



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

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1801282 DO GENE  
*PPAR $\gamma$ 2* E OS NUTRIENTES DA DIETA, SOBRE OS PARÂMETROS  
ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS**

Clara Silvana Weiler Miralles

Lajeado, Janeiro de 2015

Clara Silvana Weiler Miralles

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1801282 DO GENE  
*PPAR $\gamma$ 2* E OS NUTRIENTES DA DIETA, SOBRE OS PARÂMETROS  
ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação *STRICTO SENSU* em Biotecnologia, do Centro Universitário Univates, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia, na linha de pesquisa Aspectos Moleculares em Processos Fisiopatológicos

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Simone Morelo Dal Bosco

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Júlia Pasqualini Genro

Lajeado, Janeiro de 2015

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por ter me dado força e proteção para chegar até aqui e por ter colocado pessoas especiais na minha vida que me auxiliaram de alguma forma para atingir esta conquista. Agradeço também às:

Excelentes professoras, Dr<sup>a</sup> Verônica Contini e Dr<sup>a</sup> Júlia Genro, e pessoas maravilhosas, que apresentaram com maestria este maravilhoso mundo da genética e nutrigenética, e que trabalham sem medir esforços no Projeto de Nutrigenética para o excelente andamento desta pesquisa.

Aos meus pais, por serem pessoas maravilhosas, compreenderem meus momentos de ausência e por estarem sempre torcendo por mim.

Aos meus grandes companheiros, Nestor por sempre me incentivar na busca dos meus objetivos; e Sisi, por estar sempre ao meu lado.

Um agradecimento muito especial também à Professora Dr<sup>a</sup> Cláucia Volken de Souza que teve uma influência muito grande para alcançar esta conquista. Os momentos de conversa e reflexão me fizeram decidir por continuar seguindo este caminho.

Queridas amigas Nutrigenéticas: Luana, Débora, Crislene, Rafaela e Janine com as quais dividi conhecimentos e compartilhei momentos de alegria.


Todos os professores do programa PPGBiotec, por contribuíram com seus conhecimentos e ensinamento para enriquecer significativamente a minha formação.

Todos os colegas de classe da Turma 2 do Mestrado em Biotecnologia, que juntos somamos conhecimentos e formamos um excelente grupo.

E principalmente à professora Dr<sup>a</sup> Simone Morelo Dal Bosco, por quem tenho um carinho muito grande, por ser esta pessoa maravilhosa, que muito me apoiou nos momentos de angústias, dificuldades e alegrias, e que Deus sempre colocou no meu caminho, desde a graduação, especialização e agora o mestrado, sempre me guiando e me trazendo conforto e segurança.

## RESUMO

O excesso de adiposidade, especialmente na região abdominal está associado à presença de alterações metabólicas induzidas pela obesidade, como a resistência à insulina e a síndrome metabólica, que estão diretamente associadas à maior risco de doenças crônicas. A nutrigenética vem desvendando a forma como os fatores genéticos, se relacionam com os fatores ambientais, especialmente a dieta, influenciando no aparecimento destas doenças. O presente estudo teve como objetivo investigar a interação entre o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* e os nutrientes consumidos na dieta, e sua influência sobre os parâmetros antropométricos e bioquímicos. A amostra foi composta por 494 indivíduos adultos de ambos os gêneros, na faixa etária de 18 a 60 anos, frequentadores do ambulatório de Nutrição do Centro Universitário Univates de Lajeado/RS. Todos os participantes do estudo foram investigados por anamnese, onde foram registrados dados referentes ao perfil antropométrico, bioquímico e consumo alimentar. Os parâmetros bioquímicos foram determinados usando Kits comerciais da marca Bioclin®. As variáveis do consumo alimentar foram coletadas através do recordatório de 24 horas e a análise dietética dos alimentos referidos foi calculada através do software Dietwin®, modelo Profissional, versão 2008. A extração de DNA foi realizada a partir da técnica descrita por *Lahiri e Nurnberger* (1991). O polimorfismo rs 1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* foi genotipado pela 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 qui-quadrado. O papel do rs1801282 sobre desfechos quantitativos foi testado pelo teste *t-Student*, e *Mann-Whitney* quando desfecho não seguia a distribuição normal. A associação do SNP com as variáveis categóricas foi avaliado por Qui-Quadrado de *Pearson*. As interações gene-nutriente foram testadas por meio de regressão linear múltipla com modelagem *backward stepwise* manual. A partir dos resultados obtidos, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros clínicos e laboratoriais avaliados de acordo com os genótipos, entretanto, foram encontrados resultados significativos nos modelos analisados relacionados ao consumo de carboidrato e fibras sobre os níveis de glicose (mg/dl). Indivíduos portadores do alelo G apresentaram maiores valores de glicemia em uma situação de baixo consumo de carboidrato, e o contrário quando consumo aumentava ( $P=0,001$ ). Um padrão similar foi observado em relação ao consumo de fibras ( $P=0,03$ ). Também foi encontrada uma interação significativa nos modelos avaliados quanto ao consumo de lipídeos e



valores antropométricos [peso (P=0,02), índice de massa corporal (IMC) (P=0,04), circunferência da cintura (CC) (P=0,007) e relação cintura quadril (RCQ) (P=0,001)]. Indivíduos portadores do alelo G apresentaram perfil antropométrico mais favorável que os homozigotos para o alelo C, mas esse efeito foi perdido quando o consumo de lipídeos na dieta era elevado.

**Palavras chaves:** PPAR gama. Macronutrientes. Antropometria. Glicemia .

## ABSTRACT

Excess adiposity, especially in the abdominal region, is associated to the presence of metabolic changes caused by obesity, such as insulin resistance and metabolic syndrome, which are directly connected to a higher risk of chronic diseases. Nutrigenetics has been uncovering the ways genetic factors relate to environmental factors, especially to diet, influencing the occurrence of such pathologies. This study intended to investigate the interaction between the rs1801282 polymorphism of the *PPAR $\gamma$ 2* gene and the nutrients consumed in the diet, and their influence on anthropometric and biochemical parameters. The sample was composed of 494 adult individuals of both genders, between 18 and 60 years old, patients of the Ambulatory of Nutrition of the Univas University Center of Lajeado, Rio Grande do Sul. All participants were investigated through anamnesis, during which data concerning their anthropometric profile, biochemical profile, and food intake were recorded. The biochemical parameters were determined using Bioclin® commercial kits. Food intake variables were collected through a 24-hour diary, and dietary analysis of the mentioned foods was calculated using the Dietwin® software, Professional model, 2008 version. DNA sampling was performed using the technique described by Lahiri & Nurnberger (1991). The rs1801282 polymorphism of the *PPAR $\gamma$ 2* gene was genotyped using the TaqMan allele discrimination technique (Applied Biosystems®). The allelic frequencies were estimated by direct counting, and the Hardy-Weinberg Equilibrium was calculated through the chi-squared test. The rs1801282 function on quantitative outcomes was tested by the Student's T test, and by the Mann-Whitney tests, when the outcome did not follow the usual distribution. The association of SNP with categorical variables was assessed by Pearson's chi-squared test. The gene-nutrient interactions were tested through multiple linear regression with manual backward stepwise modeling. From the results obtained, significant differences in clinical and laboratory parameters assessed according to genotypes were not observed. However, significant results were found in the analyzed models concerning carbohydrates and fiber intake on glucose levels (mg/dl). Individuals with the G allele presented higher glycemia levels in a low-carbohydrate intake scenario, and the opposite occurred when the carbohydrate intake increased (P=0.001). A similar pattern was observed in relation regarding intake (P=0.03). We also found a significant interaction in the assessed models concerning lipid intake and anthropometric values [weight (P=0.02), body mass index (BMI) (P=0.04), waist circumference (WC) (P=0.007), and waist-to-hip ratio (WHR) (P=0.001)]. Individuals with the G allele presented a more favorable anthropometric profile for the C allele than homozygote individuals, but this effect was lost when the lipid intake in the diet was elevated.



**Keywords:** PPAR gama. Macronutrient. Anthropometry. Glycemia.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%GC – percentual de gordura corporal

AGPI- $\omega$ 3 – ácido graxo poli-insaturado ômega 3

Akt - *Protein Kinase B*

Ala – Alanina

Ap2 - *adipocyte Protein 2*

AVC – acidente vascular cerebral

BIA - *Bioelectrical Impedance Analyzers*

C – citosina

CBP-1 - *CREB-binding protein 1*

CC – circunferência da cintura

CD26 – *T-cell activation antigen*

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CQ – circunferência do quadril

CT – Colesterol total

DCV - doença cardiovascular

DNA - *deoxyribonucleic acid* – ácido desoxirribonucleico

DM2 – diabetes *mellitus* tipo 2

DHA – ácido graxo docosahexanóico

EPA – ácido graxo eicosapentaenoico



EDTA - ácido etileno diaminotetracético

ERK1/2- *extracellular-signal-regulated kinases*1/2

G – guanina

GLUT4 – *glucose transport* – transportador de glicose 4

g R24 horas – gramas consumidas, referidas no recordatório alimentar de 24 horas

genótipo CC – citosina-citosina

genótipo CG – citosina-guanina

genótipo GG – guanina-guanina

HA – hipertensão arterial

HbA1c – hemoglobina glicada A1c

HDL - *high density lipoprotein* – lipoproteína de alta densidade

IL - interleucina

IMC – índice de massa corporal

IR – receptor de insulina

IRS – proteína substrato do receptor de insulina

KFk $\beta$  – fator de transcrição nuclear kapa-beta

Kg – quilograma

Kg/m<sup>2</sup> - Kilograma por metro quadrado

LDL – *low density lipoprotein* - lipoproteína de baixa densidade

LPL – lipase lipoproteica ou lipoproteína lipase

MCP-1 - proteína 1 quimioatrativa de macrófagos

N-CoR - co-repressor núcleo receptor

PAI-1 - inibidor 1 ativador de plasminogênio

PCR - Reação em Cadeia de Polimerase

PI3K - *phosphoinositide 3 kinase*

PPAR - receptores ativados por proliferadores do peroxissoma

PPAR $\alpha$  - receptores ativados por proliferadores do peroxissoma alfa

PPAR $\beta$  - receptores ativados por proliferadores do peroxissoma beta

PPAR $\gamma$ 2 - receptores ativados por proliferadores do peroxissoma gama 2

PPREs - elementos Responsivos aos Proliferadores de Peroxissoma

PPAR-RXR – heterodímero formado entre o receptores ativados por proliferadores do peroxissoma e o receptor de retinóide X

Pré-HA – pré hipertensão arterial

Pro - Prolina

Pro12Ala – substituição de Alanina por Prolina no códon 12

P:S – razão ácidos graxos poli-insaturados por ácidos graxos saturados

R<sup>2</sup> - coeficientes de determinação

R24h – recordatório de 24 horas

RCQ – relação cintura quadril

RXR – receptor de retinóide X

SM – síndrome metabólica

SNP - *Single Nucleotide Polymorphism* – polimorfismo de nucleotídeo único

SPSS - *Statistical Package for the Social Science*

SRC-1 - co-ativador 1 do receptor de esteroides

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

TG – triglicerídeos

TNF- $\alpha$  – fator de necrose tumoral -  $\alpha$

VCAM-1 -Molécula de adesão leucocitária ou Molécula de adesão celular vascular 1

VET – Valor Energético Total

VLDL - *very low density lipoprotein* – lipoproteína de muito baixa densidade

WHO- *World Health Organization*



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Mecanismo de ativação transcricional pelo PPAR .....	19
Figura 2 - Localização genômica do gene <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i> .....	20
Figura 3 - Gráfico da prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população brasileira com 20 ou mais anos de idade, por sexo. Brasil – períodos 1974-1975, 1989 e 2002-2003 e 2008-2009.....	27
Figura 4A - Efeito da interação do consumo de carboidratos (g R24h) sobre glicose (mg/dl) de acordo com os genótipos .....	46
Figura 4B –5 Efeito da interação do consumo de fibras (g R24h) sobre glicose(mg/dl) de acordo com os genótipos .....	46
Figura 5A –6 Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre peso (Kg) de acordo com os genótipos.....	49
Figura 5B –7 Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) de acordo com os genótipos .....	49
Figura 5C – 8 Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre CC (cm) de acordo com os genótipos .....	50
Figura 5D – 9Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre RCQ de acordo com os genótipos .....	50

### LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos referentes ao polimorfismo rs1801282 do gene <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i>	22
---	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tabela 1 - Classificação internacional do IMC para adultos .....	29
Tabela 2– Frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo estudado .....	43
Tabela 3- Características clínicas e laboratoriais da amostra de acordo com os genótipos .....	44
Tabela 4– Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros bioquímicos (modelagem <i>backward stepwise</i> ) .....	45
Tabela 5– Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros antropométricos (modelagem <i>backward stepwise</i> ).....	48



## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Tema.....	15
1.2 Problema.....	15
1.3 Hipóteses.....	16
1.4 Objetivos.....	16
1.4.1 Objetivos Gerais.....	16
1.4.2 Objetivos Específicos.....	16
1.5 Justificativa.....	16
2 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	18
2.1 Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR's) e Polimorfismo rs1801282 do gene <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i> .....	18
2.2 Doenças Crônicas.....	24
2.3 Fatores de Risco para as Doenças Crônicas.....	24
2.3.1 Sedentarismo e Hábitos Alimentares.....	24
2.3.2 Sobrepeso e Obesidade.....	26
2.3.2.1 Verificação dos níveis de sobrepeso e obesidade mediante utilização de recursos antropométricos.....	29
2.3.2.2 Tecido adiposo e efeitos anti-inflamatórios de <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i> .....	31
2.3.2.3 Lipase Lipoproteica ou Lipoproteína Lipase (LPL) e gene <i>PPAR<math>\gamma</math>2</i> .....	32

2.3.2.4 Alteração do Perfil Lipídico .....	33
2.4 Resistência à insulina e Diabetes Mellitus .....	34
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS .....	37
3.1 Sujeitos da pesquisa .....	37
3.2 Critérios de exclusão .....	38
3.3 Instrumentos de Pesquisa .....	38
3.3.1 Anamnese .....	38
3.3.2 Dados Antropométricos.....	39
3.4 Recordatório de 24 horas.....	40
3.5 Coleta de Sangue.....	40
3.6 Avaliação Bioquímica .....	41
3.7 Extração de DNA.....	41
3.8 Genotipagem .....	41
3.9 Considerações Éticas.....	42
3.10 Análise Estatística.....	42
4 RESULTADOS.....	43
4.1 Características da Amostra .....	43
4.2 Interações entre o polimorfismo rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros bioquímicos.....	44
4.3 Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros antropométricos.....	47
5 DISCUSSÃO .....	51
6 CONCLUSÃO .....	58
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXOS .....	69
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
ANEXO B – Anamnese Nutricional .....	72

# **ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO rs1801282 DO GENE *PPAR $\gamma$ 2* E OS NUTRIENTES DA DIETA SOBRE OS PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS**

## **1 INTRODUÇÃO**

A obesidade é um problema de saúde pública que provoca sérias consequências sociais, físicas e psicológicas. A etiologia da obesidade não é de fácil identificação, uma vez que a mesma é caracterizada como doença multifatorial de complexa interação entre fatores comportamentais, culturais, genéticos, fisiológicos e psicológicos (DAR-NIMROD et al., 2014).

A prevalência mundial da obesidade aumentou em mais de 50%, entre 1980 e 2014, de acordo com as estimativas da *World Health Organization* (2015), 1,9 bilhões de adultos estão acima do peso e destes, mais de 346 milhões são mulheres e quase 254 milhões homens são obesos.

A obesidade, principalmente a adiposidade central, é o principal fator causal no desenvolvimento da resistência à insulina, um forte preditor da síndrome metabólica (SM), uma condição comum caracterizada por dislipidemia e hipertensão, que é associado com aumento do risco de doença cardiovascular (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Interações entre fatores genéticos e ambientais, tais como dieta e estilo de vida, particularmente o elevado consumo de calorias e comportamento sedentário, promovem a progressão e patogênese dessas doenças poligênicas relacionadas com a alimentação (PHILLIPS, 2013).

