietas específicas ou componentes dietéticos para o indivíduo, de acordo com suas características genéticas (MULLER, 2003). Assim, a nutrigenética está baseada nas observações das respostas individuais à determinada modificação na dieta e também

na hipótese de que esta resposta diferencial está relacionada a polimorfismos genéticos que poderiam, então, predizer a resposta individual à dieta (ORDOVA; CORELLA, 2004).

No campo da nutrigenética diferentes genes e sua interação com nutrientes já foram estudados e associados com os mecanismos que predispõe à obesidade, como é o caso do *IL-6* (interleucina-6) (STRYJECKI; MUTCH, 2011), *PPAR-gama2* (receptor ativo por proliferados de peroxissoma 2) (ROBITAILLE et al.; 2003) e *FTO* (CAÇA et al., 2008).

Um estudo recente com 236 pacientes com DM2 o polimorfismo rs 9939609 do gene *FTO* foi associado com consumo de gordura e ingestão de fibras. Os pacientes com DM2, que eram portadores do genótipo AA do *FTO* rs9939609, tinham aumento no consumo de gordura e diminuição do consumo de fibras, independentemente do IMC (STEEMBURGO et al., 2013).

Outros dados podem ser demonstrados em um estudo cross-over randomizado, com quarenta homens com excesso de peso (32 de idade; IMC 27 kg/m²) estes indivíduos participaram de quatro sessões de uma semana, onde receberam três porções isoenergéticas e isovolumétricos de lanches de leite ou água (controle) em ordem aleatória. Para classificação do apetite foram utilizando escala com determinação visual analógica e consumo de energia em um almoço, foi avaliada 90 minutos após os lanches lácteos. Os indivíduos foram genotipados para gene *FTO*, genes *leptina* (*LEP*), receptor de leptina (*LEPR*) e uma variante, perto do locus receptor de melanocortina-4 (*MC4R*). A classificação de plenitude pós-prandial sobre o experimento completo após a ingestão dos diferentes lanches foi de 17,2% (P = 0,026) menor em comparação com portadores do homozigotos *TT* para rs9939609 do gene *FTO* e 18,6% (P= 0,020) menor em portadores comparados com homozigotos *AA* para rs7799039 da *LEP*. Estas observações indicam que os polimorfismos rs9939609 do *FTO* e rs7799039 da *LEP* estão relacionados com a variação na sensação de saciedade e pode desempenhar um papel na regulação da ingestão de alimentos (DOUGKAS et al.; 2013).

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

A amostra foi constituída por 346 indivíduos adultos, professores, alunos ou funcionários do Centro Universitário Univates, com idades entre 18 e 60 anos, de ambos os gêneros. Foram excluídos os indivíduos com doença infecto-contagiosa conhecida, deficientes mentais que não compreenderam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A), mulheres grávidas, indivíduos com câncer e usuários de medicamentos que poderiam interferir nos níveis glicêmicos, lipídicos e inibidores de apetite. O presente estudo do tipo transversal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Univates sob o protocolo 110/2011, que aprovou o estudo transversal que obedeceu a todos os critérios de ética em pesquisa para seres humanos, conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os indivíduos deram seu consentimento informado por escrito.

Após o aceite do convite, foi agendada a consulta nutricional no ambulatório de nutrição da Instituição de Ensino Superior (IES). Os participantes submeteram-se ao atendimento padrão do ambulatório de nutrição, ou seja, foram abordadas e coletadas informações a cerca dos hábitos de vida, hábitos alimentares, história clínica e história clínica familiar, dados antropométricos e de consumo alimentar (Anexo B). Ao final deste atendimento foi agendado um segundo encontro, momento em que foram realizados o exame de bioimpedância e a coleta da amostra de sangue (todos estes procedimentos serão detalhados a seguir).

3.1 Antropometria

Para a avaliação antropométrica dos participantes foram analisadas as seguintes características:

a) Peso: aferição realizada em balança de precisão, da marca *Welmy*, número de série: 66230, modelo: R-110, posicionada em uma superfície plana. O peso corporal é a medida antropométrica mais utilizada, sendo considerado indicador básico e importante na prática clínica, contudo, não determina as porções de massa magra, gorda e de fluidos. 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 joias e adornos, se fosse o caso (FONTANIVE et al., 2007).

b) Altura: aferida com a utilização de estadiômetro compacto, da marca *Wiso*, com haste fixa, em parede, sem rodapé e com piso não acarpetado. 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 se um indivíduo está no peso ideal. É determinado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2). A classificação internacional para adultos, segundo IMC, pode ser vista na Tabela 2.

Tabela 2 – Classificação internacional de peso para adultos segundo IMC

Classificação	IMC (kg/m^2)
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: OMS, 1998

d) Circunferência da cintura: realizada 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 *Cescorff* (JELLIFFE, 1966).

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

f) Relação cintura-quadril: obtida pela divisão dos perímetros da cintura (cm) e do quadril (cm). O valor encontrado pode ser utilizado como indicador para gordura visceral e

gordura intra-abdominal, além de ser considerada um indicador de risco para doença cardiovascular. De acordo Lohman et al (1988) os pontos de corte de risco são $\geq 0,85$ para mulheres e $\geq 1,00$ para homens. O Consenso Latino-Americano de Obesidade (1999) utiliza outro ponto de corte para os homens, $>0,9$.

g) Bioimpedância: 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 (FONTANIVE et al., 2007). 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 foi inferior a um minuto. Ao completar o exame o aparelho emitiu o resultado, contendo informações relativas à massa corporal 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: jejum de quatro horas, bexiga vazia, não estar no período pré-menstrual, inatividade física no dia anterior, não ingerir bebidas alcoólicas nos dois dias anteriores, suspender o uso de medicamento diuréticos uma semana antes do teste e não ingerir bebidas que contenham cafeína no dia anterior (FONTANIVE et al., 2007).

3.2 Registro alimentar de 24 horas (R24h)

O registro alimentar de 24 horas (R24h) é o mais comumente utilizado, por ser um instrumento bem aceito pelos entrevistados, o tempo de administração é curto, o custo é baixo e não promove alteração na dieta habitual do indivíduo, uma vez que o relato é posterior à ingestão. Neste tipo de abordagem o participante reporta todo o alimento (sólido e líquido) consumido nas 24 horas precedentes ao atendimento (BEATON, 1994).

Durante a consulta nutricional, foram coletadas informações acerca do consumo alimentar e calculados através do *software Dietwin* Profissional 2008, com o intuito de avaliar a ingesta de macro e micronutrientes dos indivíduos. O consumo de proteínas, carboidratos e gorduras foram calculados em percentual do consumo de energia total.

