Claudia Blanes Angeli

Susceptibilidade Genética e Outros Fatores de Risco
Associados ao Sobrepeso e à Obesidade em
Populações Afro-descendentes
do Vale do Ribeira-SP

São Paulo

2008

Susceptibilidade Genética e Outros Fatores de Risco
Associados ao Sobrepeso e à Obesidade em
Populações Afro-descendentes
do Vale do Ribeira-SP

Tese apresentada ao Instituto de
Biotecnologia da Universidade de São
Paulo, para a obtenção de Título de
Doutor em Ciências, na Área de
Biologia/Genética.

Orientador(a): Regina Célia Mingroni
Netto

São Paulo

2008

Angeli, Claudia B.

Susceptibilidade genética e outros fatores de risco associados ao sobrepeso e à obesidade em populações afro-descendentes do Vale do Ribeira-SP

212 páginas

Tese Doutorado- Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Departamento de Genética e Biologia Evolutiva.

1.Obesidade 2.Sobrepeso 3.Susceptibilidade genética
4.Afro-descendentes

Comissão Julgadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).
Orientador(a)

*Ao meu pai, Sebastião Alberto Angeli,
com muito amor e saudades.*

*“Eu amo tudo o que foi,
Tudo o que já não é,
A dor que já me não dói,
A antiga e errônea fé,
O ontem que dor deixou,
O que deixou alegria
Só porque foi, e voou
E hoje é já outro dia.”*

Fernando Pessoa

Agradecimentos

Agradeço especialmente à minha orientadora Regina Célia Mingroni Netto, não somente pela orientação nesse trabalho, mas por toda sua amizade, dedicação e respeito que vêm permeando esses onze agradáveis anos de convivência.

Aos Drs. José Eduardo Krieger e Alexandre Pereira, do laboratório de Cardiologia Molecular do Incor pela elaboração do projeto e especialmente ao Alexandre pela ajuda com as análises estatísticas e genealógicas.

Aos médicos de nossa equipe de pesquisa, Dr. João Pedro Vicente, Roberto Maluf e Franklin Albert Kono pelo exame clínico dos indivíduos quilombolas.

Agradeço à Dra. Bárbara Piperata pelo treinamento para a coleta das medidas antropométricas e pelo fornecimento de medidas adicionais de alguns indivíduos e à Dra. Cristina Adams pela ajuda com o processamento e interpretação dos resultados antropométricos das populações quilombolas.

Meus sinceros agradecimentos ao sempre presente Prof. Dr. Paulo Alberto Otto pelos valiosos ensinamentos e pelo auxílio nas análises estatísticas.

Agradeço ao amigo Ricardo Godoi pela ajuda de última hora na interpretação de algumas análises estatísticas.

Ao Dr. Rui Murrieta e a seus alunos: Mirella Abrahão Crevelaro pelo auxílio com as referências bibliográficas sobre transição nutricional; Nelson Novaes Pedroso Jr., Aglair Pedrosa Primo e Carolina Santos Taqueda pelos dados do senso das populações quilombolas.

Às prefeituras dos municípios de Eldorado e Iporanga pelo apoio. Às irmãs Angela Biagioni e Maria Sueli Berlanga, da Casa Paroquial de Eldorado e a Antônio Carlos Nicomedes, do MOAB, pela ajuda no contato com as comunidades.

Ao Fábio Casemiro Simões de Abreu, pelo auxílio com a tradução do resumo.

Agradeço à amiga Maria Teresa Auricchio pelo apoio técnico e ajuda nas viagens e à grande amiga Eliete Pardono pela agradável companhia nas viagens de campo e por sua disponibilidade em ajudar sempre que preciso.

À sempre disposta amiga e colega de trabalho Lilian Kimura, pelo grande empenho na construção das genealogias, pela ajuda na parte laboratorial e na utilização dos programas estatísticos.

Agradeço aos Danis, Daniel Rincón e Daniela Uehara pelo auxílio na construção das genealogias e aos demais colegas e ex-colegas do Laboratório de Genética Humana e adjacências, dos quais sentirei muitas saudades: Ana Carla, Karina, Ronaldo, Andrea, Renata, Nelson, Inês, Jihane, Rafaella, Jacaré, Fernando, Juliana, Ana Cristina, Sylvie, Silvia, Carla, Carola, Larissa, Beto, Lúgia, Mara, Fátima e Paulo.

Às Profas. Dras. Angela Morgante e Luciana Haddad pelo constante interesse pelo meu trabalho e disponibilidade em ajudar.

Às técnicas do Centro de Estudos do Genoma Humano, Camila Juncansen e Martha Lima Cozzo pelo auxílio técnico com as genotipagens automáticas.