A interação gene-nutriente pode ser definida como uma modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético (ORDOVAS; MOOSER, 2004). Dentro deste contexto, a Nutrigenética é a investigação retrospectiva de como variações genéticas polimorfismos de nucleotídeo único (SNP's), dão origem à diferentes respostas à nutrientes específicos e, eventualmente, levar a diferenças do estado de saúde e/ou doenças entre os indivíduos (KAPUT; RODRIGUEZ, 2004; MUTCH; WAHLI; WILLIAMSON, 2005).

O perfil genético avaliados nas doenças de desordens multifatoriais como a obesidade, DM2, e as doenças cardiovasculares, envolve genes relacionados à absorção e síntese de ácidos graxos, ao metabolismo de lipídeos em geral, bem como de glicose e insulina, genes que expressam proteínas no tecido adiposo, relacionados com a regulação do gasto energético, como o gene *PPAR gamma 2* (*PPAR $\gamma$ 2*), (SMITH; ORDOVAS, 2010).

Neste contexto, o polimorfismo rs1801282 no gene *PPAR gamma 2* (*PPAR $\gamma$ 2*), fornece um excelente exemplo da importância das interações gene-nutriente no desenvolvimento da obesidade, síndrome metabólica e DM 2 (PHILLIPS, 2013).

## 1.1 Tema

Associação entre o polimorfismo rs 1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* e os nutrientes da dieta sobre os parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada.

## 1.2 Problema

A interação entre os nutrientes da dieta e o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, influencia nos parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada?



### 1.3 Hipóteses

Há interações entre o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* e os nutrientes ingeridos na dieta sobre os parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada.

### 1.4 Objetivos

#### 1.4.1 Objetivos Gerais

Investigar a interação entre os nutrientes ingeridos na dieta e o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, e sua influência sobre parâmetros bioquímicos e antropométricos da população estudada.

#### 1.4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar o consumo de macro e micronutrientes de cada indivíduo;
- Avaliar os parâmetros antropométricos, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ), relação cintura/quadril (RCQ) e percentual de gordura corporal (%GC);
- Avaliar os parâmetros bioquímicos: colesterol total (CT), HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicerídeos (TG), creatinina, glicose e hemoglobina glicada (HbA1c);
- Determinar as frequências alélicas e genótípicas para o polimorfismo rs 1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*;
- Estudar a interação entre os fatores ambientais (consumo de nutrientes) com o polimorfismo rs 1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, e sua influência sobre os parâmetros antropométricos e bioquímicos avaliados na amostra investigada.

### 1.5 Justificativa

Segundo o relatório da *World Health Organization* (2015), as mudanças nos padrões alimentares e a inatividade física são considerados um dos principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das doenças crônicas e estão

associados ao ganho de peso, obesidade abdominal, sedentarismo, e ao desenvolvimento de DM2.

Os fatores genéticos determinam a incidência dos indivíduos obesos e com sobrepeso, quando expostos a determinados fatores ambientais (PHILLIPS, 2013).

Desta forma, diante do entendimento ainda razoável acerca das complicações da obesidade e do DM2, é fundamental a busca por fatores de risco associados que, mesmo sendo não modificáveis, como é o caso da predisposição genética, sirvam de alerta para a intensificação do trabalho preventivo sobre os fatores modificáveis.

Considerando que o gene *PPAR $\gamma$ 2* é majoritariamente expresso no tecido adiposo, possuindo um importante papel no metabolismo lipídico, e que alguns estudos indicam que o polimorfismo neste gene apresenta efeito protetor, e outros afirmam que pode contribuir para uma maior susceptibilidade para obesidade e DM2, indicando que o polimorfismo apresenta diferentes respostas em diferentes grupos étnicos; torna-se importante conhecer a constituição genética dos indivíduos (neste caso a investigação do polimorfismo no gene *PPAR $\gamma$ 2*) e os processos metabólicos envolvidos com a sobrepeso/obesidade e o DM2, relacionados a este gene.

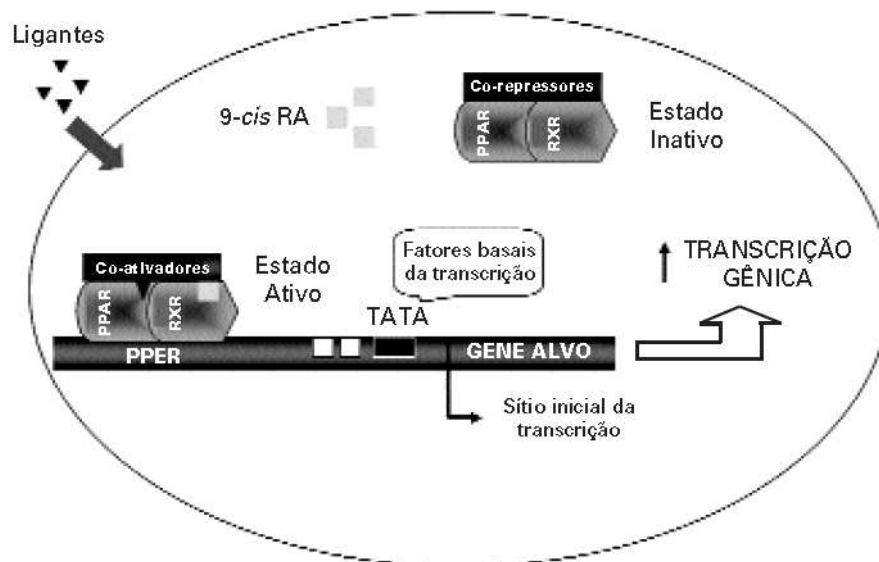
## 2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

### 2.1 Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR's) e Polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*

Os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma (PPAR's) são fatores de transcrição pertencentes à um sub-grupo da superfamília dos receptores nucleares que regulam a homeostase da glicose, o metabolismo de lipídeos e inflamação. Caracterizam-se por seu padrão de distribuição nos tecidos e por sua função metabólica. Três diferentes tipos foram descritos: PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  e PPAR $\gamma$ , apresentando distribuição distintas nos tecidos (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007).

O PPAR $\gamma$  possui um papel importante na diferenciação dos adipócitos, na regulação do metabolismo dos lipídeos e sensibilidade à insulina (LATRUFFE; VAMECQ, 1997). Os PPAR's são fatores de transcrição ligantes dependentes que regulam a expressão do gene-alvo pela ligação à elementos específicos chamados de Elementos Responsivos aos Proliferadores de Peroxissoma (PPRE's), localizado na região promotora dos genes que estão sob seu controle transcricional. O mecanismo de transdução de sinal destes receptores envolve a formação de um heterodímero através da ligação de uma molécula denominada RXR (receptor do ácido 9-*cis* retinóico) (TONTONNOZ; HU; SPIEGELMAN, 1994) (FIGURA 1).

Figura 1- Mecanismo de ativação transcricional pelo PPAR



Fonte: Tavares, Hirata, Hirata (2007)

Como os PPAR's são ligantes dependentes, sua ativação é efetivada por ligação à ácidos graxos poli-insaturados e cadeia longa e seus metabólitos derivados principalmente do ácido araquidônico e linoleico, resultantes das vias de cicloxigenase e lipoxigenases, como eicosanóides, leucotrienos, prostoglandinas e tromboxanos (GROMMES; LANDRETH; HENEKA, 2004).

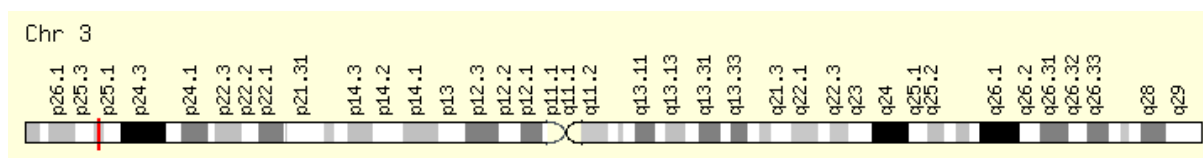
Vários co-fatores, tanto ativadores como repressores, que capacitam os receptores nucleares a iniciar ou suprimir o processo de transcrição, foram identificados. Vários co-ativadores, por exemplo, SRC-1 (co-ativador 1 do receptor de esteróides), CREB-binding protein 1 (CBP-1), proteínas p300 e coativador PPARG 1 $\alpha$ , possuem atividade histona acetilase que pode remodelar a estrutura da cromatina, deixando-a mais frouxa e facilitando a atividade transcricional. O co-repressor N-CoR (co-repressor núcleo receptor) é uma proteína que interage com o receptor nuclear livre, mediando um sinal repressivo para o promotor no qual o complexo está ligado (XU; GLASS; ROSENFELD, 1999; FEIGE et al., 2006; DIRENZO et al., 1997).

Na ausência do ligante, o heterodímero PPAR-RXR é capaz de se ligar aos elementos responsivos no DNA, recrutar proteínas do complexo correpressor e, assim, reprimir a transcrição de genes-alvo. Heterodímeros PPAR-RXR se ligam a

sequências específicas de DNA no promotor de genes-alvo. A alteração conformacional do receptor promovida pela ligação do ligante determina dissociação de proteínas correpressoras, recrutamento de coativadores, interação com a maquinaria de transcrição basal da célula e, assim, ativação da transcrição de genes regulados positivamente pelo PPAR ativado (GLASS et al., 2006).

O PPAR $\gamma$  foi mapeado no cromossomo 3, região 3p25, dando origem a três isoformas através de *splicing* alternativo: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2 e PPAR $\gamma$ 3. O PPAR $\gamma$ 2 é codificado por sete éxons, sendo o éxon B específico para este receptor, codificando 28 aminoácidos na sua região amino-terminal (GROMMES; LANDRETH; HENEKA, 2004).

Figura 2 - Localização genômica do gene *PPAR $\gamma$ 2*



Fonte: GeneCards (2015)

O PPAR $\gamma$ 2 é expresso predominantemente no tecido adiposo, enquanto que o PPAR $\gamma$ 1 é expresso em vários tecidos e o PPAR $\gamma$ 3 é restrito para macrófagos e intestino (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998; TONTONOV et al., 1992).

Yen e colaboradores (1997) identificaram uma mutação no códon 12 no éxon B do gene *PPAR $\gamma$ 2*, caracterizada pela substituição de uma citosina(C) por guanina(G) no nucleotídeo 34, resultando na alteração de uma Prolina (Pro) por uma Alanina (Ala). A proteína resultante apresentou afinidade 50% menor que as suas variantes, tanto na transativação dependente quanto independente de ligante (DEEB et al., 1998).

Desde então, estudos epidemiológicos, bioquímicos e moleculares investigam atuação do gene *PPAR $\gamma$ 2* e a influência do polimorfismo rs1801282, também denominado, Pro12Ala, nas diferentes condições metabólicas dos indivíduos, como obesidade e diabetes (QUADRO1).

Este polimorfismo apresenta uma frequência na população que varia de acordo com a etnia. De acordo com Hap Map (2013), para população europeia a frequência do alelo C é de 92,4% e do alelo G é de 7,6%. A frequência genotípica: 86,4%, 1,19% e 0,17% para os genótipos CC (citosina-citosina), CG (citosina-guanina) e GG (guanina-guanina) respectivamente (HAP MAP, 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>, 2013).

Outros estudos mostram que a frequência do alelo G foi encontrada em pessoas saudáveis, variando entre 2% a 18% (PARACCHINI, PEDOTTI, & TAIOLI, 2005) Gouda e colaboradores (2010) concluíram que a frequência do alelo G em grupos controle variou de 1,7% a 21,6% (mediana de 9,5%). Nos estudos que usam controles caucasianos, a frequência do alelo G variou de 5,9% a 21,6% (mediana de 12,7%), enquanto os estudos que usaram controles de origem asiática, a frequência do alelo G variou de 1,7% para 9,3% (mediana de 4,5%) (GOUDA, et al., 2010).

Quadro 1 - Estudos referentes ao polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*

Polimorfismo	Tamanho Amostral)	País (etnia)	Fenótipo avaliado	Principais Achados	Referências
rs1801282	56 indivíduos	caucasianos	DM2	Portadores do alelo G com maior consumo de gordura saturada e <i>trans</i> , foram mais susceptíveis ao desenvolvimento de DM2	PISABARRO et al., 2004
rs1801282	522 pacientes obesos com tolerância à glicose diminuída	Finlândia	DM2	Portadores do alelo G, desenvolveram menos DM e melhora da sensibilidade à insulina após a modificação de dieta (com redução de gordura saturada e aumento do consumo de fibras totais) e aumento da atividade física	LINDI et al., 2002
rs1801282	1.606 indivíduos	Finlândia	DM2	O alelo G foi associado com menor IMC e melhora da sensibilidade à insulina, redução do risco de diabetes	DEEB et al., 1998
rs1801282	571 indivíduos não diabéticos	Finlândia	DM2	Em mulheres portadoras do alelo G foi observada uma associação positiva entre o alto consumo de ácido graxo eicosapentaenoico (EPA) proveniente da carne de peixe e o melhor controle de fenótipos associados ao metabolismo da glicose, como resistência à insulina e concentrações plasmáticas de insulina e glicose plasmáticas	YLÖNEN et al., 2008

(Continua.....)

(continuação)					
Polimorfismo	Tamanho Amostral	País (etnia)	Fenótipo avaliado	Principais Achados	Referências
rs1801282	3.000 indivíduos com DM2	Suécia e Finlândia	DM2	Encontraram um aumento significativo no risco de diabetes associado ao alelo C	ALTSHULER et al., 2000
rs1801282	2.141 mulheres	Estados Unidos	IMC	Maior risco de obesidade em homozigotos do alelo C com maior consumo de gordura (>41,4% do VET)	MEMISOGLU et al., 2003
rs1801282	216 indivíduos	Espanha (caucasianos)	IMC	Portadores do alelo G com alto consumo de gordura poli-insaturada e maior razão P:S, foram associados com aumento do IMC	NELSON et al., 2007
rs1801282	519 Indivíduos obesos não diabéticos	Caucasianos Americanos	IMC	O alelo G foi associado com aumento do peso corporal e IMC	BEAMER et al., 1998
rs1801282	229 Coreanos diabéticos e obesos	Coréia	IMC	Não encontraram associação entre o polimorfismo e diabetes e/ou obesidade	OH et al., 2000
rs1801282	2.126 indivíduos caso e 1.124 controles	Francesa (caucasianos)	Obesidade e DM2	Encontraram uma associação significativa entre o polimorfismo e DM2, não encontraram associação entre o polimorfismo e obesidade	GHOUSSAINI et al., 2005

Fonte: elaborado pela autora.



## **2.2 Doenças Crônicas**

As Doenças Crônicas representam uma ameaça para a saúde e desenvolvimento para todas as nações. Segundo estimativas da *World Health Organization* (2014), as doenças crônicas foram responsáveis por 38 milhões ( 68%) de 56 milhões de mortes em todo mundo em 2012, sendo que mais de 40% delas (16 milhões) foram mortes de pessoas com menos de 70 anos.

As doenças crônicas, em geral, causam a invalidez parcial ou total do indivíduo, com graves repercussões para esse, sua família e a sociedade, levando à diminuição da qualidade de vida e ao aumento dos custos da assistência à saúde (COLLINS; GILES; HOLMES-CHAVEZ, 2007).