3.3 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 bioquímica, extração de DNA e genotipagem, de cada participante, foi de 10 ml. Nos casos em que o participante manifestou desconforto no momento da retirada da amostra, a mesma foi suspensa e outro momento foi agendado.

Para a coleta da amostra, os participantes foram orientados a comparecer em jejum absoluto de 12 horas, exigência para a realização do exame bioquímico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2010).

3.4 Avaliações Bioquímicas

As dosagens laboratoriais foram realizadas no laboratório de bioquímica da Instituição, em equipamento automatizado de Bioquímica *Mindray BS120*, através do método cinético enzimático, utilizando reagentes da marca *Bioclin*. A interpretação dos resultados utilizou como referência os valores contidos na bula de cada kit. Os exames bioquímicos analisados foram glicemia de jejum, triglicerídeos, colesterol total e colesterol HDL. O valor do colesterol LDL foi calculado através da Equação de Friedewald (1972):
$$\text{colesterol LDL (mg/dL)} = \text{Colesterol total} - \text{colesterol HDL} - (\text{Triglicerídeos}/5).$$

3.5 Extração do DNA

O DNA foi extraído empregando-se a técnica descrita por *Lahiri e Nurnberger* (1991) a partir de uma alíquota de 4ml do sangue periférico total coletado do participante, armazenado em tubo contendo ácido etilo diaminotetracético (EDTA, 25mM). Após a extração, o DNA foi armazenado em freezer a -4°C. O procedimento foi realizado no laboratório de biologia molecular da IES.

3.6 Análise Molecular

A genotipagem do SNP rs9939609 do gene *FTO* foi realizada através de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR) com ensaios de discriminação alélica *TaqMan* (Applied Biosystems, Foster City, CA).

3.7 Análise Estatística

Para testar a igualdade das médias e das medianas das características clínicas e laboratoriais dos indivíduos foi utilizado Teste *t* e *Mann-Whitney*, respectivamente. O teste não paramétrico *qui-quadrado* (χ^2) avaliou as associações entre as variáveis qualitativas e categóricas. As frequências alélicas e genotípicas foram estimadas por contagem direta e o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* foi calculado. As médias e/ou medianas do consumo alimentar de macro e micronutrientes, níveis glicêmicos, perfil lipídico e parâmetros antropométricos do SNP rs9939609 foram comparados por modelo linear geral univariado. Variáveis que não seguiam a distribuição normal foram logaritimizadas. As interações gene nutriente foram testadas por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. O nível de significância adotado foi de 5%, sendo considerados significativos valores de $p \leq 0,05$. O Software utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 21.0.

4 RESULTADOS

A amostra foi composta de 346 indivíduos, na sua maioria do gênero feminino (78,32%), com idade mediana de 25,7 anos (6,6). Estes resultados e as características demográficas e clínicas da amostra estão descritos na tabela 3.

A análise do consumo alimentar de carboidratos, proteínas e gorduras totais não apresentaram diferenças significativas entre os gêneros. Os homens consumiram uma maior quantidade colesterol ($P= 0,00006$), fibras totais ($P= 0,00004$), vitamina B12 ($P=0,04$) e zinco ($P=0,0001$) em relação as mulheres. Bioquimicamente, os valores de glicemia de jejum foram menores nas mulheres ($P=0,0004$) e maiores de HDL colesterol

($P<0,000001$) enquanto os homens menores valores de colesterol total ($P=0,0001$) e triglicerídeos ($P=0,011$). Foram observadas, ainda, diferenças significativas em todas as variáveis antropométricas entre os gêneros ($P<0,001$) (Tabela 3).

Tabela 3 – Características clínicas e laboratoriais da amostra

	Todos (n = 346)	Mulheres (n = 271)	Homens (n = 75)	Valor P^a
Idade (anos)	25,7 (6,6)	25,4 (6,6)	26,7 (6,5)	0,134274
Gasto calórico (kcal)	335,5 (793,8) ^b	190,2 (646,2) ^b	612,0 (1228,0) ^b	<0,000001
Tabagismo <i>lifetime</i> (sim)	14 (4,0)	10 (3,7)	4 (5,3)	0,742439
Uso de álcool (sim)	202 (58,4)	146 (53,9)	56 (74,5)	0,001066
Recordatório de 24 horas				
Carboidratos (% R24 horas)	52,4 (8,2)	52,7 (7,6)	51,4 (10,1)	0,233903
Proteínas (% R24 horas)	17,9 (5,2)	17,6 (4,9)	18,8 (5,7)	0,067830
Gorduras (% R24 horas)	29,7 (7,8)	29,7 (7,3)	29,8 (9,5)	0,962049
Colesterol (mg R24 horas)	200,5 (179,6) ^b	183,7 (161,0) ^b	254,8 (242,0) ^b	0,000060
Fibras Totais (g R24 horas)	19,2 (9,9)	18,0 (9,0)	23,4 (11,5)	0,000412
Vitamina A (mcg R24 horas)	212,6 (307,8) ^b	205,5 (326,4) ^b	225,5 (289,4) ^b	0,217327
Vitamina B12 (mcg R24 horas)	2,1 (2,6) ^b	2,1 (2,4) ^b	2,4 (2,9) ^b	0,049253
Vitamina C (mg R24 horas)	42,1 (83,4) ^b	46,3 (84,7) ^b	35,3 (82,8) ^b	0,246593
Vitamina E (mg R24 horas)	3,6 (6,8) ^b	3,5 (6,7) ^b	4,2 (8,0) ^b	0,940209
Zinco (mg R24 horas)	8,8 (7,6) ^b	8,3 (6,5) ^b	11,8 (9,6) ^b	0,000186
Bioquímica				
Glicemia (mg/dl)	85,5 (7,5)	84,7 (7,3)	88,2 (7,7)	0,000434
Colesterol total (mg/dl)	169,9 (36,2)	173,4 (35,6)	155,9 (34,4)	0,000160
Colesterol HDL (mg/dl)	60,7 (16,5)	63,9 (16,1)	49,2 (12,5)	<0,000001
Colesterol LDL (mg/dl)	90,8 (29,6)	91,1 (29,2)	89,6 (30,9)	0,693590
Triglicerídeos (mg/dl)	83,0 (49,0) ^b	87,0 (49,8) ^b	73,0 (56,5) ^b	0,011489
Parâmetros antropométricos				
IMC (kg/m ²)	23,8 (4,0)	23,4 (3,9)	25,3 (3,9)	<0,000001
RCQ (cm)	0,76 (0,07)	0,73 (0,05)	0,84 (0,05)	<0,000001
Gordura corporal (%)	26,4 (6,4)	28,3 (5,2)	19,6 (5,6)	<0,000001

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

^aMulheres *versus* homens;

^bMediana e (amplitude interquartil).