Aos motoristas do IBUSP pela competência e alegria durante as viagens.

Agradeço à minha família, Martha, Marcelo, Lili, Conchita e Yaya pelo apoio e carinho, em especial à minha mãe Alba, por tudo que me ensinou e ainda me ensina, por seu amor incondicional e acima de tudo, por sua impressionante e contagiante força interior, sem a qual esse trabalho não teria sido concluído.

Ao meu namorado Edu por seu amor, apoio e compreensão, pelas palavras de incentivo e por estar ao meu lado nesse momento tão importante de minha vida. Agradeço também à Lia, Edução, Fê, Marcel, Talita, Fil e Bia pela torcida.

Aos meus amigos pelo incentivo e pelas horas de lazer, responsáveis por tornar essa jornada muito mais agradável.

Ao CNPq e à FAPESP pelo auxílio financeiro.

Ao Depto. de Genética e Biologia Evolutiva do IBUSP, pela infra-estrutura que permitiu a realização desse estudo.

Aos indivíduos das comunidades quilombolas, especialmente aos líderes e agentes de saúde, pela colaboração, sem a qual não teríamos concretizado esse trabalho.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
I. Introdução	5
I.1. Definição de obesidade	6
I.2. A obesidade como um problema de saúde pública	6
I.3. Fisiologia da regulação do peso corporal	11
I.4. Classificação da obesidade segundo a etiologia	14
I.4.1. Obesidade síndrome	16
I.4.2. Obesidade não-síndrome monogênica	16
I.4.3. Obesidade multifatorial ou comum	19
I.5. Metodologias para o estudo da obesidade comum	20
I.5.1. Estudos de associação	20
I.5.2. Estudos de ligação em famílias	22
I.6. Genes candidatos	23
I.7. Polimorfismo A19G do gene <i>LEP</i>	25
I.8. Polimorfismo Gln223Arg do gene <i>LEPR</i>	26
I.9. Polimorfismo Arg16Gly do gene <i>ADRB2</i>	26
I.10. Polimorfismo Pro12Ala do gene <i>PPARG</i>	29
I.11. Polimorfismo 6209T>C do gene <i>PLIN</i>	31
I.12. Polimorfismo -420C>G do gene <i>RETN</i>	34
I.13. Polimorfismo rs7566605 do gene <i>INSIG2</i>	37
I.14. O modelo dos remanescentes de quilombos e sua contribuição ao estudo da obesidade	40
II. Objetivos	43
III. Materiais e Métodos	45
III.1. Amostras	46
III.2. Coleta de dados	47

III.2.1. Cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) e outros parâmetros antropométricos	49
III.2.2. Construção de genealogias	50
III.3. Métodos de análise molecular	50
III.3.1. Extração de DNA genômico	50
III.3.2. Determinação dos alelos dos polimorfismos	50
III.3.2.1. Polimorfismo A19G do gene <i>LEP</i>	51
III.3.2.2. Polimorfismo Gln223Arg do gene <i>LEPR</i>	52
III.3.2.3. Polimorfismo Arg16Gly do gene <i>ADRB2</i>	53
III.3.2.4. Polimorfismo Pro12Ala do gene <i>PPARG</i>	54
III.3.2.5. Polimorfismos 6209T>C do gene <i>PLIN</i> , -420C>G do gene <i>RETN</i> e rs7566605 do gene <i>INSIG2</i>	57
III.4. Análises estatísticas	58
III.4.1. Estudo populacional da obesidade	58
III.4.2. Estudos de associação entre polimorfismos e caracteres relacionados à obesidade	60
III.4.2.1. Análises caso-controle	60
III.4.2.2. Análise de comparação entre as medianas do IMC, da Cc e da RCQ em indivíduos com diferentes genótipos	60
III.4.2.3. Análises de regressão	61
III.4.2.4. Análises de segregação nas genealogias	61
IV. Resultados	63
IV.1. Caracterização Antropométrica das Populações Remanescentes de Quilombos do Vale do Ribeira	64
IV.1.1. Estatística descritiva e comparação entre os sexos	64
IV.1.2. Distribuição do Índice de Massa Corpórea	67
IV.3. Estudo da influência das Variáveis Sexo, Idade, Grau de Atividade Física, tabagismo e ingestão de álcool sobre o IMC, a Cc e a RCQ	69
IV.4. Frequência dos alelos e genótipos dos polimorfismos	79
IV.5. Estudos de associação caso-controle	80