O aumento da carga de doenças crônicas, verificado com maior intensidade nas últimas décadas, reflete alguns efeitos negativos do processo de globalização, da urbanização rápida, da vida sedentária e da alimentação com alto teor calórico, além do consumo do tabaco e do álcool (WHO, 2014). Esses fatores de risco comportamentais impactam nos principais fatores de risco metabólicos, como excesso de peso/obesidade, pressão arterial elevada, aumento da glicose sanguínea, lipídios e colesterol, passíveis de resultar em diabetes, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral (AVC) e câncer, entre outras enfermidades (WHO, 2014; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

## **2.3 Fatores de Risco para as Doenças Crônicas**

### **2.3.1 Sedentarismo e Hábitos Alimentares**

A diminuição da prática de atividade física e consequente aumento do sedentarismo, aliado aos hábitos nutricionais incorretos, representam um importante fator de risco no desenvolvimento da obesidade mundial. A redução natural do gasto energético é observada com a modernização, ocasionando um estilo de vida mais sedentário com a utilização de transportes motorizados, equipamentos mecanizados que consequentemente diminuem o esforço físico e o gasto energético (MARTINEZ,

2000). Indivíduos sedentários apresentam maior risco para doenças cardiovasculares, diabetes, dislipidemia, obesidade e câncer (FRANCO, 1998).

Quanto aos hábitos alimentares inadequados, estes são caracterizados pelo alto consumo de calorias, provenientes de gorduras saturadas, *trans* e carboidratos simples. O consumo excessivo de gordura dietética desempenha um papel chave no desenvolvimento de obesidade e DM2, em razão de seu excesso ser armazenado no tecido adiposo. Já o consumo de gorduras monoinsaturadas e poli-insaturadas, além de alimentos ricos em fibras, como grãos integrais e frutas servem como fator de proteção, pois o consumo de micronutrientes antioxidantes, provenientes destes alimentos, são importantes para reduzir a ação deletéria dos radicais livres no organismo (PEREIRA *et al*, 2003; WHO, 2000; LOTTENBERG *et al*, 2012; WARENSJO *et al*, 2006).

Os ácidos graxos  $\omega$ -3 podem desempenhar função importante no tratamento adjuvante de doenças cardíacas, hipertensão, dislipidemia e DM2 (SIMOPOULOS, 1999). Esses ácidos graxos são reguladores da expressão de genes envolvidos no metabolismo de lipídeos e de glicose e na adipogênese, atuando na via PPARs (JUMP, 2002). Já foram identificados mais de 300 genes alvos de PPAR, e seus ligantes naturais conhecidos são os ácidos graxos, preferencialmente os de cadeia longa (MICHALIK ; WAHLI, 1999).

Os AGPI- $\omega$ 3 são da família ômega e têm essa denominação devido à posição metila na molécula do ácido graxo, correspondendo à distância entre o radical metila terminal e a primeira dupla ligação no carbono 3 da molécula (ligação ômega) (MATAIX, 2002). Existem dois subgrupos do  $\omega$ -3, um derivado de óleos vegetais, compostos por 18 átomos de carbono e 3 duplas ligações, denominado ácido  $\alpha$ -linolênico, e outro subgrupo derivado dos óleos de peixe, composto em sua maioria de eicosapentanóides (EPA-20:5n-3), docosahexanóico (DHA - 22:6n-3) (SCHMIDT *et al.*, 2001). O subgrupo composto pelo EPA e DHA também pode ser formado, no organismo humano, a partir de desnaturação e alongamento da cadeia do ácido  $\alpha$ -linolênico, porém essa conversão, no homem, ocorre de forma lenta (SCHMIDT *et al.*, 2001).

Em geral, todos os ácidos graxos  $\omega$ -3 ativam as três isoformas dos receptores nucleares PPAR (alfa, beta e gamma), porém com diferentes afinidades pelos subtipos (SAMPATH ; NTAMBI, 2005). Os ácidos graxos  $\omega$ -3 são efetivos na redução dos níveis plasmáticos de TG uma vez que a ativação do PPAR $\gamma$  aumenta a lipólise intravascular e o *clearance* das partículas ricas em TG devido à regulação positiva do gene da lipoproteína lipase (LPL) (MCKENNEY; SICA, 2007).

Foi sugerido que os ácidos graxos poliinsaturados podem deslocar a LPL, melhorando sua liberação para a circulação e estimulando, assim, uma maior degradação dos lipídeos circulantes. Isso poderia explicar, por sua vez, a diminuição do colesterol e dos TG plasmáticos em alguns estudos com  $\omega$ -3. É destacado ainda que o óleo de peixe, rico em ácido graxo poliinsaturados  $\omega$ -3, pode diminuir a concentração plasmática de TG, possivelmente por reduzir a síntese de TG pelo fígado (PARK; HARRIS, 2003).

### **2.3.2 Sobrepeso e Obesidade**

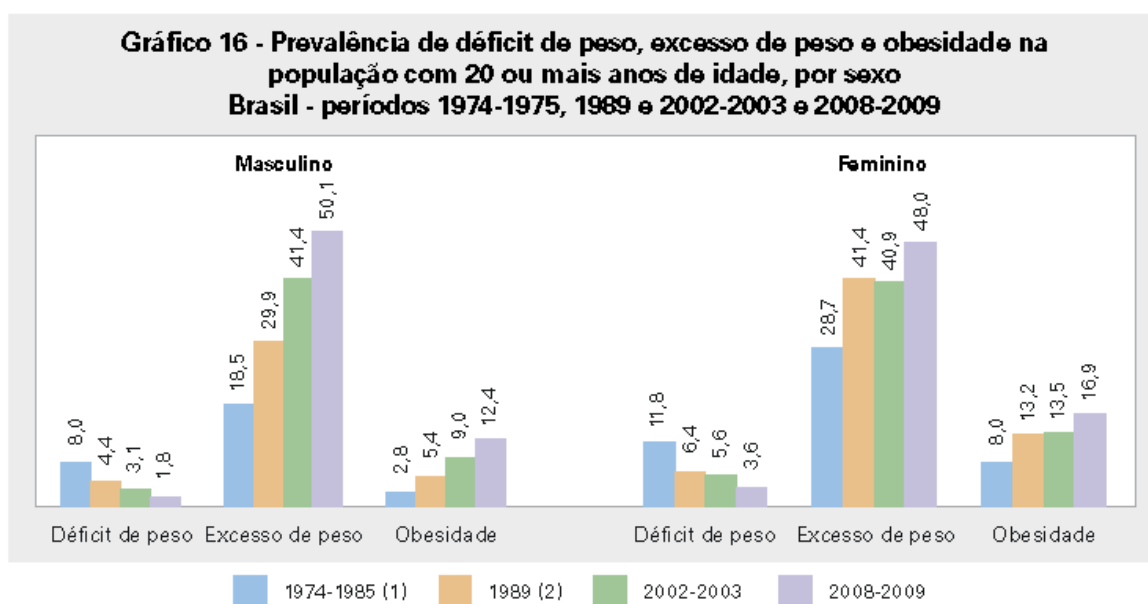
A obesidade é o resultado de uma disfunção crônica do balanço energético. Quando a energia ingerida é maior do que a energia despendida, ocorre uma expansão dos adipócitos e, em alguns casos, o aumento do número dessas células. Como resultado, tem-se um balanço energético positivo associado ao ganho de peso, definindo, dentro deste contexto, a obesidade como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo (WHO, 2000).

Nas últimas décadas, a obesidade e o DM2 têm alcançado proporções epidêmicas em todo o mundo e tornou-se uma das maiores preocupações em saúde pública. A má alimentação e a falta de atividade física são consideradas as principais desencadeadoras de um maior número de sujeitos com estas patologias. Este aumento tem feito com que se investigue cada vez mais a contribuição da herança genética relacionada com fatores sociais e nutricionais, sendo que as estimativas de herdabilidade são de 40 a 70% (D'ANGELO E KOIFFMANN, 2012).

Segundo as Pesquisas de Orçamento Familiar, as prevalências de excesso de peso e de obesidade aumentam continuamente ao longo dos quatro inquéritos

nos dois sexos. Nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de excesso de peso em adultos aumentou em quase três vezes no sexo masculino (de 18,5% para 50,1%) e em quase duas vezes no sexo feminino (de 28,7% para 48,0%). No mesmo período, a prevalência de obesidade aumenta em mais de quatro vezes para homens (de 2,8% para 12,4%) e em mais de duas vezes para mulheres (de 8,0% para 16,9%) (IBGE, 2010).

Figura 3 - Gráfico da prevalência de déficit de peso, excesso de peso e obesidade na população brasileira com 20 ou mais anos de idade, por sexo. Brasil – períodos 1974-1975, 1989 e 2002-2003 e 2008-2009



Fontes: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Estudo Nacional da Despesa Familiar 1974-1975 e Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003/2008-2009; Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição, Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição 1989.

Fonte: IBGE(2010)

Algumas alterações coexistem comumente em indivíduos obesos, como por exemplo hiperglicemia, hiperlipidemia e hipertensão arterial sistêmica. A obesidade está diretamente relacionada ao DM2, doença coronariana e acidente vascular cerebral, e o excesso de adiposidade leva ao desenvolvimento simultâneo destas alterações funcionais que, coletivamente, compõem a chamada síndrome metabólica (KAPLAN, 1989).

A distribuição da gordura corporal segue uma influência genética. A medida da circunferência da cintura e circunferência do quadril, para obtenção da relação

cintura quadril, é um dos parâmetros para diagnosticar obesidade central e para relacionar-se com risco metabólico (ABESO, 2009).

Beamer e colaboradores (1998) demonstraram que a mutação Pro12Ala no gene PPAR $\gamma$ 2 está associado com aumento do peso corporal e IMC (índice de massa corporal), sugerindo que a variação genética no *locus* PPAR $\gamma$  pode influenciar a suscetibilidade para a obesidade.

Oh e colaboradores (2000) estudaram a mutação Pro12Ala e o seu significado em indivíduos coreanos diabéticos e obesos e não tiveram resultados significativos no seu estudo. Contudo, mencionam que existe uma possibilidade da mutação possuir apenas um pequeno efeito na obesidade e/ou na diabetes, e que esse efeito pode tornar-se mais significativo juntamente com fatores ambientais e outras mutações genéticas. Sendo que a frequência alélica Ala difere entre caucasianos e asiáticos, o que pode ocorrer devido a diferenças étnicas.

A *World Health Organization (WHO)*, em 1998, declarou a obesidade como um problema de saúde pública e uma epidemia global. Em geral, um índice de massa corporal de 25kg/m<sup>2</sup> ou mais é considerado excesso de peso e de 30kg/m<sup>2</sup> ou maior é considerado obeso. De acordo com as estimativas da *WHO* (2015), mais de 1,9 bilhão de adultos estão acima do peso e, desses, mais de 250 milhões de homens e quase 350 milhões de mulheres são obesos.

Em todo o mundo, a prevalência da obesidade tem aumentado dramaticamente durante as últimas três décadas, e se esta tendência continuar, a maioria da população adulta do mundo estará com sobrepeso ou obesos em 2030. Interação de muitos fatores, inclusive genéticos, metabólicos, comportamentais e influências ambientais resultou nesta situação. O problema da obesidade é um dos principais contribuintes para a carga global de doenças crônicas, com graves implicações sociais e psicológicas que afetam praticamente todas as idades e grupos sócio-econômicos (HATHHOTUWA; WIJEYARATNE; SENARATH, 2012)

### 2.3.2.1 Verificação dos níveis de sobrepeso e obesidade mediante utilização de recursos antropométricos

Para efetuar avaliações de composição corporal, são necessários métodos antropométricos, como aferição de altura, peso, circunferência abdominal, circunferência do quadril e % de gordura corporal que fornecem dados para que se possam avaliar as medidas do corpo humano.

A medida internacionalmente utilizada, de acordo com os critérios recomendados pela *WHO* (1998), para classificar se um indivíduo está no peso ideal, é a classificação do índice de massa corporal (IMC), que é definido como a razão entre o peso do indivíduo, em quilogramas (Kg), e a altura em metros(m), ao quadrado (Kg/m<sup>2</sup>). A classificação internacional utilizada para adultos, pode ser verificada na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação internacional do IMC para adultos

<b>Classificação</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
Baixo peso	< 18,50
Eutrofia	18,50 – 24,99
Pré-obesidade	25 – 29,99
Obesidade	>30
Obesidade Grau I	30,00 – 34,99
Obesidade Grau II	35,00- 39,00
Obesidade Grau III	>40

Fonte: WHO (1998)

Os padrões regionais de depósito de gordura são controlados geneticamente e diferem entre homens e mulheres. Os dois maiores tipos de deposição de gordura são atualmente conhecidos: excesso de gordura subcutânea tronco-abdominal (andróide) e excesso de gordura gluteofemoral (ginóide). O excesso de gordura subcutânea ou intra- abdominal no tronco, particularmente na área do abdômen, é a obesidade andróide, ou em “em forma de maçã”. Os estudos indicam que este tipo de obesidade está altamente correlacionada à resistência à insulina, hiperlipiemia, e

hipertensão, sendo um dos riscos para as doenças cardiovasculares (KRAUSE, 2005).

A distribuição de gordura ginóide, caracterizada pela “forma de pêra” é criada pelos depósitos maiores de gordura ao redor das coxas e nádegas. A obesidade ginóide é mais comum em mulheres e os depósitos de gordura são presumivelmente reservas de energia para suportar as demandas da gravidez. As combinações de acúmulo de gordura abdominal e gluteofemoral também são vistas particularmente nas mulheres (KRAUSE, 2005).

A identificação do tipo de distribuição de gordura corporal é de suma importância, pois o acúmulo de gordura na região abdominal apresenta estreita relação com alterações metabólicas. A medida da circunferência da cintura tem sido proposta como um dos preditores antropométricos de acúmulo de gordura visceral. A definição de obesidade para a WHO (2000) inclui obesidade central como circunferência da cintura maior que 102 cm em homens e 88 cm em mulheres.

A relação cintura-quadril (RCQ) também é considerada um indicador de risco cardiovascular. O cálculo da RCQ é definido pela divisão do perímetro da cintura pelo perímetro do quadril. Os pontos de corte de risco são  $>0,85$  para mulheres e  $>0,9$  para homens (COUTINHO, 1998).

A avaliação da composição corporal por bioimpedância - *Bioelectrical Impedance Analyzers* (BIA) é um método utilizado como técnica de medida da massa corporal, volume de líquido e volume de gordura corporal; é simples, rápido e não-invasivo, e baseia-se nas diferentes condutibilidades elétricas de vários tecidos biológicos expostos à frequências de correntes. Por meio deste método, obtém-se informações sobre a resistência oferecida pelo corpo à condução de corrente elétrica (PROJETO DIRETRIZ, 2009, LUKASKI, 1987; BAUMGARTNER, 1996).

Pra medir a composição corporal, aplica-se um par de eletrodos (técnica tetrapolar) na mão e outro no pé do paciente, pelos quais passará uma corrente elétrica de baixa densidade e frequência fixa pelo corpo; determina-se então a resistência oferecida pelos diversos organismos (HARSHA; BRAY, 1996; HEYWARD; STOLARCZYK, 1996). Os tecidos que apresentam grande quantidade de água e eletrólitos, como o líquido cefalorraquidiano, sangue e músculos,

possuem elevada condutibilidade; ao contrário, a gordura, ossos e tecidos secos, fornecem alta resistência à passagem da corrente elétrica (BAUMGARTNER, 1996). Desta forma, a bioimpedância estima o percentual de gordura, massa magra e água corporal total do indivíduo, utilizando equações de regressão linear.

Os valores de referência utilizados, em especial para bioimpedância tetrapolar Biodynamics® modelo 310e, são baseados em um estudo com 5.225 indivíduos saudáveis com idade entre 15 e 98 anos (KYLE, et al., 2001). Os valores de percentual de gordura corporal considerados adequados, variam de acordo com a faixa etária e gênero. Para mulheres entre 25 a 34 anos, o recomendado é 22,5%, e para homens 15,2%.