As frequências alélicas do polimorfismo rs9939609 foram 0,60 (T) e 0,39 (A). As frequências genótipos TT, TA e AA são respectivamente 36,4, 47,7 e 15,90% da amostra total e não revelam um desvio significativo dos valores esperados para o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Podemos observar as frequências alélicas e genóticas na tabela 4.

Tabela 4 – Frequências alélicas e genóticas do polimorfismo investigado

Frequências alélicas e genóticas	
rs9939609_ <i>FTO</i> ^c	Frequências
TT	126 (0,364)
TA	165 (0,477)
AA	55 (0,159)
Alelo T	0,603
Alelo A	0,397

O consumo de macronutrientes e micronutrientes conforme os genótipos do rs9939609 do gene *FTO* podem ser visualizados na tabela 5.

Tabela 5- Consumo alimentar de macro e micronutrientes de acordo com os genótipos do *rs9939609* no gene *FTO*

	rs9939609								
	TT (n = 126)	TA (n = 165)	AA (n = 55)	Poder	Valor P	TT (n = 126)	A+ (n = 220)	Poder	Valor P
Macronutrientes									
Carboidratos (% R24 horas)	52,8 (0,7)	51,8 (0,6)	53,1 (1,1)	0,173	0,484725	52,8 (0,7)	52,6 (0,6)	0,108	0,483580
Proteínas (% R24 horas)	17,6 (0,5)	18,2 (0,4)	17,4 (0,7)	0,164	0,506725	17,6 (0,5)	18,0 (0,4)	0,096	0,531320
Gorduras (% R24 horas)	29,6 (0,7)	30,0 (0,6)	29,5 (1,1)	0,069	0,882486	29,6 (0,7)	29,8 (0,6)	0,062	0,745048
Colesterol (mg R24 horas) ^a	2,3 (0,03)	2,2 (0,03)	2,3 (0,04)	0,074	0,853544	2,3 (0,03)	2,3 (0,02)	0,071	0,669082
Fibras Totais (g R24 horas)	20,2 (0,9)	18,2 (0,8)	19,7 (1,35)	0,318	0,225905	20,2 (0,9)	18,6 (0,7)	0,300	0,151245
Micronutrientes									
Vitamina A (mcg R24 horas) ^a	2,3 (0,05)	2,3 (0,04)	2,3 (0,07)	0,067	0,896106	2,3 (0,05)	2,3 (0,03)	0,069	0,687318
Vitamina B12 (mcg R24 horas) ^a	0,2 (0,04)	0,3 (0,04)	0,2 (0,07)	0,285	0,267367	0,2 (0,04)	0,3 (0,03)	0,339	0,122259
Vitamina C (mg R24 horas) ^a	1,6 (0,05)	1,6 (0,04)	1,6 (0,07)	0,073	0,862459	1,6 (0,05)	1,6 (0,04)	0,059	0,778161
Vitamina E (mg R24 horas) ^a	0,5 (0,05)	0,5 (0,05)	0,7 (0,08)	0,446	0,113612	0,5 (0,05)	0,6 (0,04)	0,419	0,418528
Zinco (mg R24 horas) ^a	0,9 (0,03)	0,9 (0,02)	0,9 (0,04)	0,051	0,993310	0,9 (0,03)	0,9 (0,02)	0,051	0,918995

A+ = portadores de A;

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

^aVariáveis log transformadas.

Para o desfecho de glicemia e perfil lipídico de acordo com os genótipos do polimorfismo estudado os únicos valores significativos foram para Colesterol Total ($P=0,041$) e Colesterol LDL ($P=0,044$) para os indivíduos com genótipo *TA*, conforme demonstra as Tabela 6.

Conforme representado na tabela 7 as interações do gene *FTO* com o polimorfismo rs9939609 em relação aos macronutrientes sobre a glicemia e perfil lipídico apontam que os indivíduos heterozigotos do genótipo *TA* que tem um consumo elevado de carboidratos também tem um aumento do Colesterol HDL ($P=0,012$) já os homozigotos *AA* quanto menor o consumo de proteínas mais elevado os níveis de triglicerídeos ($P=0,018$)

Ainda em relação aos macronutrientes e a interação do polimorfismo estudado sobre os parâmetros antropométricos podemos observar que os indivíduos homozigotos *AA* quanto menor for o consumo de gordura maior a RCQ ($P=0,020$) conforme tabela 8.

Tabela 6 – Glicemia, perfil lipídico, parâmetros antropométricos e gasto calórico de acordo com os genótipos do *rs9939609* no gene *FTO*

	TT (n = 126)	TA (n = 165)	AA (n = 55)	Valor P	TT (n = 126)	A+ (n = 220)	Valor P
Bioquímica							
Glicemia (mg/dl)	85,1 (0,7)	86,3 (0,6)	83,8 (1,0)	0,083598	85,1 (0,7)	85,7 (0,5)	0,498385
Colesterol total (mg/dl)	166,2 (3,2)	175,0 (2,9)	163,3 (4,8)	0,041765	166,2 (3,2)	172,0 (2,5)	0,158546
Colesterol HDL (mg/dl)	59,7 (1,5)	61,7 (1,3)	59,9 (2,2)	0,560765	59,7 (1,5)	61,2 (1,1)	0,421009
Colesterol LDL (mg/dl)	87,9 (2,6)	94,9 (2,3)	85,2 (4,0)	0,044874	87,9 (2,6)	92,5 (2,0)	0,174530
Triglicerídeos (mg/dl) ^a	4,4 (0,04)	4,5 (0,03)	4,4 (0,06)	0,710457	4,4 (0,04)	4,5 (0,03)	0,716847
Parâmetros antropométricos							
IMC (kg/m ²)	23,7 (0,4)	24,0 (0,3)	23,3 (0,5)	0,574727	23,7 (0,4)	23,7 (0,3)	0,928875
RCQ	0,76 (0,01)	0,76 (0,01)	0,76 (0,01)	0,868677	0,76 (0,01)	0,76 (0,01)	0,900489
Gordura corporal (%)	26,5 (0,6)	26,7 (0,5)	25,4 (0,9)	0,401921	26,5 (0,6)	23,3 (0,4)	0,785817

A+ = portadores de A;

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

^aVariável log transformada.