IV.6. Comparação das medianas do IMC, Cc e RCQ	
entre indivíduos com diferentes genótipos	101
IV.7. Análise de regressão linear múltipla incluindo os genótipos	110
IV.8. Análise de Regressão Logística incluindo os genótipos	117
IV.9. Análise de segregação nas genealogias	137
V. Discussão	145
<hr/>	
V.1. Caracterização Antropométrica das Populações Remanescentes	
de Quilombos do Vale do Ribeira	147
V.2. Estudos de associação dos polimorfismos aos fenótipos de obesidade	153
V.2.1. Polimorfismo A19G no gene <i>LEP</i>	153
V.2.2. Polimorfismo Gln223Arg no gene <i>LEPR</i>	155
V.2.3. Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>	158
V.2.4. Polimorfismo Pro12Ala no gene <i>PPARG</i>	161
V.2.5. Polimorfismo 6209T>C no gene <i>PLIN</i>	163
V.2.6. Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>	165
V.2.7. Polimorfismo rs7566605 no gene <i>INSIG2</i>	166
V.2.8. Análise de segregação nas genealogias	168
VI. Conclusões	170
<hr/>	
VII. Referências Bibliográficas	173
<hr/>	
Anexo 1	195
Anexo 2	197
Anexo 3	199
Anexo 4	201
Anexo 5	206

Índice de Figuras

Figura 1	8
Estimativa da prevalência do IMC acima de 25Kg/m ² e acima de 30 Kg/m ² em países de diferentes regiões do mundo para o ano de 2005.	
Figura 2	9
Prevalência de déficit de peso, peso normal, sobrepeso + obesidade e obesidade na população brasileira adulta masculina e feminina.	
Figura 3	10
Prevalência do déficit de peso, sobrepeso + obesidade e obesidade na população adulta brasileira em cada sexo e em cada classe de rendimento familiar per capita.	
Figura 4	11
Evolução da prevalência do déficit de peso, sobrepeso + obesidade e obesidade na população adulta brasileira em cada sexo.	
Figura 5	12
Evolução da prevalência do déficit de peso, sobrepeso + obesidade e obesidade na população adulta brasileira em cada sexo e em cada região do país.	
Figura 6	15
Regulação fisiológica do balanço energético.	
Figura 7	42
Mapas dos estados de São Paulo e Paraná com a localização geográfica do Vale do Ribeira e das comunidades estudadas.	
Figura 8	42
Localização das comunidades remanescentes de quilombo estudadas.	
Figura 9	52
Fotografia de um gel de poliacrilamida que mostra os alelos do polimorfismo A19G do gene <i>LEP</i> .	
Figura 10	53
Fotografia de um gel de poliacrilamida que mostra os alelos do polimorfismo Gln223Arg do gene <i>LEPR</i> .	
Figura 11	55
Fotografia de um gel de agarose que mostra os alelos do polimorfismo Arg16Gly do gene <i>ADRB2</i> .	
Figura 12	56
Fotografia de um gel de poliacrilamida que mostra os alelos do polimorfismo Pro12Ala do gene <i>PPARG</i> .	
Figura 13	59
Resultado da genotipagem automática dos polimorfismos 6209T>C do gene <i>PLIN</i> , -420C>G do gene <i>RETN</i> e rs7566605 do gene <i>INSIG</i> .	
Figura 14	68
Frequência de indivíduos em cada faixa de IMC na população total, em homens e em mulheres.	

Figura 15	69
Porcentagem de homens e mulheres com subpeso + normais, com sobrepeso e obesos.	
Figura 16	70
Porcentagem de homens e mulheres com subpeso + normais, com sobrepeso e obesos em cada população estudada.	
Figura 17	74
Distribuição das freqüências dos valores de GAF em homens e mulheres.	
Figura 18	74
Distribuição das freqüências dos valores do GAF em homens e mulheres de acordo com o IMC.	
Figura 19	138
Distribuição das variáveis IMC, Cc e RCQ em todos os indivíduos utilizados nas análises de segregação nas genealogias, e separados por sexo.	
Figura 20	149
Freqüência de indivíduos com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$, $25 \leq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ nas populações brasileiras urbana e rural e nas populações remanescentes de quilombo do Vale do Ribeira.	