### **2.3.2.2 Tecido adiposo e efeitos anti-inflamatórios de PPAR $\gamma$ 2**

Após a identificação da leptina, em 1994, estabeleceu-se o tecido adiposo como órgão endócrino. A partir de então foram descritas centenas de substâncias biotivas, como produto liberado pelo tecido adiposo, capazes de atuar como verdadeiros hormônios conhecidas como adipocitocinas, incluindo fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), leptina, resistina, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 $\beta$  ( IL-1 $\beta$ ) e adiponectina, entre outros (LAFONTAN, 2005; KAMADA; TAKEHARA; HAYASHI, 2008).

Na obesidade ocorre hipertrofia dos adipócitos que liberam as quimiocinas e induzem o recrutamento e acúmulo de macrófagos, especialmente no tecido adiposo visceral. Os macrófagos no tecido adiposo produzem óxido nítrico e citocinas inflamatórias, tais como: fator de necrose tumoral-  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ), o inibidor 1 ativador de plasminogênio (PAI-1), interleucina-6, (IL-6), proteína 4 ligadora de retinol, proteína 1 quimioatrativa de macrófagos ( MCP-1) e proteína de fase aguda . Estas mudanças inflamatórias no tecido adiposo induzem a desregulação das adipocitocinas que provoca uma diminuição na sensibilidade à insulina e das adipocitocinas anti-inflamatórias como a adiponectina, e um aumento nas adipocitocinas pró-inflamatórias, envolvidas na resistência a insulina TNF-  $\alpha$ , interleucina e resistina (KAMADA; TAKEHARA; HAYASHI, 2008; TILG; MOSCHEN, 2006).



A produção de adipocinas inflamatórias e pró-inflamatórias, pelo tecido adiposo, desempenha função-chave nas complicações cardiometabólicas induzidas pela obesidade e diretamente associados a indução de resistência a insulina, a hipercoagulabilidade e a aterogênese, que, por sua vez, geram hipertensão, intensificação de estados pro-inflamatórios, aumento de riscos cardiovasculares e acidentes tromboembólicos (HAUNER, 2004).

Nos adipócitos, o PPAR $\gamma$  regula a expressão de inúmeros genes envolvidos no metabolismo dos lipídeos, incluindo aP2 (TONTONNOZ; HU; SPIEGELMAN, 1994), acetil-CoA sintase (SCHOONJANS; WATANABE; SUZUKI, 1995) e lipase lipoproteica (LPL) (SCHOONJANS ET AL, 1996). Também controla a expressão da proteína transportadora de ácidos graxos 1 (FATP-1) e CD26 (SFEIR; IBRAHIMI; AMRI,1997), ambos envolvidos na captação de lipídeos. Esses genes também apresentam elementos responsivos (PPRE's) em sua região regulatória.

A ativação do PPAR $\gamma$  também acarreta efeitos anti-inflamatórios com inibição da enzima óxido nítrico sintase induzível pelos macrófagos ativados na redução da secreção pelos monócitos de citocinas pró-inflamatórias, como o IL-6 e TNF- $\alpha$ . (DELERIVE, FRUCHART , STAELS, 1999). Estes efeitos são mediados, sobretudo pelo efeito da ativação do PPAR sobre o fator de transcrição nuclear Kapa-beta (Kf $\kappa$ ) responsável pela regulação da expressão dos genes de inúmeras citocinas (ALJADA *et al*, 2001). A ativação dos PPAR $\gamma$  inibe a expressão da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e das moléculas de adesão leucocitária (VCAM-1), processos iniciais na gênese da inflamação vascular (JACKSON *et al*, 1999).

### **2.3.2.3 Lipase Lipoproteica ou Lipoproteína Lipase (LPL) e gene PPAR $\gamma$ 2**

A lipoproteína lipase ou lipase lipoproteica (LPL) é uma enzima que desempenha um papel fundamental no metabolismo de lipídeos por hidrólise de triglicerídeos centrais de quilomícrons e de *very low density lipoprotein* - VLDL circulante (SANTAMARINA-FOJO; DUGI, 1994).

A presença de valores séricos elevados de triglicerídeo e diminuídos de *high density lipoprotein* – HDL, observados na dislipidemia diabética, tem sido atribuída, em parte, a baixa atividade da enzima LPL (TASKINEN, 1987).

A atividade da LPL varia muito entre os indivíduos, e os fatores envolvidos em sua expressão ainda devem ser melhor esclarecidos. No entanto, a influência observada do polimorfismo de *PPAR $\gamma$ 2* na expressão do gene da LPL é provavelmente devido a um efeito sobre um elemento responsivo ao *PPAR $\gamma$ 2* no promotor da LPL e a capacidade inferior de transativação da isoforma *PPAR $\gamma$ 2* no gene LPL visto *em vitro* (SCHOONJANS et al , 1996; DEEB, et al 1998).

Após o estudo de Deeb e colaboradores (1998) demonstrar que o alelo G estava associado com a diminuição da atividade de *PPAR $\gamma$ 2* e com a redução da atividade do promotor de LPL *in vitro*, Schneider et al ( 2002) conduziram um estudo investigando o polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* em 194 pacientes masculinos com doenças arterial coronariana.

A presença do alelo G foi associado com a redução de 20% na atividade da enzima LPL, e notavelmente a influência do alelo G foi maior do que a dos polimorfismos frequentes no próprio gene LPL. Para confirmar estes resultados, foram analisados, em um grupo separado, 100 pacientes com DM 2, nos quais o alelo G também foi associado com atividade menor de LPL. Os dados encontrados nos estudos demonstram que a substituição do alelo c pelo alelo G no gene *PPAR $\gamma$ 2* está associado com a atividade de LPL inferior *in vivo*, e proporciona um novo alvo para análise de influência genéticas sobre a atividade de LPL e o risco de doenças crônicas (SCHNEIDER, *et al* 2002).

#### **2.3.2.4 Alteração do Perfil Lipídico**

O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos TGs destas lipoproteínas pela lipase lipoproteica ou do aumento da síntese de VLDL. Variantes genéticas das enzimas ou apolipoproteínas relacionadas com estas lipoproteínas podem causar ambas as alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise. O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol como a LDL no compartimento plasmático resulta em hipercolesterolemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2013).

Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico (XAVIER *et al*, 2013).

Vários fatores podem elevar os triglicerídeos, contudo os mais comuns são sobrepeso /obesidade e sedentarismo (DENKE; SEMPOS; GRUNDY, 1993; BERG *et al*, 1997). Quando os triglicerídeos se encontram em concentrações séricas  $\geq 200$  mg / dL, as influências genéticas desempenham um papel importante neste aumento (GOLDSTEIN *et al*; 1973).

#### **2.4 Resistência à insulina e Diabetes Mellitus**

O DM2 é uma síndrome de etiologia múltipla, decorrente da falta de insulina e/ou da incapacidade da insulina de exercer adequadamente seus efeitos, que pode ser resultado tanto em nível molecular da insulina quanto em nível celular dos receptores para insulina. Caracteriza-se por hiperglicemia crônica com distúrbios do metabolismo dos carboidratos, lipídios e proteínas. As consequências do DM2 a longo prazo incluem danos, disfunção e falência de vários órgãos, especialmente rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos ( WHO, 1999).

O excesso de peso está presente em grande parte dos pacientes com DM2 e exerce um influência considerável na elevada morbidade e mortalidade da doença. A obesidade visceral contribui para as modificações fisiopatológicas que podem resultar em diferentes graus de resistência à insulina. Além disso, o excesso de peso corporal assim como a obesidade visceral em indivíduos diabéticos do tipo 2, tem sido associado a um pior perfil lipídico e elevados níveis pressóricos. O conhecimento acerca da influência do excesso de peso e sua distribuição no controle do DM2 é essencial em pacientes ambulatoriais para um melhor tratamento e controle da doença e suas comorbidades (SANTOS-FILHA *et al.*, 2013).

Estimativas da WHO (2014) indicam que a prevalência mundial de diabetes em 2014 foi estimada em 9% da população mundial e foi diretamente responsável por 1,5 milhões de mortes em 2012.

A glicose é a fonte primária de energia para a maioria das células do corpo. O estudo do metabolismo da glicose é central para a proliferação de células, o crescimento, a sobrevivência. A manutenção da homeostase da glicose é um processo fisiológico essencial que é regulado por hormônios. A elevação dos níveis de glicose no sangue durante a alimentação estimula a liberação de insulina das células  $\beta$  pancreáticas através de uma via de detecção de glicose. A insulina estimula a captação de glicose do sangue para o músculo esquelético e no tecido adiposo, por uma cascata de sinalização mediada pelo receptor de insulina (IR). Ligação aos IR resulta em ativação da proteína substrato do receptor da insulina (IRS) e sinalização subsequente para as vias PI3K/Akt e ERK1/2, resultando na translocação de GLUT4 vesículas, a absorção de glicose, a proliferação celular, sobrevivência e insulina. Sinalização da insulina aberrante tem relação direta com a resistência à insulina e pode resultar em diabetes, obesidade, aterosclerose e até mesmo a doença neurodegenerativa (BORNFIELD; TABAS, 2011).

A insulina é um regulador da biologia dos adipócitos, sendo esta uma das células com maior resposta à insulina. A insulina promove a acumulação de triglicerídeos nos adipócitos e a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Nos adipócitos, a insulina promove a lipogênese, estimulando a absorção de glicose e de lipoproteínas derivadas de ácidos gordos, não apenas nos adipócitos, mas também nos hepatócitos. A insulina também aumenta a absorção de ácidos graxos derivados de lipoproteínas em circulação, estimulando a atividade da LPL no tecido adiposo. A insulina também pode regular a transcrição por meio de fatores de transcrição (KAHN & FLIER, 2000).

A DM2 é provocada, predominantemente, por defeitos na secreção de insulina, quase sempre com uma grande contribuição da insulino-resistência. A maioria dos indivíduos com DM2 manifesta uma resistência à ação da insulina. Quando comparada com indivíduos normais, a insulina destes possui uma atividade mais baixa, mesmo estando presente em níveis normais ou elevados. A insulina é pouco eficiente na promoção da absorção de glicose pelas células dos músculos e no fígado e não consegue impedir a produção de mais glicose (através da gliconeogênese ou pela glicogenólise). Desta forma, a resistência à insulina causa

hiperglicemia, um desequilíbrio que se manifesta por elevados níveis de glicose no sangue (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001).

A resistência à insulina é um fator-chave para o desenvolvimento de DM2 e de vários mecanismos que contribuem para a sua patogênese. Entre estas, o papel do tecido adiposo e da obesidade são de grande importância. O metabolismo e desenvolvimento dos adipócitos está sob regulação complexa, e o fator de transcrição PPAR $\gamma$ 2 está envolvido nestes processos.

O PPAR $\gamma$ 2 é majoritariamente expresso no tecido adiposo, o que faz com que seja um gene envolvido na regulação da adipogênese, do armazenamento de lipídeos, da insulina e do metabolismo da glicose. Além disso, esta molécula controla a expressão de proteínas de secreção tais como leptina, adiponectina e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que podem atuar como moduladores de sensibilidade à insulina nos músculos esqueléticos. Estes resultados sugerem fortemente que o PPAR $\gamma$ 2 possui um papel central na sensibilidade à insulina, através da influência tanto no metabolismo dos adipócitos como no processo de secreção de insulina em tecidos não adiposos (KRODER *et al*, 1996; SPIEGELMAN, 1998; GERVOIS, 2000; OLEFSKY, 2000).

### **3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

O presente estudo do tipo transversal, exploratório, descritivo de análise quantitativa, faz parte da pesquisa em andamento no Centro Universitário Univates, intitulado de “Aspectos nutrigenéticos de parâmetros bioquímicos e antropométricos: implicações para a saúde humana”. A divulgação da realização da pesquisa ocorre através das publicações realizadas na página da Univates na internet e também pelo convite feito pelas estagiárias de Nutrição para as pessoas que procuram atendimento no Ambulatório de Nutrição e se enquadrem no perfil de sujeitos da pesquisa.

O protocolo da pesquisa inclui: uma anamnese onde são coletados dados antropométricos, consumo alimentar e história clínica; exame de bioimpedância; e uma coleta de sangue para análises bioquímicas e extração de DNA.

Aqueles indivíduos que não aceitaram participar da pesquisa receberam o tratamento padrão do Ambulatório de Nutrição, sem qualquer prejuízo no atendimento.

Os dados da presente pesquisa compõem as informações das anamneses que foram coletadas durante o período de abril de 2012 a julho de 2014.

#### **3.1 Sujeitos da pesquisa**

Foram convidados para serem sujeitos da pesquisa todos os professores, alunos ou funcionários, com idades entre 18 e 60 anos, de ambos os gêneros, que

procuraram atendimento no Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário Univates. Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A).

### **3.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos da pesquisa os indivíduos que relataram ou apresentaram impedimentos médicos, tais como: nefropatias, distúrbios de coagulação, doença infecto-contagiosa conhecida, doença renal, doença adrenal, mulheres grávidas, indivíduos com câncer e usuários de medicamentos que pudessem interferir nos níveis glicêmicos e lipídicos e inibidores de apetite.

Também foram excluídos os indivíduos cuja anamnese estava incompleta em dados que eram relevantes a este estudo.

### **3.3 Instrumentos de Pesquisa**

Os indivíduos participantes da pesquisa submeteram-se ao atendimento padrão do Ambulatório de Nutrição, onde foram abordadas e coletadas informações acerca dos hábitos de vida, hábitos alimentares, histórico clínico pessoal e familiar, dados antropométricos e consumo alimentar. Ao final deste atendimento foi agendado um segundo encontro, onde foram realizados o exame de bioimpedância e a coleta de amostra de sangue, conforme descrito abaixo. Os participantes receberam instruções necessárias para cada procedimento e tiveram suas dúvidas sanadas pelos estagiários e pesquisadores.

#### **3.3.1 Anamnese**

A anamnese foi realizada com a finalidade de coletar informações sócio demográficas, estilo de vida, histórico clínico, história clínica familiar e hábitos alimentares. Foi utilizado o modelo de anamnese padronizado pelo Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário Univates (ANEXO B).

### 3.3.2 Dados Antropométricos

a) Peso: aferição foi realizada em balança de precisão, da marca *Welmy®*, número: 66230, modelo: R-110, posicionada em uma superfície plana. Os participantes foram orientados a retirar jóias e adornos, a ficar descalços e vestir bermuda no caso dos homens, ou avental no caso das mulheres, fornecidos pelo Ambulatório de Nutrição do Centro Universitário Univates.

b) Altura: Foi aferida com a utilização de estadiômetro compacto, da Marca *Wiso®*, com haste fixa, em parede, sem rodapé e com piso não carpetado. Os participantes foram orientados à 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 Frankfurt, sem qualquer adorno na cabeça. A medição foi realizada no momento da inspiração profunda (FONTANIVE et al., 2007)

c) Índice de Massa Corporal (IMC): Foi calculado pela divisão do peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ) e classificado de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela WHO (1998) para adultos.

d) Circunferência da cintura: Esta medida foi aferida na porção mais estreita do tronco, entre o último arco costal e a crista ilíaca, ao final de uma expiração normal. A medida foi coletada com uma fita métrica inelástica e maleável da marca *Cescorf®* (JELLIFFE, 1966).

e) Circunferência do quadril: Foi aferida no ponto de maior protuberância dos glúteos, com auxílio e fita métrica inelástica e maleável da marca *Cescorf®* (JELLIFFE, 1966).

f) Relação cintura-quadril: Obtida pela divisão do perímetro da cintura (cm) pelo perímetro do quadril (cm).

g) Bioimpedância: A avaliação do percentual de gordura corporal (%GC) foi realizada através do equipamento de composição corporal por bioimpedância



tetrapolar Biodynamics® modelo 310e, 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 os resultados obtidos na bioimpedância fossem considerados validos para serem utilizados, foi solicitado que os participantes tomassem alguns cuidados antes de realizar a avaliação: jejum de quatro horas, estar com a bexiga vazia, não estar no período pré-menstrual, não ter realizado exercícios físicos no dia anterior, não ingerir bebidas alcoólicas nos dois dias anteriores ao exame, suspender o uso de medicamento diurético uma semana antes do teste, não ingerir bebidas que contenham cafeína no dia anterior, não fumar e retirar do corpo adornos e metal (FONTANIVE et al., 2007).