Tabela 7 – Interações rs9939609_ *FTO**macronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico (procedimento *backward stepwise*)

	<i>R</i> ² ajustado	B	Valor P	beta
Glicemia (mgdl)				
	0,029		0,001247	
Constante		80,757		
Proteínas (% R24 horas)		0,260	0,001247	0,179
Colesterol total (mgdl)				
	0,013		0,041765	
Constante		166,236		
<i>FTO</i> (TA)		8,804	0,042116	0,122
<i>FTO</i> (AA)		-2,981	0,609391	-0,031
Colesterol HDL (mgdl)				
	0,034		0,009397	
Constante		84,783		
<i>FTO</i> (TA)		-29,42	0,024071	-0,875
<i>FTO</i> (AA)		-1,431	0,937889	-0,032
Carboidratos (% R24 horas)		-0,400	0,036199	-0,199
Colesterol (mg R24 horas)		-0,020	0,006095	-0,169
<i>FTO</i> (TA)*Carboidratos (% R24 horas)		0,609	0,012324	0,975
<i>FTO</i> (AA)*Carboidratos (% R24 horas)		0,051	0,882235	0,061
Colesterol LDL (mgdl)				
	0,013		0,044874	
Constante		87,901		
<i>FTO</i> (TA)		7,042	0,047250	0,119
<i>FTO</i> (AA)		-2,671	0,577750	-0,033
Triglicerídeos (mgdl)^a				
	0,003		0,301437	
Constante		4,283		
<i>FTO</i> (TA)		0,176	0,354983	0,201
<i>FTO</i> (AA)		0,649	0,024467	0,551
Proteínas (% R24 horas)		0,008	0,309628	0,094
<i>FTO</i> (TA)*Proteínas (% R24 horas)		-0,008	0,411495	-0,188
<i>FTO</i> (AA)*Proteínas (% R24 horas)		-0,038	0,018272	-0,578

Termos de interação inseridos no modelo inicial: *FTO* (TA)*carboidratos, *FTO* (AA)*carboidratos, *proteínas, *gorduras, *colesterol e *fibras;

^aVariável log transformada.

Tabela 8 – Interações rs9939609_ *FTO**macronutriente sobre parâmetros antropométricos (procedimento *backward stepwise*)

	<i>R</i> ² ajustado	b	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,027		0,001858	
Constante		21,401		
Proteínas (% R24 horas)		0,134	0,001858	0,172
RCQ				
	0,058		0,000612	
Constante		0,709		
<i>FTO</i> (TA)		-0,001	0,987302	-0,004
<i>FTO</i> (AA)		0,100	0,034101	0,527
Gorduras (% R24 horas)		3,3E-4	0,708288	0,037
Colesterol (mg R24 horas)		8,9E-5	0,001530	0,183
Fibras Totais (g R24 horas)		0,001	0,010914	0,153
<i>FTO</i> (TA)*Gorduras (% R24 horas)		4,9E-5	0,964431	0,011
<i>FTO</i> (AA)*Gorduras (% R24 horas)		-0,004	0,020411	-0,579
Gordura corporal (%)				
	0,051		0,000024	
Constante		29,251		
Fibras Totais (g R24 horas)		-0,148	0,000024	-0,233

Termos de interação inseridos no modelo inicial: *FTO* (TA)*carboidratos, *FTO* (AA)*carboidratos, *proteínas, *gorduras, *colesterol e *fibras.

Quando analisado a interação rs9939609 no gene *FTO* em relação aos micronutrientes sobre a glicemia e perfil lipídico não detectamos nenhuma interação estatisticamente significativa (tabela 9).

Tabela 9 – Interações rs9939609_*FTO**micronutriente sobre a glicemia e perfil lipídico (procedimento *backward stepwise*)

	<i>R</i> ² ajustado	B	Valor P	beta
Colesterol total (mgdl)				
	0,029		0,009287	
Constante		165,006		
<i>FTO</i> (TA)		9,183	0,034520	0,129
<i>FTO</i> (AA)		-1,061	0,856090	-0,011
Vitamina A (mcg R24 horas)		0,014	0,020788	0,266
Vitamina B12 (mcg R24 horas)		-1,510	0,005382	-0,320
Colesterol LDL (mgdl)				
	0,013		0,044874	
Constante		87,901		
<i>FTO</i> (TA)		7,042	0,047250	0,119
<i>FTO</i> (AA)		-2,671	0,577750	-0,033

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

Em relação aos micronutrientes sobre os parâmetros antropométricos na interação com o polimorfismo estudado observamos que quanto menor o consumo de Vitamina A maior RCQ nos indivíduos homozigotos AA ($P=0,0022$) e que quanto menor o consumo de Vitamina B12 nos indivíduos heterozigotos TA maior o percentual de gordura ($P=0,0003$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Interações rs9939609_ *FTO**micronutriente sobre parâmetros antropométricos (procedimento *backward stepwise*)

	<i>R</i> ² ajustado	B	Valor P	beta
IMC (kg/m²)				
	0,055		0,000013	
Constante		23,402		
Vitamina B12 (mcg R24 horas)		0,128	0,000013	0,240
RCQ				
	0,047		0,001817	
Constante		0,733		
<i>FTO</i> (TA)		0,015	0,247383	0,104
<i>FTO</i> (AA)		0,032	0,053127	0,170
Vitamina A (mcg R24 horas)		3,1E-5	0,198236	0,125
Zinco (mg (R R24 horas)		0,002	0,001986	1,175
<i>FTO</i> (TA)*Vitamina A (mcg R24 horas)		-4,8E-5	0,125724	-0,170
<i>FTO</i> (AA)*Vitamina A (mcg R24 horas)		-1,2E-4	0,002217	-0,305
Gordura corporal (%)				
	0,056		0,000432	
Constante		27,311		
<i>FTO</i> (TA)		2,456	0,010379	0,195
<i>FTO</i> (AA)		-1,889	0,230510	-0,111
Vitamina B12 (mcg R24 horas)		0,113	0,015601	0,136
Zinco (mg (R R24 horas)		-0,124	0,023925	-0,126
<i>FTO</i> (TA)*Vitamina B12 (mcg R24 horas)		-0,773	0,000358	-0,261
<i>FTO</i> (AA)*Vitamina B12 (mcg R24 horas)		0,276	0,533815	0,056

Termos de interação inseridos no modelo inicial: *FTO* (TA)*vitamina A, *FTO* (AA)*vitamina A, *vitamina B12, *vitamina C, *vitamina E e *zinco.

5 DISCUSSÃO

Vários estudos relatam a importância da interação entre gene *versus* nutriente (GILLIES, 2003; MARTI et al., 2008; MULLER, 2003; STEEMBURGO, 2009). A influência do ambiente associado a fatores genéticos pode ser a resposta de muitas perguntas em relação às doenças crônicas. A nutrigenética visa entender de que forma o genótipo influencia a resposta genética, ou celular, a um estímulo nutricional (MUTCH et al., 2005), objetivando gerar recomendações dietéticas, observando riscos e benefícios de determinadas dietas ou componentes dietéticos para o indivíduo, de acordo com suas características genéticas (MÜLLER; KERSTEN, 2003).