Índice de Tabelas

Tabela I	17
Relação de síndromes genéticas humanas descritas até o momento em que a obesidade faz parte do fenótipo.	
Tabela II	18
Mutações em um único gene descritas até o momento responsáveis por causar obesidade do tipo monogênica.	
Tabela III	25
Evolução dos achados sobre a genética da obesidade no período de 1994 a 2005.	
Tabela IV	27
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>LEP</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela V	28
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>LEPR</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela VI	30
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>ADRB2</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela VII	32
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>PPARG</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela VIII	35
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>PLIN</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela IX	38
Estudos de associação de variantes presentes no gene <i>RETN</i> e fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela X	39
Estudos que analisaram a associação do polimorfismo rs7599906, próximo ao gene <i>INSIG2</i> , a fenótipos relacionados à obesidade.	
Tabela XI	47
Número total de habitantes de cada comunidade, número de habitantes com 17 anos ou mais, número de indivíduos estudados e porcentagem de cobertura do estudo.	
Tabela XII	48
Valor do GAF atribuído a cada indivíduo levando em consideração o tipo de atividade diária.	
Tabela XIII	49
Classificação dos indivíduos de acordo com seu IMC.	
Tabela XIV	57
Sequência dos <i>primers</i> utilizados para a genotipagem automática dos polimorfismos nos genes <i>PLIN</i> , <i>RETN</i> e <i>INSIG2</i> .	
Tabela XV	65
Análise descritiva dos parâmetros antropométricos estudados na população total e sua comparação entre homens e mulheres.	

Tabela XVI	66
Descrição dos escores Z do peso, altura, IMC, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular e soma das pregas, obtidas dos indivíduos estudados.	
Tabela XVII	67
Frequência de indivíduos com escores Z, referentes ao peso, altura e IMC, abaixo de -2, entre -2 e 2 e acima de 2.	
Tabela XVIII	73
Comparação dos parâmetros estudados nos grupos de homens e mulheres com IMC<25 Kg/m ² e IMC≥25 Kg/m ² .	
Tabela XIX	75
Comparação das frequências dos valores de GAF entre homens e mulheres.	
Tabela XX	75
Comparação das frequências dos valores de GAF entre homens e mulheres com IMC<25Kg/m ² e IMC≥25Kg/m ² .	
Tabela XXI	76
Resultados das análises de regressão linear múltipla.	
Tabela XXII	78
Resultados das análises de regressão logística realizadas para cada sexo.	
Tabela XXIII	81
Frequência dos alelos e genótipos nos sete polimorfismos em cada população e na amostra total.	
Tabela XXIV	85
Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres e homens com IMC<25 Kg/m ² e IMC≥25 Kg/m ² .	
Tabela XXV	89
Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres e homens com IMC<30 Kg/m ² e IMC≥30 Kg/m ² .	
Tabela XXVI	93
Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres com Cc < 80cm e Cc ≥ 80cm e homens com Cc < 94cm e Cc ≥ 94cm.	
Tabela XXVII	97
Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres com RCQ<0,81 e RCQ≥0,81 e homens com RCQ<0,96 e RCQ≥0,96.	
Tabela XXVIII	101
Comparação entre as medianas do IMC entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados.	
Tabela XXIX	104
Comparação entre as medianas da Cc entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados.	
Tabela XXX	107
Comparação entre as medianas da RCQ entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados.	

Tabela XXXI	111
Resultados das análises de regressão linear que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ e como variáveis independentes sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos. Análises realizadas independentemente para cada polimorfismo.	
Tabela XXXII	112
Resultados das análises de regressão linear que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ e como variáveis independentes sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos.	
Tabela XXXIII	113
Resultados das análises de regressão linear, para cada sexo, que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ e como variáveis independentes sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos. Análises realizadas independentemente para cada polimorfismo.	
Tabela XXXIV	116
Resultados das análises de regressão linear, para cada sexo, que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ e como variáveis independentes sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos.	
Tabela XXXV	118
Resultados das análises de regressão logística com IMC ($IMC \geq 25Kg/m^2$) como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo.	
Tabela XXXVI	123
Resultados das análises de regressão logística, realizada somente para as mulheres, utilizando o IMC ($IMC \geq 30 Kg/m^2$) como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo.	
Tabela XXXVII	126
Resultados das análises de regressão logística com Cc como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado.	
Tabela XXXVIII	131
Resultados das análises de regressão logística com a RCQ como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado.	
Tabela XXXIX	139
Descrição do número de indivíduos e caracterização das famílias utilizadas nas análises de segregação nas genealogias.	
Tabela XL	139
Descrição das variáveis fenotípicas IMC, Cc e RCQ e coeficientes de correlação entre pares de irmãos e primos em todos os indivíduos e em cada sexo separadamente.	
Tabela XLI	140
Descrição da co-variável idade e coeficientes de correlação entre pares de irmãos e primos em todos os indivíduos e em cada sexo separadamente.	
Tabela XLII	141
Número total de indivíduos e número de homens e mulheres que foram estudados e heterozigose observada em cada loco.	
Tabela XLIII	141
Herdabilidades referentes aos traços fenotípicos IMC, Cc e RCQ.	