### **3.4 Recordatório de 24 horas**

As informações acerca do consumo alimentar dos participantes foram coletadas durante a consulta nutricional, através do recordatório alimentar de 24 horas (R24h). Para análise dietética dos alimentos referidos, foi calculada a quantidade de macro e micronutrientes ingeridos através do software Dietwin®, modelo Profissional, versão 2008.

### **3.5 Coleta de Sangue**

A coleta de sangue foi realizada, no período da manhã no Ambulatório de Nutrição, por pesquisadores treinados, estando os participantes previamente orientados a comparecer em jejum absoluto de 12 horas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA, 2010). Nos casos em que o participante manifestou desconforto no momento da coleta da amostra de sangue, a mesma foi suspensa e outro momento foi agendado.

Foram coletados 10 mL de sangue periférico para as análises bioquímicas, e extração de DNA, utilizando materiais descartáveis e equipamentos de proteção individual para evitar qualquer risco de contaminação.

### 3.6 Avaliação Bioquímica

As dosagens bioquímicas foram realizadas com kits de reagentes marca Bioclin®, através do método cinético enzimático, em equipamento automatizado de Bioquímica *Mindray* BS120 no Laboratório de Análises Clínicas do Centro Universitário Univates.

Foram analisados os seguintes marcadores bioquímicos: creatinina, glicose em jejum e hemoglobina glicada, e perfil lipídico – colesterol total (CT), colesterol HDL e triglicerídeos (TG). Os valores de Colesterol LDL foram determinados pela fórmula de Friedewald (1972):  $[LDL] = (CT - HDL) - (TG/5)$ .

Para interpretação dos resultados foram utilizados como referência os valores contidos na bula de cada kit das dosagens da marca Bioclin®

### 3.7 Extração de 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, coletado do participante, e armazenado em tubo contendo ácido etileno diaminotetracético (EDTA, 25mM). Após extração, o DNA foi armazenado em freezer a -4°C.

A extração de DNA foi realizada no Laboratório de Biotecnologia e Biologia Molecular da Instituição.

### 3.8 Genotipagem

O polimorfismo re1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* foi genotipado através de ensaios discriminação alélica *TaqMan* (*Applied Biosystems*®), em equipamento de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) em Tempo Real *StepOne* (*Applied Biosystems*®), de acordo com o protocolo do fabricante.

### 3.9 Considerações Éticas

A presente pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) sob número de protocolo 110/11, datado de 27/12/2011, e de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que obedece todos os critérios de ética em pesquisa para seres humanos.

Os participantes não tiveram riscos e/ou custos com as análises da pesquisa, os dados pessoais dos participantes foram tratados com confidencialidade e sua identidade preservada.

### 3.10 Análise Estatística

As frequências alélicas foram estimadas por contagem direta e o Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi calculado por um teste de Qui-Quadrado de ajustamento. O papel do rs1801282 sobre desfechos quantitativos foi testado a partir de teste t de Student, enquanto que o teste de Mann-Whitney foi empregado quando o desfecho não seguia a distribuição normal. O teste de Qui-Quadrado de Pearson avaliou a associação do SNP investigado com as variáveis categóricas.

As interações gene-nutriente sobre os parâmetros antropométricos e bioquímicos foram testadas por meio de regressão linear múltipla, com modelagem *backward stepwise* manual. Neste procedimento, 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. Antes da análise, os resultados de triglicerídeos foram transformados em logaritmo natural para terem sua distribuição normalizada. 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.

O nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado foi o *Statistical Package for the Social Science* (SPSS®) versão 18.0.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Características da Amostra

Foram incluídos no estudo 494 indivíduos, dentre os quais 77% eram mulheres. A média de idade dos participantes foi de 25,4 anos. As frequências alélicas observadas para o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* foram: 0,89 para o alelo C e 0,11 para o alelo G; e as frequências genótípicas estão de acordo com o esperado pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg (Tabela 2).

Tabela 2– Frequências alélicas e genótípicas do polimorfismo estudado

<b>Genótipos e Alelos</b>	<b>Frequência</b>
<i>PPARG2</i> rs1801282 CC	384 (0,777)
CG	106 (0,215)
GG	4 (0,008)
Alelo C	874 (0,885)
Alelo G	114 (0,115)

Equilíbrio de Hardy-Weinberg: Amostra total P= 0,26

As características clínicas e laboratoriais da amostra, de acordo com os genótipos (modelo ativo), estão descritas na Tabela 3. Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros avaliados de acordo com genótipos.

Embora o percentual de gordura corporal não tenha apresentado diferença significativa entre os genótipos, observamos que o valor médio encontrado para a amostra analisada estava acima dos valores preconizados para normalidade (TABELA 3).

Tabela 3- Características clínicas e laboratoriais da amostra de acordo com os genótipos

	<b>PPARG2 rs1801282</b>			<b>Valor-P</b>
	<b>Todos (n = 494)</b>	<b>CC (n = 384)</b>	<b>CG + GG (n = 110)</b>	
Idade (anos)	25,4 (6,3)	25,7 (6,7)	24,4 (4,8)	0,017109
Gênero (homens)	113 (22,9)	87 (22,7)	26 (23,6)	0,898054
Tabagismo <i>lifetime</i> (sim)	19 (3,8)	13 (3,4)	6 (5,5)	0,400448
Uso de álcool (sim)	296 (59,9)	231 (60,2)	65 (59,1)	0,737704
<b>Macronutrientes</b>				
Carboidratos (g R24 horas) <sup>a</sup>	215,2 (104,6)	215,2 (108,3)	214,0 (90,8)	0,853526
Proteínas (g R24 horas) <sup>a</sup>	72,8 (39,1)	73,8 (40,3)	70,6 (35,5)	0,520249
Lipídeos (g R24 horas) <sup>a</sup>	54,0 (38,1)	53,9 (37,1)	54,8 (43,2)	0,958541
Fibras (g R24 horas) <sup>a</sup>	17,8 (12,7)	17,2 (12,9)	19,8 (12,1)	0,136643
Colesterol (mg R24 horas) <sup>a</sup>	193,8 (182,0)	190,4 (184,6)	198,8 (178,7)	0,833753
<b>Bioquímica</b>				
Glicemia (mg/dl)	86,4 (7,7)	86,3 (7,8)	86,8 (7,3)	0,571648
Colesterol total (mg/dl)	174,4 (38,3)	175,2 (37,8)	172,0 (40,0)	0,444878
Colesterol HDL (mg/dl)	60,5 (15,8)	60,5 (15,5)	60,5 (17,1)	0,989314
Colesterol LDL (mg/dl)	94,8 (31,5)	95,5 (30,1)	92,3 (33,4)	0,350936
Triglicerídeos (mg/dl) <sup>a</sup>	87,0 (52,0)	87,0 (52,0)	86,0 (52,0)	0,588356
<b>Parâmetros antropométricos</b>				
Peso (kg)	68,1 (13,8)	67,8 (13,4)	69,2 (15,1)	0,339436
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,2 (4,1)	24,1 (4,0)	24,4 (4,3)	0,492577
Cintura (mm)	75,8 (10,1)	75,6 (9,7)	76,5 (11,4)	0,459902
RCQ	0,76 (0,072)	0,76 (0,072)	0,76 (0,071)	0,471506
Gordura corporal (%)	26,9 (6,7)	27,0 (6,6)	26,7 (7,0)	0,748209

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

<sup>a</sup> Mediana e amplitude interquartil.

#### 4.2 Interações entre o polimorfismo rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros bioquímicos

A possível interação do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* com os macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídeos, fibras e colesterol) sobre os valores bioquímicos de glicose, colesterol, HDL, LDL e triglicerídeos foi testada por regressão linear múltipla.

Foram encontrados resultados significativos nos modelos mencionados, relacionados ao consumo de carboidratos e fibras, sobre os níveis de glicose (mg/dl), conforme pode-se verificar na Tabela 4. Embora indivíduos portadores do alelo G (genótipos CG e GG) apresentam maiores valores de glicemia em uma situação de baixo consumo de carboidratos, o contrário ocorre quando o consumo

de carboidratos aumenta (Figura 4A). Um padrão similar foi observado em relação ao consumo de fibras (Figura 4B).

Nenhuma interação gene-nutriente foi detectada nos modelos de regressão para os outros parâmetros bioquímicos avaliados e nenhuma variável estudada permaneceu significativa no modelo para triglicerídeos.

Tabela 4– Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros bioquímicos (modelagem *backward stepwise*)

	$R^2$ ajustado	b	Valor P	beta
<b>Glicose (mg/dl)</b>				
	0,024760		0,007256	
Constante		84,937075		
<i>PPARG2</i> rs1801282		4,630371	0,037608	0,253330
Carboidratos (g R24 horas)		0,008074	0,107049	0,095938
Proteínas (g R24 horas)		0,006956	0,010145	0,118266
Fibras (g R24 horas)		-0,058624	0,192246	-0,080706
<i>PPARG2</i> * Carboidratos (g R24 horas)		-0,032840	0,001706	-0,465292
<i>PPARG2</i> * Fibras (g R24 horas)		0,176236	0,038821	0,242219
<b>Colesterol (mg/dl)</b>				
	0,010022		0,016329	
Constante		157,722868		
Idade (anos)		0,665229	0,016329	0,110027
<b>HDL (mg/dl)</b>				
	0,018723		0,001713	
Constante		63,287717		
Colesterol (mg R24 Horas)		-0,011720	0,001713	-0,144276
<b>LDL (mg/dl)</b>				
	0,017810		0,002047	
Constante		77,019372		
Idade (anos)		0,701929	0,002047	0,140990

Nenhuma variável permaneceu significativa no modelo para triglicerídeos.

Variáveis que entraram no modelo inicial: *PPARG2* rs1801282, idade, Carboidratos (g R24 horas), Proteínas (g R24 horas), Lipídeos (g R24 horas), Fibras (g R24 horas), Colesterol (mg R24 Horas) e 5 termos de interação entre o rs1801282 com os macronutrientes.

Figura 4A - Efeito da interação do consumo de carboidratos (g R24h) sobre glicose (mg/dl) de acordo com os genótipos

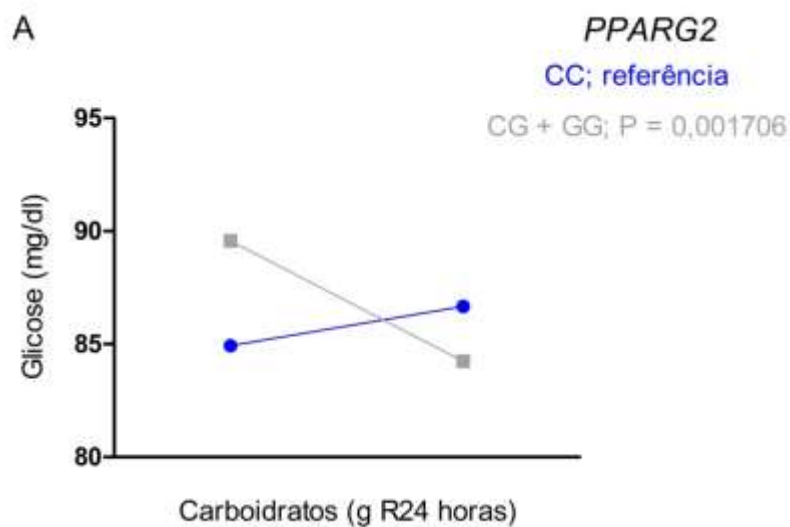
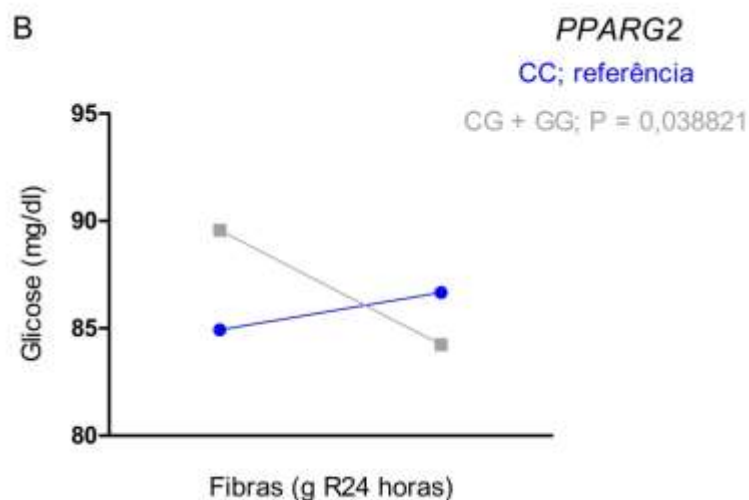


Figura 4B – Efeito da interação do consumo de fibras (g R24h) sobre glicose (mg/dl) de acordo com os genótipos



Na Figura 4 A e B – Interpretação dos termos de interação significativos descritos na tabela 3. Os termos de interação foram interpretados a partir da equação geral de regressão  $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1x_2$ . Depois que a reta de regressão foi estimada para cada genótipo, os  $x_2$  de cada equação de reta foram substituídos pela média de consumo de carboidratos (A) e fibras (B) na amostra estudada, com intuito de facilitar a visualização da direção do efeito de cada genótipo.

### **4.3 Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros antropométricos**

A possível interação do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* com os macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídeos, fibras e colesterol) sobre os parâmetros antropométricos peso, IMC, CC, RCQ e % GC foi testada por regressão linear múltipla.

Foram encontrados resultados significativos nos modelos mencionados, relacionados ao consumo de lipídeos, sobre os valores antropométricos encontrados para: peso, IMC, CC e RCQ. Nas figuras 5A, 5B, 5C e 5D é possível verificar que os indivíduos portadores do alelo G (genótipos CG e GG) apresentam um perfil antropométrico mais favorável do que homocigotos para o alelo C. De qualquer forma, esse efeito é perdido quando o consumo de lipídios na dieta é elevado.



Tabela 5– Interações entre o rs1801282 com o consumo de macronutrientes sobre parâmetros antropométricos (modelagem *backward stepwise*)

	$R^2$ ajustado	b	Valor P	beta
<b>Peso (kg)</b>				
	0,061945		0,000001	
Constante		55,520769		
<i>PPARG2</i> rs1801282		-3,712161	0,213656	-0,113310
Idade		0,383669	0,000083	0,176207
Lipídeos (g R24 horas)		0,002287	0,914865	0,005802
Colesterol (mg R24 horas)		0,009478	0,005164	0,135694
<i>PPARG2</i> * Lipídeos (g R24 horas)		0,094628	0,025200	0,211160
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
	0,061138		0,000001	
Constante		21,465785		
<i>PPARG2</i> rs1801282		-0,963838	0,273222	-0,099971
Idade		0,134755	0,000003	0,210299
Carboidratos (g R24 horas)		-0,006330	0,005910	-0,143642
Lipídeos (g R24 horas)		0,010045	0,120366	0,086596
<i>PPARG2</i> * Lipídeos (g R24 horas)		0,025038	0,044810	0,189853
<b>Cintura (cm)</b>				
	0,098372		<0,000001	
Constante		64,072656		
<i>PPARG2</i> rs1801282		-3,666478	0,089693	-0,153102
Idade		0,381051	<0,000001	0,239149
Lipídeos (g R24 horas)		-0,002012	0,896258	-0,007022
Colesterol (mg R24 horas)		0,008046	0,001043	0,158167
<i>PPARG2</i> * Lipídeos (g R24 horas)		0,081853	0,007434	0,249993
<b>RCQ</b>				
	0,098229		<0,000001	
Constante		0,689291		
<i>PPARG2</i> rs1801282		-0,034432	0,026798	-0,200041
Idade		0,002094	0,000037	0,183462
Lipídeos (g R24 horas)		-0,000035	0,750088	-0,017170
Colesterol (mg R24 horas)		0,000075	0,000022	0,205978
<i>PPARG2</i> * Lipídeos (g R24 horas)		0,000691	0,001663	0,294322
<b>Gordura (%)</b>				
	0,099518		<0,000001	
Constante		27,712766		
Idade		0,171664	0,000221	0,162927
Carboidratos (g R24 horas)		-0,010208	0,005796	-0,140710
Fibras (g R24 horas)		-0,106315	0,000813	-0,169223
Colesterol (mg R24 horas)		-0,003302	0,028360	-0,097430

Variáveis que entraram no modelo inicial: *PPARG2* rs1801282, idade, Carboidratos (g R24 horas), Proteínas (g R24 horas), Lipídeos (g R24 horas), Fibras (g R24 horas), Colesterol (mg R24 Horas) e 5 termos de interação entre o rs1801282 com os macronutrientes.