No presente estudo pode-se observar algumas interações significativas do gene *FTO* e polimorfismo rs9939609 em relação aos macro e micronutrientes sobre os marcadores bioquímicos e parâmetros antropométricos. Porém não foi encontrada interação significativa em relação ao peso, IMC e consumo de macro e micro nutrientes em relação aos genótipos.

Em relação aos nossos resultados de associação do polimorfismo diretamente com os desfechos de consumo alimentar alguns estudos corroboram nossos dados, como o observado neste estudo finlandês de Prevenção de Diabetes de LAPPALAINEN *et al* (2012) em relação ao consumo de macronutrientes, neste estudo foi acompanhado consumo alimentar dos voluntários por 3,2 anos e investigaram a associação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e sua interação com o consumo alimentar e não foram associados valores médios de consumo de ingestão de macro nutrientes em relação ao rs9939609 do gene *FTO*.

No estudo de FRAYLING *et al* (2007) compararam o peso corporal entre os genótipos e encontraram em seu estudo que os adultos de ambos os sexos homozigotos para o alelo *T* para o rs9939609 são, em media, 3kg mais leves que os homozigotos *A*, e 1,5kg mais leves que os heterozigotos *TA*. Isto indica que os homozigotos *T* apresentam uma menor massa corporal. Já neste outro estudo em populações de ilhas oceânicas (Malásia, Micronésia e Polinésia) os resultados são contrários ao de FRAYLING *et al* (2007), pois dos 320 voluntários, aproximadamente, 73% eram obesos (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$) e não foi encontrada nenhuma relação entre os genótipos *AA*, *AT* ou *TT* com a obesidade, assim como no nosso estudo. Também observou que a frequência de indivíduos homozigotos *A* estava entre 1% e 12,5%, dependendo da amostra de cada ilha (OHASHI *et al.*, 2007).

Em nosso estudo encontramos uma média de frequência genotípica para homozigotos *A* de 15,9% para população com peso e IMC limítrofes, não relacionando com a obesidade, se considerar que a composição da nossa amostra é predominantemente de indivíduos saudáveis, podemos concluir que, na população estudada, o alelo *A* do polimorfismo rs9939609 não influencia os valores de peso e índice de massa corporal.

BRUNKWALL *et al* (2013) em seu estudo sobre associação das preferências alimentares em adultos sadios em relação ao gene *FTO* e a variante rs9939609 verificou

que os indivíduos portadores do alelo *A* não somente pode associar-se com o apetite em geral, como também com a preferência para os grupos alimentares específicos, os indivíduos portadores do alelo *A* consumiam significativamente mais biscoitos e doces em comparação aos indivíduos portadores do genótipo *TT*. Em nosso estudo o consumo de carboidratos não caracteriza um valor maior que o recomendado para ambos os genótipos, porém quando avaliado o consumo de carboidrato em relação ao perfil lipídico observa-se que nos indivíduos heterozigotos *TA* quanto maior era o consumo de carboidratos maior o nível de Colesterol HDL ($P=0,012$).

Em um outro estudo com dois grupos de indivíduos (CORELLA *et al.*, 2011) verificaram uma interação significativa com ingestão de Acido Graxos Saturados (AGS) para determinar o IMC em cada população, os resultados sugerem que a ingestão alta de AGS em vez de ingestão total de gordura podem ser mais relevantes para aumentar os efeitos do alelo de risco do gene *FTO* para o IMC. Assim como no estudo de SONESTEDT *et al* (2009) onde interações significativas entre a ingestão de gordura ajustado energia e o genótipo *FTO* ($P = 0,04$) e entre a ingestão de carboidratos ($P = 0,001$) no IMC. Este aumento observado no IMC foi restrita aquela que relataram uma dieta rica em gordura, com um IMC médio de 25,3 (IC 95%: 24,9, 25,6) entre os homozigotos *TT* e de 26,3 (IC 95%: 25,8, 26,8) para o genótipo *AA* ($P = 0,0001$).

Apesar do nosso estudo não sustentar valores significativos para interação do consumo de gordura total entre os genótipos estudados, assim como IMC acima dos valores limítrofes, quando analisado o consumo de gordura em relação aos parâmetros antropométricos curiosamente observa-se que quanto menor o consumo de gorduras, maiores os valores da relação RCQ ($P=0,020$). Sugerimos que este fato pode estar relacionado ao tipo de gordura consumida e que mais estudos de intervenção através de controle nutricional acompanhado devem ser feitos.

No estudo de RAZQUIN *et al* (2010) baseada na dieta mediterrânica, rica em gorduras mono e poli-insaturada, que esta forneciam aos portadores do alelo de risco do rs9939609 do gene *FTO* alguma proteção contra o ganho de peso corporal após 3 anos de intervenção nutricional. ORTEGA-AZORÍN *et al* (2012) também constataram que adesão a uma dieta (MedDiet) influencia na interação gene *versus* nutriente, eles estudaram a DM2 em dois grupos de caso controle na Espanha, e obtiveram interação significativa entre dieta e polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* na determinação da DM2 ($P=0,039$). A interação do polimorfismo em relação a DM2 dependeu somente da adesão

a dieta, quando a adesão era baixa (≤ 9 pontos), os portadores do alelo variante (alelo risco para obesidade) tiveram um risco maior de prevalência de DM2 ($P = 0,019$) já quando a adesão era alta (> 9 pontos), não houve associação desses polimorfismos com DM2 ($P = 0,673$) para gene *FTO*.

Já outro estudo do tipo transversal com 129 adultos com obesidade mórbida na Espanha, foi analisado: peso, pressão arterial, níveis de glicose, colesterol e triglicerídeos, em relação com o polimorfismo rs9939609 no gene *FTO*. Este estudo não mostrou nenhuma relação com a resistência à insulina ou perfil lipídico (de Luis *et al.*, 2012). Em nosso estudo, porém para os indivíduos portadores do alelo A os níveis bioquímicos de Colesterol Total ($P=0,041$) e Colesterol LDL ($P= 0,044$) foram significativos, sendo que a nossa amostra não é de obesos mórbidos. Interessantemente houve interação significativa no que diz respeito ao consumo de proteína e os níveis de triglicerídeos, observou-se que os indivíduos homozigotos A que consumiam um valor baixo de proteína, maior eram os valores de triglicerídeos ($P=0,018$).