Tabela XLIV	143
Resultado da análise que testou a presença de estratificação populacional na amostra constituída pelos indivíduos das 53 famílias estudadas.	
Tabela XLV	143
Resultado das análises de associação de cada um dos sete polimorfismos ao IMC, RCQ e Cc, utilizando pares de irmãos das 53 famílias estudadas.	
Tabela XLVI	144
Resultado da análise que testou a associação total na amostra constituída de todos os indivíduos genotipados presentes nas 53 famílias	
Tabela XLVII	147
Resumo dos resultados positivos e negativos de associação dos fenótipos relativos à obesidade aos polimorfismos.	

Resumo

A obesidade comum, determinada por mecanismo de herança multifatorial, é atualmente um dos problemas mais importantes de saúde pública no mundo. Estudos de associação entre polimorfismos em genes candidatos e a predisposição à obesidade têm sido realizados em diferentes populações a fim de tentar esclarecer as bases genéticas que controlam o acúmulo de gordura corporal. Esse trabalho teve por objetivo principal estudar a associação dos polimorfismos *LEP A19G*, *LEPR Gln223Arg*, *ADRB2 Arg16Gly*, *PPARG Pro12Ala*, *PLIN 6209T>C*, *RETN -420C>G* e *INSIG2 rs7566605* a medidas antropométricas relacionadas ao fenótipo de obesidade, tais como Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (Cc) e Razão Cintura/Quadril (RCQ) em populações afro-descendentes e remanescentes de quilombos, localizadas no Vale do Ribeira-SP. Além disso, procuramos identificar os principais fatores ambientais que influenciam o acúmulo de gordura corporal nessas populações. Nossa amostra constituiu-se de cerca de 790 indivíduos genotipados em relação a esses sete polimorfismos dos quais foram coletadas medidas de peso, altura, circunferências da cintura e do quadril, pregas cutâneas tricipital e subescapular e informações sobre o seu Grau de Atividade Física (GAF), tabagismo e consumo de álcool. Para os estudos de associação, os indivíduos foram analisados de duas formas distintas: como indivíduos independentes e agrupados em 53 genealogias. As metodologias de estudo caso-controle, comparação entre os valores das medianas entre indivíduos com diferentes genótipos e análises de regressão linear e logística foram empregadas quando estudamos os indivíduos de forma independente. Testes de estratificação populacional, associação total e associação dentro das famílias, utilizando pares de irmãos, foram realizados por meio do pacote computacional QTDT (*Quantitative Transmission Disequilibrium Test*). Nossos resultados indicaram uma maior frequência de indivíduos com sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) e obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) entre as mulheres (52% e 17,5%, respectivamente) do que entre os homens (17,5% e 2,75%, respectivamente), devido provavelmente à diferença em relação ao GAF, que é maior no grupo dos homens. Apesar de o GAF estar relacionado às diferenças observadas entre homens e mulheres em relação ao IMC, ele não explica as diferenças encontradas em relação ao IMC, Cc e RCQ entre indivíduos do mesmo sexo. Análises de regressão indicaram que os parâmetros não-genéticos que parecem melhor explicar as variações do IMC são o sexo e o tabagismo; da Cc são o sexo, a idade e o tabagismo e da RCQ, a idade e o sexo. Análises de regressão logística indicaram que entre as mulheres, o aumento do risco de apresentar fenótipos de sobrepeso, medidos por meio do IMC, Cc e RCQ, está relacionado ao fato de não fumar, consumir bebida alcoólica e ter maior idade.

As análises de associação indicaram que nessas populações o alelo Gln do polimorfismo *LEPR Gln23Arg* está associado a valores maiores de IMC nas mulheres e RCQ nos homens, conforme apontaram as análises caso-controle, de comparação entre medianas e regressões linear e logística. O alelo Arg do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* está associado a

valores maiores de Cc e RCQ apenas entre os homens, conforme indicaram as análises de comparação entre as medianas e regressão linear. O alelo Ala do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* está associado a valores maiores de IMC, Cc e RCQ nas mulheres, conforme apontaram as análises caso-controle, de comparação entre medianas e regressão linear. O alelo A do polimorfismo *PLIN 6209T>C* está associado a valores maiores de IMC e Cc entre as mulheres e a valores maiores de IMC, Cc e RCQ entre os homens, conforme indicaram os resultados obtidos com a análise de comparação entre medianas, regressão linear e regressão logística. Apenas entre as mulheres o alelo G do polimorfismo *RETN -420C>G* mostrou-se associado a valores mais altos de IMC e Cc de acordo com os resultados obtidos com a comparação entre medianas e com a regressão logística. Os resultados obtidos com as análises caso-controle e de comparação entre medianas indicaram que o alelo C do polimorfismo *INSIG2 rs7566605* está associado a valores maiores de Cc nas mulheres e IMC nos homens. O único resultado positivo de associação detectado por meio da análise de pares de irmãos refere-se ao polimorfismo *LEP A19G* e o IMC, sendo o alelo G o que está associado aos valores maiores em ambos os sexos. Em resumo, nossos resultados sugerem a participação dos genótipos nos genes *LEP*, *LEPR*, *ADRB2*, *PPARG*, *PLIN*, *RETN* e *INSIG2* na predisposição à obesidade nas populações de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira.