Figura 5A – Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre peso (Kg) de acordo com os genótipos

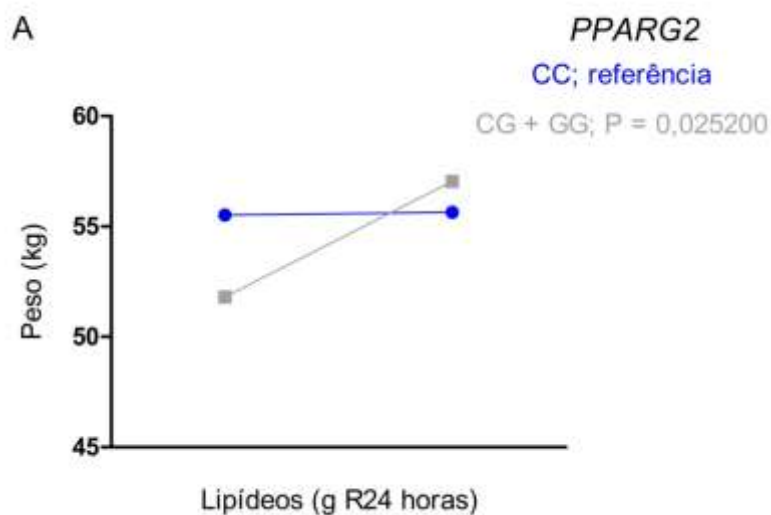


Figura 5B – Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre IMC (Kg/m<sup>2</sup>) de acordo com os genótipos

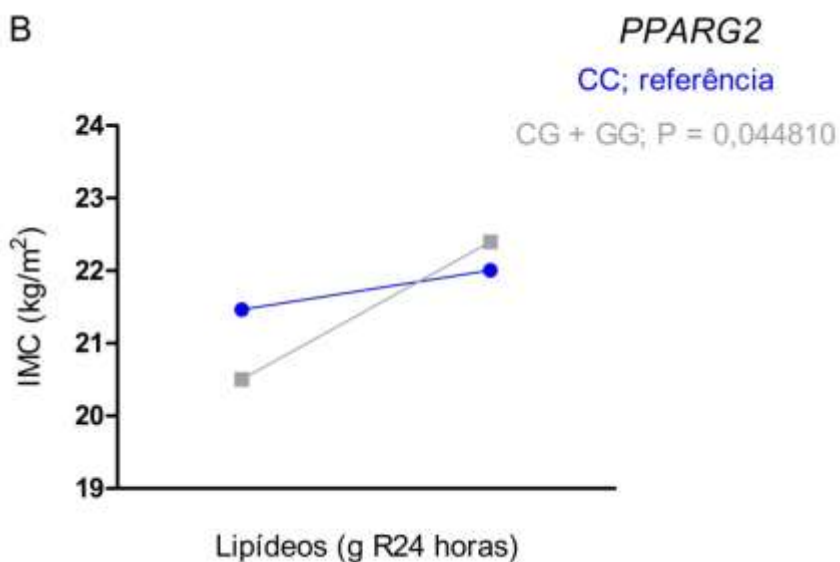


Figura 5C – Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre CC (cm) de acordo com os genótipos

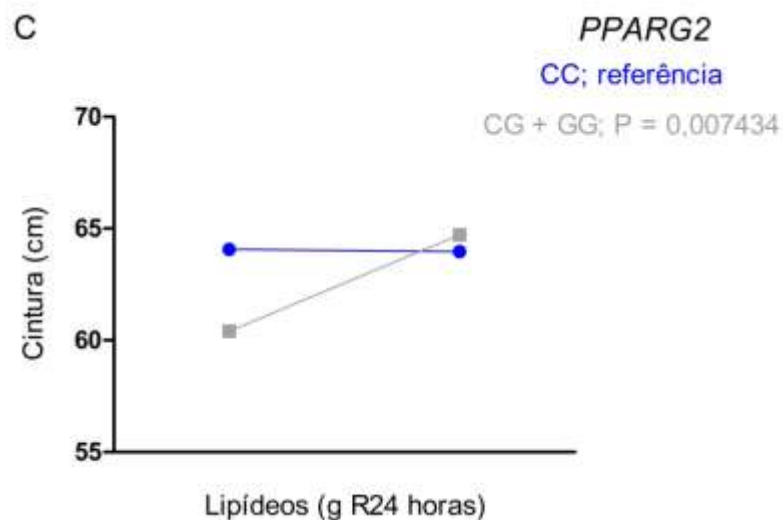
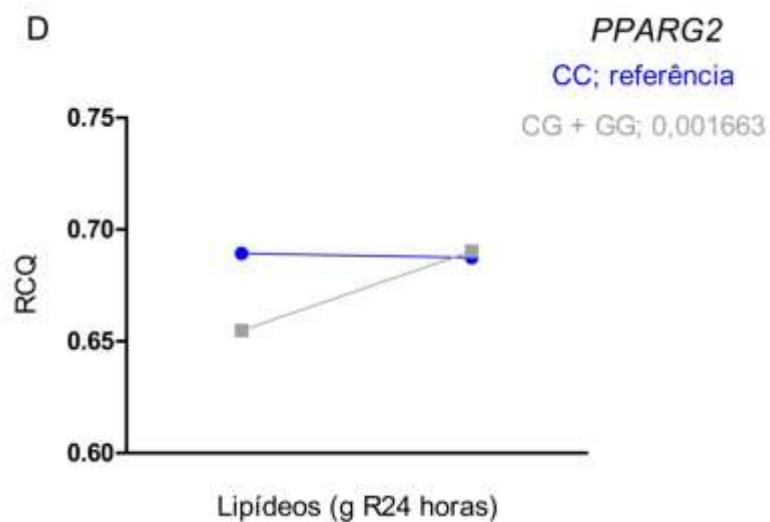


Figura 5D – Efeito da interação do consumo de lipídeos (g R24h) sobre RCQ de acordo com os genótipos



Na Figura 5 A, B, C e D – Interpretação dos termos de interação significativos descritos na tabela 3. Os termos de interação foram interpretados a partir da equação geral de regressão  $y = a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_1x_2$ . Depois que a reta de regressão foi estimada para cada genótipo, os  $x_2$  de cada equação de reta foram substituídos pela média de consumo de lipídeos na amostra estudada, com intuito de facilitar a visualização da direção do efeito de cada genótipo.

## 5 DISCUSSÃO

A frequência dos genótipos de polimorfismo rs 1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* observadas em nosso estudo foram semelhantes aos relatados em estudos com caucasianos (PARACCHINI, PEDOTTI, & TAIOLI, 2005).

Existem poucos estudos analisando a interação de macro ou micronutrientes ingeridos e o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, e seus efeitos sobre os parâmetros antropométricos e bioquímicos. Observamos em nosso estudo resultados significativos relacionados ao consumo de carboidratos e fibras, sobre os níveis de glicose (mg/dl). Os portadores do alelo G (genótipo CG e GG) apresentaram valores inferiores de glicemia em relação aos homozigotos do alelo C em situação de consumo aumentado de fibras.

Por ser um gene expresso no tecido adiposo e por seus ligantes naturais serem ácidos graxos, principalmente de cadeia longa, os estudos de *PPAR $\gamma$ 2* e DM2 estão voltados principalmente para o consumo de lipídeos e níveis de glicemia. O *Finnish Diabetes Prevention Study Group* avaliou modificações no estilo de vida em indivíduos caucasianos obesos com tolerância à glicose diminuída, incluindo redução no consumo de gordura total e saturada, além de um aumento no consumo de fibras totais. Nessas condições, portadores do alelo G do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, desenvolveram com menor frequência DM comparados a portadores do alelo C (LINDI et al., 2002)

O *Botnia Dietary Study Group*, estudo realizado na Finlândia com 571 indivíduos caucasianos, demonstrou, em mulheres não diabéticas portadoras do alelo G do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, uma associação positiva entre o alto consumo de ácido graxo eicosapentaenóico (EPA) proveniente da carne de peixe e o melhor controle de fenótipos associados ao metabolismo da glicose, como resistência à insulina e concentrações plasmáticas de insulina e glicose plasmáticas (YLÖNEN, 2008).

Uma limitação do nosso estudo foi não ter conseguido mensurar o tipo de lipídeos ingeridos, em razão da escassez destes dados na composição do banco de alimentos dos programas nutricionais. No entanto, sabe-se, conforme outros estudos, que os ácidos graxos desempenham um papel importante como ligantes naturais de *PPAR $\gamma$ 2* estimulando a diferenciação de adipócitos e melhorando a sensibilidade à insulina (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998).

Verificamos em nosso estudo uma relação significativa entre o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, o consumo de carboidratos e os valores de glicemia. Observou-se que os indivíduos portadores do alelo G (genótipos CG e GG) apresentaram maiores valores de glicemia em uma situação de baixo consumo de carboidratos, e o contrário foi visto quando o consumo de carboidratos aumenta. Entretanto, não foi encontrado nenhum outro estudo que tenha identificado essa relação. Portanto, esse resultado deve ser analisado com cautela e novos estudos são necessários para confirmar esse achado e elucidar os mecanismos biológicos envolvidos nessa interação. Cabe ressaltar que a amostra deste estudo, é de forma geral, formada por indivíduos saudáveis, e que além dos fatores genéticos e ambientais envolvidos nestes processos, há também a interação gene-gene que desempenha um papel importante nas respostas à estas variações.

No presente estudo de investigação do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, encontramos uma interação significativa em situação de baixa ingestão de lipídeos, onde foi possível verificar que os indivíduos portadores do alelo G (genótipos CG e GG) apresentam um perfil antropométrico mais favorável do que homozigotos para o alelo C. De qualquer forma, esse efeito é perdido quando o consumo de lipídios na dieta é elevado

Foram investigados em relação ao polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* 592 indivíduos caucasianos não-diabéticos que fazem parte de um estudo prospectivo de coorte de base populacional na Ilha de Ely (LUAN et al., 2001). O estudo encontrou uma forte interação entre a razão do consumo de ácidos graxos poli-insaturados por saturados (P:S) e o polimorfismo Pro12Ala tanto para o IMC (  $P = 0,0038$ ) como para insulina de jejum (  $P = 0,0097$ ). Os dados sugerem que quando a relação P:S de ingestão dietética é baixa, a média do IMC em portadores do alelo G é maior do que nos homozigotos do alelo C. Quando a relação da dieta é alta, o oposto é observado e portadores do alelo G ( genótipos CG e GG) são mais magros. Os autores destacam que, neste estudo, a ausência de relações demonstráveis semelhantes com a ingestão total de gordura expresso como proporção do consumo total de energia pode não indicar necessariamente que essas interações não existem, mas pode ser um reflexo da dificuldade de quantificar o consumo absoluto com um questionário de frequência alimentar.

Observamos em nosso estudo que os portadores do alelo G (genótipos CG e GG) apresentaram valores de peso, IMC, CC, RCQ mais elevados, que os homozigotos do alelo C, em relação aos maiores valores de lipídeos consumidos. Uma dieta com consumo aumentado de lipídeos pode ser identificada também como uma dieta com alta ingestão calórica, dentro deste contexto, Vaccaro e colaboradores (2007) investigaram a relação entre IMC, dieta habitual e o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, em 343 indivíduos de meia idade com DM2 que foram atendidos no Ambulatório de um distrito de Saúde da Província de Nápoles. Foram avaliados os parâmetros antropométricos e laboratoriais e a dieta habitual foi avaliada através de um questionário de frequência alimentar validado. Os autores verificaram que, no quartil mais baixo do consumo de energia, o IMC foi semelhante tanto para os portadores do alelo C, como para os portadores do alelo G, porém, no quartil mais alto de ingestão calórica, os portadores do alelo G apresentaram IMC significativamente mais elevado que os homozigotos do alelo C. Assim concluíram que o estudo fornece evidências de uma susceptibilidade diferencial ao acúmulo de gordura, e portanto, ganho de peso, em resposta à alta ingestão calórica habitual, para portadores do alelo G (genótipos CG e GG) em comparação com os homozigotos do alelo C.

Uma susceptibilidade de diferencial acúmulo de gordura de acordo com o genótipo está em conformidade também com um estudo no qual mulheres portadoras do alelo G, mostram-se mais susceptíveis a recuperação de peso quando retomaram a ingestão de energia espontânea após um tratamento de perda de peso (NICKLAS et al, 2001). Os autores referem que os resultados encontrados são compatíveis com a hipótese de que os portadores do alelo G, teriam uma eficiência alimentar mais elevada, ou seja, para o mesmo peso corporal, eles precisariam de um menor consumo de energia para manter seu peso saudável.

Um estudo conduzido por Heikkinen e colaboradores (2009) investigou os efeitos do polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* em um modelo de ratos. Os autores verificaram que na comparação entre homozigotos do alelo C (genótipo CC) e G (genótipo GG), os homozigotos do alelo G com ingestão de uma dieta de ração padrão, apresentavam massa de gordura corporal inferior, entre outras vantagens metabólicas. Quando os ratos receberam uma dieta rica em gorduras, no entanto, o efeito protetor do alelo G foi perdido, e os homozigóticos do alelo GG apresentaram a massa gorda do corpo ligeiramente maior do que os homozigotos CC. Os autores mencionam que estes resultados foram parcialmente atribuído a efeitos dependentes da dieta, como a presença do polimorfismo sobre a sinalização de adiponectina e sobre a interação *PPAR $\gamma$ 2* com vários co-reguladores transcrição.

Outro estudo que investigou o efeito da dieta hipocalórica, porém com um diferencial de ter analisado a interação gene-gene, foi o estudo de Goyenechea, Dolores e Alfredo (2006) que avaliou o efeito do retorno à dieta habitual, após a ingestão de uma dieta hipocalórica por um período de 10 semanas, em indivíduos espanhóis caucasianos obesos e portadores do polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* e do polimorfismo 174G/C do gene IL-6. Os autores verificaram que a interação conjunta de ambas as variantes genéticas (alelo C do gene IL-6 e alelo G do gene *PPAR $\gamma$ 2*), pareceu reduzir significativamente a perda de peso nos indivíduos. Os autores ainda sugerem que tais resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugere um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica.

Este estudo fornece evidências de que além das interações entre fatores genéticos e ambientais, também devem ser consideradas as interações gene-gene

dentro das investigações dos estudos de Nutrigenética. Em nosso estudo não foi avaliada a interação gene-gene, porém os resultados observados no estudo de Goyenechea; Dolores; Alfredo, (2006), também foram encontrados em nossa pesquisa, onde os portadores dos genótipos CG e GG apresentaram valores mais elevados de peso, IMC, RCQ e CC, quando o consumo de lipídeos era elevado.