Confirmando a importância de intervenção nutricional através de controles dietéticos, o estudo de CORELLA *et al* (2012) observaram que os indivíduos homozigotos A com baixa adesão a dieta mediterrânea (MedDiet) tiveram um significativo IMC maior do que os indivíduos homozigotos A com alta adesão ($P = 0,008$). Da mesma forma, a média da circunferência da cintura foi estatisticamente maior em indivíduos AA com baixa adesão ao MedDiet em comparação com os indivíduos AA com alta aderência ($P = 0,001$). Estes efeitos podem ser consideradas clinicamente relevantes, além que , para a circunferência da cintura, maior adesão ao MedDiet está revertida significativamente ao efeito genético. Assim, a circunferência média da cintura em indivíduos AA com alta adesão a dieta foi significativamente menor do que a circunferência da cintura média em indivíduos TT com baixa adesão ($P = 0,033$). Nossos estudos não apresentaram relação com CC, porém relacionamos uma interação significativa no que diz respeito ao consumo de Vitamina A e a RCQ, os indivíduos homozigotos A que tinham um consumo baixo de vitamina A tinham também uma maior RCQ ($p=0,0022$).

Em relação ao percentual de gordura corporal observamos uma interação significativa em relação o consumo de Vitamina B12 e o polimorfismo rs9939609. Os indivíduos heterozigotos TA que consumiam doses diárias baixa de vitamina B12

apresentaram um percentual de gordura maior que outros genótipos ($P=0,0003$), este achado, sugere que os indivíduos com excesso de gordura corporal, portadores de um ou mais alelos de risco, podem melhorar sua composição corporal através do consumo adequado de vitamina B12. A vitamina B12 é encontrada em alimentos proteicos de origem animal, como fígado bovino, músculo bovino, atum, queijo cottage, leite desnatado e outros. Ela desempenha papel importante na formação de glóbulos vermelhos, na manutenção do sistema nervoso central e na conversão da homocisteína em metionina. A metionina é utilizada pelo organismo na síntese de novas proteínas, as quais podem originar novas células musculares. Atua, ainda, na conversão de carboidratos em energia e na metabolização de gorduras (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). A falta de estudos avaliando a interação do gene *FTO* e a ingesta de vitaminas impossibilita a comparação de nosso achado com outros estudos.

6 CONCLUSÃO

Apesar de inúmeros estudos relacionarem o polimorfismo rs9939609 no gene *FTO* como um gene de suscetibilidade para obesidade, nosso estudo não sustenta esta hipótese, isso pode estar relacionado ao perfil nutricional da nossa amostra que foi composta de jovens adultos saudáveis. Entende-se que o gene *FTO* em adiposidade é de relevância limitada para uma população magra onde a ingesta dos alimentos apresentam-se de maneira equilibrada em comparação com uma população que o ambiente seja obesogénico.

O presente estudo reforça a importância que a dieta desempenha na associação entre a variante genética do gene *FTO* e que o mesmo tem influência sobre alguns parâmetros bioquímicos e antropométricos, como o que achamos em relação ao consumo de carboidratos e proteínas sobre o perfil lipídico e também sobre o consumo das gorduras e vitaminas sobre o percentual de gordura corporal e relação cintura-quadril.

A nutrigenética ainda tem um percurso longo até conseguirmos consolidar um aconselhamento nutricional personalizado. A todo tempo somos confrontados com obstáculos e novos desafios para realizarmos uma nutrição individualizada, conforme o perfil genético. Para tornar-se uma realidade cotidiana ainda é necessária a realização de novas pesquisas, de forte impacto estatístico, para confirmar nossos achados.

REFERÊNCIAS

- AINSWORTH BE, HASKELL WL, HERRMANN SD, MECKES N, BASSETT DR JR, TUDOR-LOCKE C, GREER JL, VEZINA J, WHITT-GLOVER MC, LEON AS. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. **Med Sci Sports Exerc.** 2011 Aug;43(8):1575-81. doi: 10.1249/MSS.0b013e31821ece12.
- AFMAN L, MULLER M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. **J Am Diet Assoc.** 2006;106(4):569-76.
- ANDREASEN CH , STENDER-PETERSEN KL , MOGENSEN MS , et al Atividade física baixa acentua o efeito do FTO rs9939609 polimorfismo no acúmulo de gordura corporal . **Diabetes** 2008 ; 57 : 95 - 101 .
- BAUER F, ELBERS CC, ADAN RA, RJ LOOS, ONLAND MORET-CN, GROBBEE DE, et al. Obesity genes identified in studies of genome wide association are associated with adiposity measures and potentially with nutrient-specific food preference. **Am J Clin Nutr.** 2009
- BEATON, GEORGE H. Approaches to analysis of dietary data: relationship between planned analyses and choice of methodology. **Am J Clin Nutr**, v. 59, p. 253-61, 1994.
- BERENTZEN T , KRING SI , HOLST C , et al. Lack of association of FTO variants with fat-related energy expenditure or physical activity. **J Clin Endocrinol Metab** 2008
- BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **POF 2008-2009:** desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Disponível em: <http://ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_vizualiza.php?id-noticia=1699&id_pagina=1>. Acesso em: 08 de Out. 2013.
- BRESSLER J, KAO WH, PANKOW JS, BOERWINKLE E. Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in FTO in whites and African-Americans in the ARIC study. **PLoS One.** 2010

BRUNKWALL L, ERICSON U, HELLSTRAND S, GULLBERG B, ORHO-MELANDER M, SONESTEDT E. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. **Food Nutr Res**. 2013 Apr 12;57. doi: 10.3402/fnr.v57i0.20028. Print 2013.

CAÇA, STEVEN C.; et al. Association of the FTO gene with BMI. **Obesity, a research journal**, v. 16(4), p. 902-4, 2008.

CAUCHI S, STUTZMANN F, CAVALCANTI-PROENÇA C, et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. **Journal of Molecular Medicine** .2009; 87. (5) :537-546.

CECIL JE ,TAVENDALE R ,WATT P ,HETHERINGTON MM ,PALMER CN . Uma variante associada à obesidade gene FTO e aumento do consumo de energia em crianças. **N Engl J Med** 2008 ; **359**

CHANG Y, LIU P , LEE W , CHANG T , JIANG Y , LI H.Y , KUO S.S , LEE K.X, CHUANG L.M. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. **Diabetes**. 2008.

CORELLA D, ARNETT DK, TUCKER KL, KABAGAMBE EK, TSAI M, PARNELL LD, LAI CQ, LEE YC, WARODOMWICHIT D, HOPKINS PN, ORDOVAS JM. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. **J Nutr**. 2011 Dec;141(12):2219-25. doi: 10.3945/jn.111.143826. E pub 2011 Nov 2.