Abstract

Obesity, which is determined by multifactorial inheritance, is currently one of the most important issues concerning public health all over the world. Studies on the association of polymorphisms in genes with a possible role in the susceptibility to obesity have been conducted in different populations in the world, in order to elucidate the genetic basis that control the accumulation of body fat. This work had as the main goal to study the association of the polymorphisms *LEP* A19G, *LEPR* Gln223Arg, *ADRB2* Arg16Gly, *PPARG* Pro12Ala, *PLIN* 6209T>C, *RETN* -420C>G and *INSIG2* rs7566605 to the anthropometrical measurements related to the phenotype of obesity, such as Body Mass Index (BMI), Waist Circumference (WC) and Waist to Hip Ratio (WHR) in african-derived populations from remnants of quilombos, located in Ribeira Valley, in State of São Paulo, Brazil. Furthermore, we sought to identify the main environmental factors that influenced the accumulation of body fat in these populations. Our sample comprises about 790 individuals genotyped in relation to these seven polymorphisms, from which measurements of weight, height, hip and waist circumferences, tricipital and subscapular skinfolds, and information about the Physical Activity Level (PAL), alcohol and tobacco consumption were obtained. For the association studies, the individuals were analyzed in two distinct ways: as independent individuals or grouped in 53 genealogies. The methodologies of case-control study, comparison between the medians among individuals with different genotypes, linear and logistic regression analysis were applied when we studied the individuals in the independent approach. Tests of population stratification, total association and association within the families, using pairs of siblings, were conducted by the computational pack QTDT (Quantitative Transmission Disequilibrium Test). Our results indicated a higher incidence of overweighted ($BMI \geq 25$ Kg/m²) and obese individuals ($BMI \geq 30$ Kg/m²) among women (52% and 17,5%, respectively) than among men (17,5% and 2,75%, respectively), probably due to the difference in the PAL, which is higher among men. Although the PAL is related to the differences in BMI observed between men and women, it does not explain the differences in relation to the BMI, WC and WHR found among individuals of the same sex. Regression analyses indicated that the non-genetic parameters that better explain the variations of BMI are sex and tobacco consumption; for WC are sex, age and tobacco consumption and for the WHR are age and sex. Logistic regression analyses indicated that among women, the increase in risk of presenting overweight, measured by the BMI, WC and WHR is related to not smoking (BMI, WC), consuming alcohol (BMI) and being elder (WC, WHR). The association analyses indicated that in these populations, the allele Gln of the polymorphism *LEPR* Gln23Arg is associated to higher values of BMI in women and WHR in men, as the case-control, median comparisons and linear regressions analyses indicated. The allele Ala of the polymorphism *PPARG* Pro12Ala is associated to higher values of BMI and WC among women and higher values of BMI, WC and WHR among men, according to the results obtained with the median comparison, and linear and logistic regressions analyses. Only among women, the allele G of

the polymorphism *RETN* -420C>G was associated to higher BMI and WC values, as from the analysis of comparison of medians, and logistic regression indicated. The results obtained with the case-control analyses and median comparisons, suggested that the allele C of the polymorphism *INSIG2* rs7566605 is associated to higher values of WC in women and BMI in men. The only positive result of association detected by the analysis of pairs of siblings is related to the polymorphism *LEP* A19G and the BMI. The allele G is associated to higher values of BMI in both sexes. As a summary, our results indicate the participation of the genotypes in genes *LEP*, *LEPR*, *ADRB2*, *PPARG*, *PLIN*, *RETN* and *INSIG2* in the susceptibility to obesity in african-derived populations from quilombos in Ribeira River Valley.

I. Introdução

I.1. Definição de obesidade

Segundo Spiegelman e Flier (2001) a obesidade pode ser definida como o estado de aumento do peso corporal, mais especificamente do tecido adiposo, de magnitude suficiente para produzir consequências adversas à saúde. A obesidade ocorre devido a uma disfunção crônica do balanço energético do organismo. Ela é o resultado do desequilíbrio constante entre o consumo alimentar e o gasto energético, o que acaba, em última instância, ocasionando uma condição fisiológica em que há o depósito excessivo de gordura corporal.

O cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) é o método mais utilizado para avaliar a obesidade em humanos. Esse índice é uma medida relativa do peso do indivíduo, em kilogramas, ajustado para sua altura, em metros ($IMC = \text{peso Kg} / \text{altura m}^2$). A classificação do IMC dos indivíduos adultos, proposta oficialmente pela Organização Mundial de Saúde (OMS), é útil para a identificação de indivíduos que possuem risco de morbidade e mortalidade devido à obesidade. Segundo essa classificação, os indivíduos com $IMC < 18,5$ são considerados com subpeso. Os indivíduos com $18,5 \leq IMC < 25$ são considerados como apresentando peso normal. Os indivíduos com $25 \leq IMC < 30$ são aqueles com sobrepeso. São considerados obesos aqueles que possuem $IMC \geq 30$. Esses são subdivididos em obesos de classe I ($30 \leq IMC < 35$), de classe II ($35 \leq IMC < 40$) e obesos de classe III ($IMC \geq 40,0$), sendo que essa subdivisão está relacionada ao risco de desenvolvimento de doenças associadas.

A obesidade não é apenas um problema de ordem estética, social ou psicológica. Ela está fortemente associada a diversas outras doenças, chamadas de co-morbidades, tais como diabetes, hipertensão, dislipidemias, doenças coronárias, afecções pulmonares, osteoartrites, entre outras (Lean e col., 1998; Kopelman, 2000). Essas co-morbidades contribuem para aumentar a taxa de mortalidade causada pela obesidade. De fato, numerosos estudos apontam que essa taxa aumenta em função do aumento do peso corporal (Manson, 1995; Calle e col., 1999).

I.2. A obesidade como um problema de saúde pública

Nos últimos anos, a obesidade se tornou um dos mais sérios problemas de saúde pública no mundo. O aumento da prevalência da obesidade ao redor do mundo levou a OMS a classificá-la como uma epidemia global (World Health Organization, 1998). Hoje a obesidade é considerada uma doença crônica tanto pelo sofrimento que causa nos indivíduos afetados como pelo alto custo que traz aos sistemas de saúde pública e às sociedades como um todo (Ravussin & Bouchard, 2000). Segundo dados da OMS (<http://www.who.int>), estima-se que existam cerca de 1 bilhão de adultos com sobrepeso e obesidade ($IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) no mundo e destes, cerca de 300 milhões são considerados clinicamente obesos ($IM \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Acredita-se que atualmente a sua prevalência já ultrapassa a das doenças infecciosas e a da subnutrição o que, conseqüentemente, torna a obesidade um dos fatores que mais contribui para o conjunto

de doenças ao redor do mundo. A maior causa dessa crescente epidemia parece ser a mudança ambiental (ou no estilo de vida) pelas quais as sociedades ocidentais vêm passando. A crescente urbanização, o rápido avanço tecnológico e a disponibilidade de alimentos extremamente calóricos promovem uma ingestão excessiva de calorias e pouca atividade física.

Os indivíduos obesos e com sobrepeso correspondem a uma porcentagem significativa das populações de diversos países, sejam eles países de primeiro mundo, países em desenvolvimento ou países subdesenvolvidos. A Figura 1 foi construída a partir dos dados da OMS (<http://www.who.int>). Ela apresenta, em relação ao ano de 2005, uma estimativa da prevalência de indivíduos com sobrepeso e obesos (IMC igual ou maior que 25 Kg/m²) e de indivíduos obesos (com IMC igual ou maior que 30 Kg/m²) em diversos países com distintos graus de desenvolvimento, etnias e culturas.

Nota-se que em alguns países, tais como EUA e Argentina, mais de 30% da população é obesa. Países africanos têm baixa prevalência de obesidade, como é esperado devido à pobreza que assola grande parte dessa região. Países asiáticos tais como a China e o Japão também têm baixa prevalência de obesidade provavelmente devido a fatores culturais e ao tipo de alimentação. O Brasil encontra-se entre os países onde a prevalência da obesidade assume valores intermediários, embora mais de 15% das mulheres brasileiras estejam obesas. É interessante observar que nos países pobres, como os da África, a Indonésia e o Paquistão, praticamente não existe obesidade entre os homens. Apenas as mulheres apresentam essa condição. Em relação à prevalência do sobrepeso somado à obesidade, ou seja, indivíduos com IMC ≥ 25 Kg/m² é assustador o número de indivíduos nessa condição em países como EUA, Argentina, México e Arábia, por exemplo, nos quais os indivíduos com IMC ≥ 25 Kg/m² representam entre 60 e 70% da população.

O Brasil, por ser um país heterogêneo culturalmente e com distribuição de renda extremamente desigual, possui regiões em que a desnutrição ainda é um sério problema de saúde pública. Porém, em outras regiões mais ricas, a prevalência da obesidade atinge níveis preocupantes. Os dados apresentados nas Figuras 2, 3, 4 e 5 foram retirados do último levantamento realizado pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) nos anos de 2002 e 2003 (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil).