Duas meta-análises avaliam o papel da Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* no IMC e características relacionadas com a diabetes. Em 2003 Masud e Ye, realizaram uma meta-análise para explorar o efeito deste gene variante Pro12Ala (rs1801282) no IMC, em 19.136 indivíduos de 30 estudos. Eles encontraram uma forte associação entre o alelo G (genótipo CC e CG) e IMC em indivíduos com IMC  $\geq 27$  kg /m<sup>2</sup>, enquanto que essa associação não foi detectada em indivíduos com IMC  $< 27$ kg/m<sup>2</sup>. Em 2006, Tonjes e colaboradores (2006) realizaram outra meta-análise sobre o efeito do mesmo SNP (rs1801282) do gene *PPAR $\gamma$ 2* em características relacionadas com a diabetes em indivíduos pré-diabéticos. Eles mostraram uma associação direta entre o alelo G e maior IMC em 28.734 indivíduos de 45 estudos. Contudo, os autores afirmam que a falta de informação sobre os fatores ambientais e também interações gene-gene é uma limitação do trabalho.

Importante destacar que independente das implicações metabólicas envolvidas nas condições de saúde dos indivíduos, é necessário considerar que os fatores ambientais, como a ingestão alimentar, devem ser incluídos dentro das pesquisas clínicas. Um diferencial do nosso estudo, é que na investigação realizada, foram analisados, juntamente com a variabilidade genética do gene *PPAR $\gamma$ 2*, os componentes da ingestão alimentar, e observadas as variações nos resultados do perfil antropométrico de acordo com os genótipos.

Com o objetivo de investigar se o polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2* está associada à resistência à insulina, obesidade, ou perda de peso e analisar possíveis interações entre a ingestão de gordura e o polimorfismo do gene *PPAR $\gamma$ 2* em uma população espanhola com sobrepeso e obesidade, foram analisados 1465 indivíduos inscritos em um programa de tratamento comportamental para o sobrepeso ou obesidade com base na dieta mediterrânea. Os indivíduos portadores do alelo G, apresentaram níveis mais baixos de insulina do que aqueles com o



genótipo CC. Foi detectada uma interação gene-nutriente entre o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* e a ingestão de gordura para perda de peso ( $p < 0,001$ ). Quando a ingestão de gordura total foi alta, portadores do alelo G apresentaram uma porcentagem significativamente inferior de perda de peso em relação aos homocigotos para o alelo C. Os autores reforçam que os dados são consistentes com estudos anteriores que mostram o papel protetor para os portadores do alelo G contra a resistência à insulina (GARAULET et al. , 2011).

Um destaque para o nosso estudo é que também encontramos resultados significativos relacionados ao baixo consumo de lipídeos, para os portadores do alelo G (genótipos CG e GG), os quais apresentaram um perfil antropométrico mais favorável quando comparados aos homocigotos do alelo C. Nos estudos acima mencionados não foram encontradas diferenças significativas entre as variantes genéticas nos grupos com baixo consumo de lipídeos.

Outros estudos, embora tenham encontrado resultados distintos dos nossos, também comprovam que a resposta das medidas antropométricas para a quantidade de gordura da dieta, varia de acordo com os genótipos no polimorfismo Pro12Ala do gene *PPAR $\gamma$ 2*. Memisoglu e colaboradores (2003), investigaram a associação entre o polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2*, ingestão de gordura total e IMC, em um estudo que contou com a participação de 2.141 mulheres caucasianas. Entre as portadoras do genótipo CC, presentes no quintil mais elevado de ingestão de gordura total, apresentaram média de IMC significativamente mais elevada em relação ao quintil inferior. Entre os portadores do alelo G não houve tendência significativa observada entre ingestão de gordura total e o IMC.

É importante destacar que os indivíduos participantes desta pesquisa são jovens, e considerados saudáveis conforme classificação da WHO (1998) para o IMC, e com parâmetros bioquímicos dentro dos limites considerados desejados, o que impede conclusões a respeito da influência do polimorfismo investigado na evolução de patologias como a DM2 e a obesidade.

A realização de outros estudos, com a população brasileira, entre outras amostras de indivíduos jovens saudáveis é necessária para que se possam

comparar resultados encontrados, bem como avaliar e compreender as interações complexas que estão envolvidas nestas pesquisas.

## 6 CONCLUSÃO

Em razão da amostra analisada neste estudo ser composta por indivíduos jovens adultos saudáveis, de acordo com o IMC e exames bioquímicos, não foi possível confirmar a associação do polimorfismo rs1801282 do gene *PPAR $\gamma$ 2* com obesidade e diabetes.

O presente estudo destaca a importância que as interações entre a variante genética do gene *PPAR $\gamma$ 2*, e o consumo alimentar dos indivíduos, desempenham sobre alguns parâmetros antropométricos e bioquímicos, através das interações observadas em relação ao consumo de carboidratos e fibras sobre o perfil glicêmico, bem como o consumo de lipídeos sobre o perfil antropométrico.

Apesar das implicações de determinados polimorfismos genéticos sobre a dieta terem sido estudados em diversas populações, a relevância deste tipo de estudo na população brasileira está relacionada com a importância da investigação da combinação étnica, da composição genética, além de outros fatores ambientais relacionados à esta população.

Portanto, dentro da área da Nutrigenética, torna-se necessário investigar a influência combinada dos fatores genéticos e ambientais que influenciam nas relações de dieta e composição corporal, assim como os mecanismos subjacentes e as populações específicas afetadas. O papel das interações gene-ambiente e gene-gene, combinado à etiologia de doenças complexas, como a obesidade e resistência à insulina, precisam ser mais explorados, pois futuramente, estes dados, podem

fornecer alguma evidência de risco ou benefício em uma idade jovem e permitir a seleção de mais respondedores às medidas preventivas com base em modificações de fatores ambientais.

Os avanços descritos a partir dos estudos de Nutrigenética tem aberto novos caminhos na prevenção de doenças, baseados na possibilidade de otimização do aconselhamento nutricional personalizado através de informações genéticas. Contudo, para que este conhecimento possa ser efetivamente aplicado de forma correta e, é necessária a realização de novas pesquisas, com o desenvolvimento de ferramentas matemáticas e de bioinformática, que examinem o impacto combinado de múltiplas variáveis genéticas sobre os parâmetros de saúde, bem como as alterações que podem ocorrer nestas relações de acordo com o consumo dietético.

## REFERÊNCIAS

ABESO - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010** / ABESO- 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009. Disponível em: [http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes\\_brasileiras\\_obesidade\\_2009\\_2010\\_1.pdf](http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf). Acesso em : 12 de novembro de 2013.

ALJADA, A.; GARG, R.; GHANIM, H .et al. Nuclear factor-kappa B suppressive and inhibitor-kappa B stimulatory effects of troglitazone in obese patients with type 2 diabetes: evidence of an antiinflammatory action. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86(7): 3250-6.

ALTSHULER, D.; HIRSCHHORN, J.N.; KLANNEMARK, M.; LINDGREN, C.M.; VOHL, M.C.; NEMESH, J.; LANE, C.R.; SCHAFFNER, S.F.; BOLK, S.; BREWER, C.; et al. The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. **Nat. Genet.** 2000, 26, 76–80.

BAUMGARTNER, R.N. Electrical impedance and total body electrical conductivity. In: ROCHE, A.F., HEYMSFIELD, S.B.; LOHMAN, T.G. **Human Body Composition**. Human Kinetics, Champaign. 1996;79-107

BEAMER, B. A.; YEN, C. J.; ANDERSEN, R. E.; MULLER, D.; ELAHI, D.; CHESKIN, L. J.; SHULDINER, A. R. . Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator activated receptor-g2 gene with obesity in two Caucasian population. **Diabetes**, 1998 47, 1806-1808.

BERG A., HALE M.; FRANZ I; KEUL J. Physical activity and lipoprotein metabolism: epidemiological evidence and clinical trials. **Eur J Med Res** 1997;2:259-64.

BORNFELDT, K.E.; TABAS, I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. **Cell Metab.** (2011) 14(5), 575–85.

COLLINS, J.L.; GILES, H.W.; HOLMES-CHAVEZ, A. Old dilemmas, new commitments: toward a 21st century strategy for community health promotion. **Prev Chronic Dis** [serial online] 2007 jul Disponível em: [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2007/jul/07\\_0037.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2007/jul/07_0037.htm). Acesso em: 11 de julho de 2013.

COUTINHO V.1 Convenção Latino –Americana para consenso em obesidade., **Ministério da Saúde**, Out. 1998.Rio de Janeiro, Brasil. p. 116.

D'ANGELO, C.S.; KOIFFMANN, C.P. Copy number variants in obesity-related syndromes: review and perspectives on novel molecular approaches. **Journal Obesity**. 2012. doi:10.1155/2012/845480

DAR-NIMROD, Ilan et al. Can merely learning about obesity genes affect eating behavior?. **Appetite**, v. 81, p. 269-276, 2014.

DEEB, S. S.; FAJAS, L.; NEMOTO, M.; PIHLAJAMÄKI, J.; MYKKÄNEN, L.; KUUSISTO, J.; LAAKSO, M.; FUJIMOTO, W.; AUWERX, J. A Pro12Ala substitution

in PPAR gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature Genetics**, v.20, nov. 1998.

DELERIVE, P.; FRUCHART, J.C.; STAELS, B. Peroxisome proliferators-activated receptors in inflammation control. **J Endocrinol** 1999; 66:733-739.

DENKE, M.A.; SEMPOS, C.T.; GRUNDY, S.M. Excess body weight: an underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. **Arch Intern Med** 1993;153:1093-103.

DIRENZO, J.; SODERSTROM, M.; KUROKAWA, R.; OGLIASTRO, M.H.; RICOTE M.; INGREY, S., et al. Peroxisome proliferators-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid x receptor heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. **Mol Cell Biol** 1997;17:2166-76.

FAJAS, L.; FRUCHART J.C.; AUWERX J. PPAR<sub>3</sub> mRNA: a distinct PPAR<sub>mRNA</sub> subtype transcribed from an independent promoter. **FEBS Lett** 1998; 438: 55–60.

FEIGE, J.N.; GELMAN, L.; MICHALIK, L.; DESVERGNE, B.; WAHLI, W. From molecular action to physiological outputs: peroxisome proliferator-activated receptors are nuclear receptors at the crossroads of key cellular functions. **Prog Lipid Res**, v.45, n.2, p.120-59, 2006.

FONTANIVE, R.; DE PAULA, T.P.; PERES, W.A.F. **Avaliação da composição corporal de adultos**. In: DUARTE, A.C.G. Avaliação Nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Ateneu,2007. P.41-63

FRANCO, L.J. **Epidemiologia do diabetes mellitus**. In: Lessa I, organizador. O adulto brasileiro e as doenças da modernidade. Epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis. São Paulo: Editora Hucitec/Rio de Janeiro: ABRASCO; 1998. p.123-37.

GARAULET M.; SMITH C.E.; HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ T.; LEE Y.C.; ORDOVÁS J.M. PPAR $\gamma$  Pro12Ala interacts with fat intake for obesity and weight loss in a behavioural treatment based on the Mediterranean diet. **Molecular nutrition & food research** 2011;55(12):1771-1779.

GENECARDS. **PPARG Gene**. Disponível em:> <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARG&search=24b63c90fb1320fd8bf57c55853ba67d>> Acesso em: 12 jan.2015.

GERVOIS, P.; TORRA, I.P.; FRUCHART, J.C.; STAELS, B. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. **Clin Chem Lab Med** 2000; **38**: 3–11.

GHOUSSAINI, M.; MEYRE, D.; LOBBENS, S.; CHARPENTIER, G.; CLEMENT, K.; CHARLES, M.A.; TAUBER, M.; WEILL, J.; FROGUEL, P. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. **BMC Med. Genet.** 2005, 6, doi:10.1186/1471-2350-6-11.

GLASS, C.K. Going nuclear in metabolic and cardiovascular disease. **J Clin Invest**, v. 116, n. 3, p. 556-60, 2006.

GOLDSTEIN, J.L.; Schrott H.G.; Hazzard W.R.; Bierman E.L.; Motulsky A.G. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. **J Clin Invest** 1973;52:1544-68.

GOUDA, H. N.; SAGOO, G. S.; HARDING, A.-H.; YATES, J.; SANDHU, M. S.; HIGGINS, J. P. (2010). The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. **American Journal of Epidemiology**, 645-655.

GOYENECHEA, E.; DOLORES PARRA M.; ALFREDO MARTÍNEZ J. Weight regain after slimming induced by an energy-restricted diet depends on interleukin-6 and peroxisome-proliferator-activated-receptor- $\gamma$ 2 gene polymorphism. **Br J Nutr**. 2006;96(5):965-72.

GROMMES, C.; LANDRETH, G.; HENEKA, M. Antineoplastic effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. **Lancet Oncol**. v.5, n.7, p.419-29, 2004.

HAP MAP. Disponível em [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp\\_ref.cgi?searchType=adhoc\\_search&type=rs&rs=rs1801282](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=rs1801282). Acesso em 03 de abril de 2013.

HARSHA, D.W; BRAY, G.A. Body Composition and childhood obesity. **Endocrinol Metab Clin North Am**. n. 25, p.871-885, 1996

HATHHOTUWA, R. N.; WIJEYARATNE, C. N.; SENARATH, U. 1 **Worldwide Epidemic of Obesity**. Obesity: A Ticking Time Bomb for Reproductive Health, p. 1, 2012.

HAUNER, H. The new concept of adipose tissue function. **Physiol Behav**. 2004;83(4):653-8.

HEIKKINEN, S.; ARGMANN, C.; FEIGE, J.N.; KOUTNIKOVA, H.; CHAMPY, M.F.; DALI-YOUCHEF, N.; SCHADT, E.E.; LAAKSO, M.; AUWERX, J. O Pro12Ala PPARgamma2 variante determina metabolismo no gene-ambiente interface. **Metab Cell**. 2009; 9 (1): 88-98. doi:. 10.1016 / j.cmet.2008.11.007

HEYWARD, V.H.; STOLARCZYK, L.M. **Applied body composition assessment**. Champaign, IL.: Human Kinetics, 1996

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de Orçamento Familiar 2008-2009**. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil, 2010. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao\\_devida/pof/2008\\_2009\\_encaa/comentario.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicao_devida/pof/2008_2009_encaa/comentario.pdf) > Acesso em 03 de janeiro de 2014.

JACKSON, S.M.; PARHAMI, F.; XI, X.P. et al Peroxisome proliferators-activated receptor activators target human endothelial cells to inhibit leukocyte-endothelial cell interaction. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1999; 19:2094-2104.

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

JUMP, D.B. Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription. **Curr Opin Lipidol**. 2002;13(2):155-64.

KAHN, B. B.; FLIER, J. S. Obesity and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, 473-481, 2000.

KAMADA, Y.; TAKEHARA, T.; HAYASHI, N. Adipocytokines and liver disease Department of Gastroenterology and Hepatology, Osaka University, Graduate School of Medicine, 2-2 K1 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan **J Gastroenterol** 2008; 43:811–822 DOI 10.1007/s00535-008-2213-6

KAPLAN, NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. **Arch Intern Med**. 1989;149(7):1514-20

KAPUT, J.; RODRIGUEZ, R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. **Physiol. Genomics**. 2004;16:166–177.

KYLE, U.G.; GENTON, L.; SLOSMAN, D.O.; PICHARD, C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. **Nutrition**. 2001;17(7-8):534–541

KRAUSE, M. V. ; MAHAN, L. K. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. 11. ed. São Paulo: Roca, 2005.

KRODER, G.; BOSSENMAIER, B.; KELLERER, M *et al*: Tumor necrosis factor- $\alpha$ - and hyperglycemia-induced insulin resistance. Evidence for different mechanisms and different effects on insulin signaling. **J Clin Invest** 1996; **97**: 1471–1477.

LAFONTAN, M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**. 2005;45:119-46.

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

LATRUFFE, N.; VAMECQ, J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators for lipid metabolism. **Biochimie** 1997; 79: 81–94.

LINDI, V.I.; UUSITUPA, M.I.J.; LINDSTRÖN, J.; LOUHERANTA, A.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T,T.; et al. Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- $\gamma$ 2



with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study Group. **Diabetes**. 2002;51(8):2581-6.