CORELLA D, ORTEGA-AZORÍN C, SORLÍ JV, COVAS MI, CARRASCO P, SALAS-SALVADÓ J, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MÁ, ARÓS F, LAPETRA J, SERRA-MAJEM L, LAMUELA-RAVENTOS R, GÓMEZ-GRACIA E, FIOL M, PINTÓ X, ROS E, MARTÍ A, COLTELL O, ORDOVÁS JM, ESTRUCH R. Statistical and biological gene-lifestyle interactions of MC4R and FTO with diet and physical activity on obesity: new effects on alcohol consumption. **PLoS One**. 2012;7(12):e52344. doi: 10.1371/journal.pone.0052344.

D'ANGELO, Carla S.; KOIFFMANN, Celia P. Copy number variants on obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. **Journal of Obesity**, 2012.

DA SILVA CF, ZANDONÁ MR, VITOLO MR, CAMPAGNOLO PD, ROTTA LN, ALMEIDA S, MATTEVI VS. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC Med Genet**. 2013

DE LUIS DA , ALLER R , R CONDE , IZAOLA O , DE LA FUENTE B , GONZÁLEZ SAGRADO M , PRIMO D , RUIZ MAMBRILLA M . Relation of rs9939609 gene variant in FTO with cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbidly obese patients. **Nutr Hosp.** 2012 Jul-Aug; 27 (4) :1184-9. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5851.

DOUGKAS A, YAQOUB P, GIVENS DI, REYNOLDS CK, MINIHANE AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. **Br J Nutr.** 2013 Sep 28;110(6):1151-6. doi: 10.1017/S0007114513000147. Epub 2013 Feb 22.

Federação Latino- Americana de sociedades de Obesidade – FLASO. **Consenso Latino-Americano de Obesidade.** Walmir Coutinho, Coordenador, 1999.

FONTANIVE, ROBERTA; DE PAULA, TATIANA P.; PERES, WILZA A. F. AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL DE ADULTOS. IN: DUARTE, ANTONIO C. G. **Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais.** São Paulo: Atheneu, 2007. p. 41-63.

FRANKS PW , JABLONSKI KA , DELAHANTY LM , et al . Evaluate gene-treatment INSIG2 FTO and obesity-related loci in the Diabetes Prevention Program features. **Diabetologia** 2008

FRAYLING TM, TIPMSON NJ, WEEDON MN, ZEGGINI E, FREATHY RM, LINDGREN CM. A common variant in the *FTO* gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science.** 2007;316 (5826):889.

FREDRIKSSON R, HAGGLUND M, OLSZEWSKI PK, STEPHANSSON O, JACOBSSON JA, OLSZEWSKA AM, LEVINE AS, LINDBLOM J, SCHIOTH HB. The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. **Endocrinology.**2008.

FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972;18:499-50

GILLIES PJ. Nutrigenomics: the Rubicon of molecular nutrition. **J Am Diet Assoc.** 2003; 103 (12 Suppl 2):S50-5..

HARDY R, WILLS A.K, WONG A, ELKS C.E, WAREHAM N.J, LOOS R.J.F, KUH D. ONG K.K. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. **Hum Mol Genet.** 2010.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY. **About Obesity.** Disponível em:<<http://www.iaso.org/policy/aboutobesity/> > Acesso em 13 out 2012.

ISAAK, CARA K.; SLOW, YAW. The evolution of nutrition research. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** v. 91, 257-267, 2013

JELLIFFE DB. The assessment of nutritional status of the community. **Geneve: World Health Organization**, 1966.

KARASAWA S , M DAIMON , SASAKI S , S TORIYAMA , OIZUMI T , SUSAS S , KAMEDA W , K WADA , MURAMATSU M , FUKAO A , KUBOTA I , KAWATA S , T KAYAMA , KATO T . Association of the common fat mass and obesity associated (FTO) gene polymorphism with obesity in a Japanese population. **Endocr J.** 2010, 57 (4) :293-301.

LAHIRI, D. K.; NURNBERGER, J. I. **A rapid non-enzymatic method for the preparation of HWM DNA from blood for RFLP studies.** Nucleic Acids, Oxford, v. 19, p. 5444, 1991.

LAPPALAINEN T, LINDSTRÖM J, PAANANEN J, ERIKSSON JG, KARHUNEN L, TUOMILEHTO J, UUSITUPA M. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. **Br J Nutr.** 2012 Nov 28;108(10):1859-65. doi: 10.1017/S0007114511007410.

LEE HJ, KIM IK, KANG JH, AHN Y, HAN BG, LEE JY, SONG J. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. **Clin Chim Acta.** 2010 Nov 11;411(21-22):1716-22. doi: 10.1016/j.cca.2010.07.010. Epub 2010 Jul 25.

LIU G, ZHU H, LAGOU V, GUTIN B, STALLMANN-JORGENSEN IS, TREIBER FA, DONG Y, SNIEDER H. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. **BMC Med Genet.** 2010.

LLEWELLYN CH, VAN JAARSVELD CH, PLOMIN R, FISHER A, WARDLE J. Inherited behavioral susceptibility to adiposity in childhood: a multivariate genetic analysis of appetite and weight in the birth cohort of twins. **Am J Clin Nutr.** 2012.

LOHMAN, Timothy G.; Roche, Alex F.; MARTORELL, Reynaldo. **Anthropometric standardization reference manual.** Human Kinetics Books, Illinois, 1988

LOOS RJ, BOUCHARD C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. **Rev. Obes** 2008; 14 (3):246–250

MAHAN, L. Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia. **Krause, alimentos, nutrição e dietoterapia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 12 ed.

MARTI A, MARTINEZ-GONZALEZ MA, MARTINEZ JA. . Interaction between genes and lifestyle factors on obesity **Proc Soc Nutr**.2.008

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretária de Vigilância em Saúde**.Portal da Saúde,2013. Disponível em:< <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/12926/162/mais-da-metade-da-populacao-brasileira-tem-excesso-de-peso.html> > Acesso em: 08 de Out.2013.

MULLER M, KERSTEN S. Nutrigenomics: goals and strategies. **Nat Rev Genet**. 2003; 4 (4): 315-22.

MUTCH, DAVID M; WAHLI, WALTER; WILLIAMSON, GARY. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **FASEB J**. v. 19, p. 1602-1616, 2005.

OHASHI J, NAKKA I, KIMURA R, NATSUHARA K, YAMAUCHI T, FURUSAWA T, et al. FTO polymorphisms in oceanic populations. **J Hum Genet** 2007;52(12):1031-1035.