LOTTENBERG, A.M.; AFONSO MDA, S.; LAVRADOR, M.S.; MACHADO, R.M.; NAKANDAKARE, E.R. The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. **J. Nutr. Biochem**. 2012, 23, 1027–1040.

LUAN, J.; BROWNE, P.O.; HARDING, A.H.; HALSALL, D.J.; O'RAHILLY, S.; CHATTERJEE, V.K.; WAREHAM, N.J; Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. **Diabetes**. 2001;50:686–689.

LUKASKI, H. C. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. **Am. J Clin Nutr**, v.46, p. 537-556,1987.

MARTINEZ, J.A. Body-weight regulation: causes of obesity. **Proc Nutr Soc** 2000;59:337 45.

MASUD, S.; YE, S. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. **J Med Genet**. 2003;40:773-780.

MATAIX, J. Lipídeos alimentarios. In: MATAIX, J.; GIL, A. Libro blanco de los Omega-3. **Instituto Omega-3**: Madrid, 2002. p. 14-32.

MCKENNEY, J.M.; SICA D. Prescription omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia. **Am J Health-Syst Pharm**. 2007; 64(6):595-605.

MEMISOGLU, A.; HU, F.B.; HANKINSON, S.E.; MANSON, J.E.; DE VIVO, I.; WILLETT, W.C; HUNTER, D.J. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. **Hum Mol Genet**. 2003;12(22):2923-9.

MICHALIK, L; WAHLI, W. Peroxisome proliferator-activated receptors: three isotypes for a multitude of functions. **Curr Opin Biotechnol**. 1999; 10(6): 564-70.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. **Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**. Brasília: Ministério da Saúde; 2011 [acessado em 17 jun. 2012.] Disponível em [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha\\_dcnt\\_pequena\\_portugues\\_espanhol.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cartilha_dcnt_pequena_portugues_espanhol.pdf).

MUTCH, D.M.; WAHLI, W.; WILLIAMSON, G. Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition. **FASEB J**. 2005;19:1602–1616.

NELSON, T.L.; FINGERLIN, T.E.; MOSS, L.; BARMADA, M.M; Ferrell, R.E.; NORRIS, J.M. The PPAR- $\gamma$  Pro12Ala polymorphism is not associated with body mass index or waist circumference among Hispanics from Colorado. **Ann Nutr Metab**. 2007;51(3):2527.

NICKLAS, B.J.; VAN ROSSUM, E.F.; BERMAN, D.M.; RYAN, A.S.; DENNIS, K.E.; SHULDINER, A.R. Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. **Diabetes**. 2001. 50:2172–2176

OH, E. Y.; MIN, K. M.; CHUNG, J. H.; MIN, Y.; LEE, M.-S.; KIM, K.-W. Significance of Pro12Ala Mutation in Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-  $\gamma$ 2 in Korean Diabetic and Obese Subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** , 1801-1804, 2000.

OLEFSKY, J.M: Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Clin Invest* 2000; **106**: 467–472.

ORDAVAS, J.M.; MOOSER, V. Nutrigenomics and nutrigenetics. *Curr Opin Lipidol*. 2004; 15(2):101-8

PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P.; TAIOLI, E. Genetics of leptin and obesity: a Huge review. **American Journal of Epidemiology**, 101-114, 2005.

PARK, Y.; HARRIS, W. S. Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. **J Lipid Res**, v.44, p.455- 463, 2003.

PEREIRA, L.O.; FRANCISCHI, R.P.; LANCHA JUNIOR, A.H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 47(2). 2003.

PHILLIPS, C.M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. **Nutrients**. 5:32-57. 2013. doi:10.3390/nu5010032

PISABARRO, R.E.; SANGUINETTI, C; STOLL, M; PRENDEZ, D. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferators-actived receptor  $\gamma$ 2 Pro12Ala carries exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. **Diabetes Care**. 2004;27(9):2251-2.

PROJETO DIRETRIZES. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. **Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea**. Associação Brasileira de Nutrologia e Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. 2009.

SAMPATH, H.; NTAMBI, J.M . Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25:317-40.

SANTAMARINA-FOJO, S., DUGI, K.A.: Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism. **Curr Opin Lipidol** 5: 117–125, 1994.

SANTOS-FILHA, E. O.; MELO, I. R. C.; OLIVEIRA, L. M. S.; SOUZA, M. F. C. Prevalência de excesso de peso, hipertensão e dislipidemia em pacientes diabéticos. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* = **J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 38, Supl., p. 1-475, agosto 2013. Disponível em : <http://www.revistanutrire.org.br/files/v38nSuplemento/v38nSuplemento.pdf>. Acesso em: 13 de agosto de 2013

SCHMIDT, E. B.; CHRISTENSEN, J. H.; AARDESTRUP, I.; MADSEN, T.; RIAHI, S.; HANSEN, V. E.; SKOU, H. A. Marine n-3 fatty acids: basic features and background. *Lipids*, v. 36, suppl.1, p. S65-S68, 2001.

SCHNEIDER, J.; KREUZER, J.; HAMANN, A.; NAWEOTH; DUGI, K. The proline 12 alanine substitution in the peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 associated with lower lipoprotein lipase activity in vivo. **Diabetes**. 51, 867-870,2002

SCHOONJANS,K; WATANABE, M.; SUZUKI, H. Induction of the acyl-coenzyme A synthetase gene by fibrates and fatty acids is mediated by a peroxisome proliferator response element in the C promoter. *J. Biol. Chemii.*, (1995) 270, 19269-19276.

SCHOONJANS, K.; PEINADO-ONSURBE, J.; LEFEBVRE, A.M.; HEYMAN, R.A.; BRIGGS, M.; DEEB, S.; STAELS, B.; AUWERX,J.: PPARalpha and PPARgamma activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. **EMBO J** 15:5336–5348, 1996

SFEIR, Z.; IBRAHIMI, A.; AMRI, E. Regulation of FAT/CD36 gene expression: further evidence in support of a role of the protein in fatty acid binding/transport. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids** 1997;57:17-21.

SIMOPOULOS, A.P. Essential fatty acids in health and chronic disease. **Am J Clin Nutr**. 1999;70(3):560-9.

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

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., Assad M. H., Rocha V. Z., Sposito A. C., Fonseca F. A., dos Santos J. E., Santos R. D., Bertolami M. C., Faludi A. A., Martinez T. L. R., Diament J., Guimarães A., Forti N. A., Moriguchi E., Chagas A. C. P., Coelho O. R., Ramires J. A. F.; Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq Bras Cardiol** 2013 Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/abc/v101n4s1/v101n4s1.pdf>

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

SPIEGELMAN, B.M: PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. **Diabetes** 1998; 47: 507–514.

TASKINEN, M.R.: Lipoprotein lipase in diabetes. **Diabetes Metab Rev**3:551–570, 1987

TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. Crespo. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq Bras Endocrinol**

**Metab**, São Paulo , v. 51, n. 4, June 2007 . Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302007000400005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000400005&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 25 Jun. 2013.

TILG, H; MOSCHEN, A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat Rev Immunol**. 2006;6(10):772-83.

TONJES, A.; SCHOLZ, M.; LOEFFLER, M.; STUMVOLL, M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma with Pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. **Diabetes Care** 2006;29:2489-2497.

TONTONOZ, P.; HU; GRAVES R.A.; BUDAVARI; SPIEGELMAN B.M. mPPAR gamma 2 : tissue-especific gene expression. **J. cell Biochem**. 1992; 49(3):219-24.

TONTONOZ, P.; HU, E., SPIEGELMAN, B.M., Stimulation of adipogenesis in fibloblast by PPAR<sub>v2</sub>, a lipid activated transcription factor. **Cell** 1994; 79 1147-1156.

VACCARO, O.; LAPICE, E.; MONTICELLI, A; GIACCHETTI, M.; CASTALDO, I.; GALASSO, R.; PINELLI, M.; DONNARUMMA, G.; RIVELLESE, A.A.; COCOZZA, S. RICCARDI G. Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 locus modulates the relationship between energy intake and body weight in type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**. 2007; 30 (5):1156–1161.

XAVIER, H. T. et al . V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 101, n. 4, supl. 1, Oct. 2013 Disponível em:<[http://www.scielo.br /scielo.php?script= sci\\_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br /scielo.php?script= sci_arttext&pid=S0066-782X2013004100001&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 18 Out. 2013. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010>.

WARENSJO, E.; SUNDSTROM, J.; LIND, L.; VESSBY, B. Factor analysis of fatty acids in serum lipids as a measure of dietary fat quality in relation to the metabolic syndrome in men. **Am. J. Clin. Nutr**. 2006, 84, 442–448

WHO. World Health Organization. **Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications**. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 1999.

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

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global status report on non-communicable diseases 2014**. Geneva: World Health Organization; 2014.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Fact sheet: obesity and overweight. 2015.** Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em 12 jan. 2015.

XU, L.; GLASS, C.K.; ROSENFELD, M.G. Coactivator and corepressor complexes in nuclear receptor function. **Curr Opin Genet Dev** 1999;9:140-7.

YEN, C J; BEAMER, B A; NEGRI, C; SILVER, K; BROWN, K A; YARNALL, D P; BURNS, D K; ROTH, J; SHULDINER, A R. Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma2 Missense Mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.241, n.2, p.270-274, dec. 1997.

YLÖNEN, S.K.; SALMINEN, I.; LYSSENKO, V.; VIRTANEN, S.; GROOP, L.; ARO, A.; et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR-  $\gamma$ 2 gene affects associations of fish intake and marine n-3 fatty acids with glucose metabolism. **Eur J Clin Nutr**. 2008;62(12):1432-9.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. (2001). Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, 782-787.

## **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.

Caso você necessite de uma dieta para perda de peso, será feita uma nova Avaliação Antropométrica, exame de Bioimpedância e coleta de sangue no prazo de dois meses que será agendada e realizada com o mesmo procedimento da primeira coleta, com a única diferença de ser coletados apenas 5 ml de sangue nesta segunda parte.

Os benefícios deste estudo poderão ser obtidos apenas em longo prazo e voltados para a população, não havendo benefício direto para o participante, apenas os resultados dos exames laboratoriais e de Bioimpedância. Os seus dados pessoais serão sempre tratados confidencialmente e a sua identidade será preservada. Os resultados deste estudo serão publicados com fins científicos, mas não haverá identificação pessoal ou publicação do seu nome. Sua participação no estudo é voluntária, você pode retirar o seu consentimento e desistir de participar em qualquer momento da pesquisa, sem que isso traga qualquer prejuízo para você no trabalho ou ensino. A sua possibilidade de desistência ou não-participação na

pesquisa, não mudará em nada o seu atendimento no Ambulatório de Nutrição ou em qualquer outro serviço prestado.

Este projeto está inteiramente de acordo com as normas vigentes na Resolução CNS196/96.

Esta pesquisa não implicará em nenhum gasto para o participante, bem como não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

As responsáveis por esta pesquisa são as Professora Dra. Simone Morelo Dal Bosco e Professora Dra. Júlia Pasqualini Genro, que poderão ser contatadas para qualquer esclarecimento pelos respectivos telefones (051) 84438332 e (051) 93272527. O Comitê de Ética em Pesquisa da UNIVATES, que aprovou a execução deste projeto, também poderá ser contatado pelo telefone: (51) 3714-7000 Ramal 5339.

Este termo será assinado em duas vias, sendo que uma delas ficará com você e a outra será arquivada pelos pesquisadores durante o período de 5 anos e após serão incinerados.

Declaro que autorizo a minha participação nesta pesquisa e que fui devidamente informado(a), de uma forma clara e detalhada, tendo a oportunidade de tirar todas as minhas dúvidas livre de qualquer tipo de constrangimento.

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante da pesquisa

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador  
que aplica o questionário

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador



**ANEXO B – Anamnese Nutricional****AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO****ANAMNESE ALIMENTAR**

Nome: \_\_\_\_\_

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

DN: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

Objetivo: \_\_\_\_\_

Renda familiar mensal (em reais): \_\_\_\_\_

Quantas pessoas moram na casa (vivem desta renda): \_\_\_\_\_

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

Nível escolaridade:

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

( ) ensino fundamental (1 grau) completo

( ) ensino médio (2 grau) completo

( ) graduação (3 grau) completo

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

( ) estudante graduação

( ) estudante pós graduação

**Hábitos de vida:**

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

Função: \_\_\_\_\_

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

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

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

Atividade física que pratica: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ hs/sem.

Segunda Atividade física que pratica: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ hs/sem.

Terceira Atividade física que pratica: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ hs/sem.

Outros: \_\_\_\_\_

Frequência: \_\_\_\_\_ Duração: \_\_\_\_\_ hs/sem.

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

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

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

Tipo de bebida:

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

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

( ) destilado, Qual: \_\_\_\_\_ Frequência de ingestão: \_\_\_\_\_ x semana Quantidade ingerida: \_\_\_\_\_ ml/dia

Horas de sono: \_\_\_\_\_ hs/dia

### Hábitos Alimentares:

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

( ) chá, Quantidade: \_\_\_\_\_ ml/dia

( ) chimarrão, Quantidade: \_\_\_\_\_ ml/dia

( ) refrigerantes, Quantidade: \_\_\_\_\_ ml/dia

( ) suco, Quantidade: \_\_\_\_\_ ml/dia ( )

Outro \_\_\_\_\_ Quantidade: \_\_\_\_\_ ml/dia

Quantidade de líquido total do dia: \_\_\_\_\_ litros

Utiliza para adoçar: ( ) açúcar ( ) adoçante, Qual adoçante: \_\_\_\_\_ Qtde em gotas: \_\_\_\_\_

Consome leite: ( ) sim ( ) não - Quantos copos/dia: \_\_\_\_\_

Tipo de leite: ( ) integral ( ) semi-desnatado ( ) desnatado

Frequência que ingere doces: \_\_\_\_\_

Tipos de doce que consome e quantidade: \_\_\_\_\_

Consumo de frituras: ( ) 1 x semana ( ) 2 x semana ( ) 3 x semana ( ) mais de 4 x semana ( ) não consome

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 Freqüência 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: \_\_\_\_\_

Triglicérides: \_\_\_\_\_

Ácido úrico: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

Eletrólitos: \_\_\_\_\_

TSH: \_\_\_\_\_ T3: \_\_\_\_\_ T4: \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

**Recordatório Alimentar:**

Desjejum \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

Café da Manhã \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

Almoço \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Sobremesa: \_\_\_\_\_

Lanche \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

Janta: \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

Ceia: \_\_\_\_\_ hs:

\_\_\_\_\_

VET do recordatório: \_\_\_\_\_ Kcal

HC: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ %

Ptn: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_ g/kg/PA

Lip: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ %

Colesterol: \_\_\_\_\_ mg/dia

TMB: \_\_\_\_\_ Kcal

Fator atividade: \_\_\_\_\_

VET ideal: \_\_\_\_\_ Kcal/dia

Perda / ganho de peso programada: \_\_\_\_\_ g/dia

VET hipo: \_\_\_\_\_ Kcal/dia

VET hiper: \_\_\_\_\_ Kcal/dia

**Dados da dieta prescrita:**

VET : \_\_\_\_\_ Kcal

HC: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ %

Ptn: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_ g/kg/PA

Lip: \_\_\_\_\_ g \_\_\_\_\_ %

Colesterol: \_\_\_\_\_ mg/dia

Cálcio: \_\_\_\_\_ mg/dia

Ferro: \_\_\_\_\_ mg/dia

Potássio: \_\_\_\_\_ mg/dia

Sódio: \_\_\_\_\_ mg/dia

Outros: \_\_\_\_\_

Vitaminas: \_\_\_\_\_

**Dados Antropométricos:**

PA: \_\_\_\_\_ kg

Altura: \_\_\_\_\_ cm

PU: \_\_\_\_\_ kg

PI: \_\_\_\_\_ kg

Relação cintura/quadril: \_\_\_\_\_

Protocolo de composição corporal utilizado: \_\_\_\_\_

Dobras cutâneas: ( ) Lado direito ( ) Lado esquerdo