OLSZEWSKI PK, FREDRIKSSON R, OLSZEWSKA AM, STEPHANSSON O, ALSIO J, RADOMSKA KJ, et al. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. **BMC Neurosci**. 2.009

ORDOVAS, J.M.; CORELLA, D.; Nutritional genomics. **Annual Review in Genomic Human Genetics**, 5: 71-118, 2004

ORDOVAS JM, MOOSER V. **Nutrigenomics and nutrigenetics**. Curr Opin Lipidol. 2004 Apr;15(2):101-8.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. **Hipertensão, diabetes e obesidade estão em drástica ascensão no mundo, diz relatório da OMS**. Disponível em:

< <http://www.onu.org.br/hipertensao-diabetes-e-obesidade-estao-em-drastica-ascensao-no-mundo-diz-relatorio-da-oms/> > Acesso em 13 out. 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva. World Health Organization, 1998.

ORTEGA-AZORÍN C, SORLÍ JV, ASENSIO EM, COLTELL O, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ MÁ, SALAS-SALVADÓ J, COVAS MI, ARÓS F, LAPETRA J, SERRA-MAJEM L, GÓMEZ-GRACIA E, FIOL M, SÁEZ-TORMO G, PINTÓ X, MUÑOZ MA, ROS E, ORDOVÁS JM, ESTRUCH R, CORELLA D . Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R

rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. **Cardiovasc Diabetol.** 2012 .

RAZQUIN , C , MARTINEZ , JA , MARTINEZ-GONZALEZ , MA , et al.(2010) A 3-year intervention with a Mediterranean diet modified the association between the rs9939609 gene variant in FTO and body weight changes.**Int J Obes** (Lond) **34** , 266-272.

ROBITAILLE, JULIE ; et al. The PPAR-gama P12A polymorphism modulate the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Québec Family Study. **Clinical Genetics**, Suíça; v. 63(2), p. 109-16, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso** – 2. ed. Barueri,SP : Minha Editora, 2010.

SONESTEDT E, ROOS C, GULLBERG B, ERICSON U, WIRFÄLT E, ORHO-MELANDER M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. **Am J Clin Nutr.** 2009 Nov;90(5):1418-25. doi: 10.3945/ajcn.2009.27958. Epub 2009 Sep 2.

SONG Y, YOU NC, HSU YH, HOWARD BV, LANGER RD, MANSON JE, NATHAN L, NIU T, F TINKER L, LIU S. FTO polymorphisms are associated with obesity but not diabetes risk in postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring)**. 2008

SPEAKMAN JR , RANCE KA ,JOHNSTONE AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy consumption, but not energy expenditure. **Obesity** (Silver Spring) 2008 .

STEEMBURGO T, AZEVEDO MJ, GROSS JL, MILAGRO FI, CAMPIÓN J, MARTÍNEZ JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. **J Nutrigenet Nutrigenomics.** 2013;6(2):97-106. doi: 10.1159/000350741. Epub 2013 May 9.

STRYJECKI, Carolina; MUTCH, David M. Fatty acid–gene interactions, adipokines and obesity. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, p. 285-297, 2011.

SYMONDS ME, SEBERT S, BUDGE H. The obesity epidemic: from the environment to epigenetics - not simply a response to dietary manipulation in a thermoneutral environment. **Front Genet.** 2011 May 31;2:24. doi: 10.3389/fgene.2011.00024. eCollection 2011.

ZHANG G, KARNS R, NARANCIC NS, et al. Common SNPs in FTO gene are associated with obesity-related anthropometric characteristics in an island population of the Adriatic eastern coast of Croatia. **PLoS One**. 2010, 5 (4) Article ID e 10375.

WARDLE J, CARNELL S, HAWORTH CM, FAROOQI IS, O'RAHILLY S, PLOMIN R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. **J Clin Endocrinol Metab**. 2008



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

ANAMNESE ALIMENTAR

Nome: _____
 Vínculo com a UNIVATES: () Aluno () Funcionário () Professor
 DN: ____/____/____
 Idade: ____
 Data: ____/____/____
 Objetivo: _____
 Renda familiar mensal (em reais): _____
 Quantas pessoas moram na casa (vivem desta renda): _____
 Gasto familiar mensal com alimentação (em reais): _____ () Não sei
 Nível escolaridade:
 () ensino fundamental (1 grau) incompleto, até que série fez: _____
 () ensino fundamental (1 grau) completo
 () ensino médio (2 grau) completo
 () graduação (3 grau) completo
 () pós graduação (abre: mestrado, doutorado, especialização)
 () estudante graduação
 () estudante pós graduação

Hábitos de vida:

Trabalha? () sim () não, Se sim: _____ horas/dia
 Função: _____
 Como você classifica o nível de stress do seu trabalho, de 0 a 10: _____
 Posição: () sentado () em pé () sentado/em pé
 Pratica atividade física? () sim () não, Se sim:
 Atividade física que pratica: _____
 Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
 Segunda Atividade física que pratica: _____
 Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
 Terceira Atividade física que pratica: _____
 Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
 Outros: _____
 Frequência: _____ Duração: _____ hs/sem.
 Fumante: () sim _____ cigarros/dia () não () ex-tabagista
 Alguém fumante em sua casa? () Sim, Quantas (além de você) _____ () Não
 Ingere álcool: () sim () não () às vezes
 Tipo de bebida:
 () vinho, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia
 () cerveja, Frequência de ingestão: _____ x semana Quantidade ingerida: _____ ml/dia
 () destilado, Qual: _____ Frequência de ingestão: _____ x semana
 Quantidade ingerida: _____ ml/dia
 Horas de sono: _____ hs/dia

Hábitos Alimentares:

Líquidos que ingere: () água, Quantidade: _____ ml/dia
 () chá, Quantidade: _____ ml/dia
 () chimarrão, Quantidade: _____ ml/dia
 () refrigerantes, Quantidade: _____ ml/dia
 () suco, Quantidade: _____ ml/dia ()
 Outro _____ Quantidade: _____ ml/dia
 Quantidade de líquido total do dia: _____ litros
 Utiliza para adoçar: () açúcar () adoçante, Qual adoçante: _____ Qtde em gotas: _____

Consome leite: () sim () não -Quantos copos/dia: _____
 Tipo de leite: () integral () semi-desnatado () desnatado
 Frequência que ingere doces: _____
 Tipos de doce que consome e quantidade: _____
 Consumo de frituras: () 1 x semana () 2 x semana () 3 x semana () mais de 4 x semana ()
 não consome
 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

[illegible]

[illegible]

Evolução do paciente

[illegible]