Na Figura 2 encontram-se as prevalências do déficit de peso (IMC < 18 Kg/m²), do sobrepeso somado à obesidade (IMC ≥ 25 Kg/m²) e da obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m²) na população brasileira adulta masculina e feminina, levando-se em consideração todas as regiões do país e todas as classes de rendimentos. Cerca de 40% dos indivíduos adultos do país apresentam sobrepeso e obesidade, ou seja, IMC igual ou maior do que 25 Kg/m², não havendo diferença substancial entre homens e mulheres. Na idade adulta, portanto, a frequência de indivíduos que possuem sobrepeso e obesidade supera a frequência de indivíduos que possuem déficit de peso em oito vezes, no caso da população feminina, e em quinze vezes, no caso da população masculina. Já a obesidade afeta 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres do país.

Figura 1: Estimativa da prevalência do IMC igual ou acima de 25Kg/m² e igual ou acima de 30 Kg/m² em países de diferentes regiões do mundo no ano de 2005. Fonte: WHO (<http://www.who.int>).

Figura 2: Prevalência de déficit de peso ($IMC < 18 \text{Kg/m}^2$), peso normal ($18 \text{Kg/m}^2 \leq IMC < 25 \text{Kg/m}^2$), sobrepeso + obesidade ($IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$) e obesidade ($IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$) na população brasileira adulta masculina e feminina. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil).

A Figura 3 apresenta os dados de prevalência de déficit de peso, de sobrepeso somado à obesidade e de obesidade na população adulta brasileira masculina e feminina segundo classes de rendimento familiar *per capita*, que variam de até $\frac{1}{4}$ de salário mínimo até mais de cinco salários mínimos mensais. Nota-se que existem diferenças importantes entre homens e mulheres quanto à relação entre renda e prevalência tanto de sobrepeso + obesidade quanto de obesidade. Entre os homens, a prevalência dessas duas condições aumenta de modo uniforme e intenso com a renda, enquanto que entre mulheres a relação com a renda é menos clara, de modo que as maiores prevalências são encontradas nas classes intermediárias de renda.

A Figura 4 descreve a evolução do perfil antropométrico-nutricional das populações adultas brasileiras masculina e feminina. Foram computados os dados de três pesquisas realizadas pelo IBGE nos anos de 1974-1975, 1989 e mais recentemente em 2002-2003. O padrão da evolução da prevalência do déficit de peso é de declínio ao longo das pesquisas, tanto para homens quanto para mulheres. O declínio se mostra particularmente intenso entre as décadas de 1970 e 1980 quando a prevalência do déficit de peso, nos dois sexos, é reduzida em quase 50%. As prevalências do sobrepeso somado à obesidade aumentam intensamente na população masculina, pois mais do que duplicam entre a primeira e a terceira pesquisa, enquanto a prevalência de obesidade mais que triplica em relação à primeira pesquisa. A evolução da prevalência do sobrepeso + obesidade e da obesidade entre as mulheres é distinta nos dois períodos demarcados pelas três pesquisas: aumentos de cerca de 50% entre 1974-1975 e 1989 e relativa estabilidade entre 1989 e 2002-2003.

Figura 3: Prevalência do déficit de peso, sobrepeso + obesidade e obesidade na população adulta brasileira em cada sexo e em cada classe de rendimento familiar per capita, variando de até de ¼ a mais de 5 salários mínimos mensais. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil).

Figura 4: Evolução da prevalência do déficit de peso (DP), sobrepeso e obesidade (SP+O) e obesidade (O) na população adulta brasileira em cada sexo. ■ estudo realizado nos anos de 1974 e 1975; ■ estudo realizado no ano de 1989; ■ estudo realizado nos anos de 2002 e 2003. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil).

A Figura 5 apresenta a evolução do perfil antropométrico-nutricional das populações adultas masculina e feminina nas cinco grandes regiões brasileiras. Em linhas gerais, repete-se em cada região o padrão de evolução observado para o país, ficando a exceção por conta da evolução da prevalência do sobrepeso somado à obesidade e da obesidade em mulheres no período de 1989 a 2002-2003. Neste caso, observa-se aumento do sobrepeso + obesidade e da obesidade apenas na Região Nordeste. Nas demais regiões há estabilidade ou mesmo declínio na prevalência dessas condições. Nota-se, ainda, que, em meados da década de 70, o problema da desnutrição na população feminina tinha maior importância nas Regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (prevalências entre 11% e 14% - exposição moderada à desnutrição), enquanto a obesidade masculina era rara em todo o país (prevalências entre 1% e 4%).

1.3. Fisiologia da regulação do peso corporal

Ao conjunto de processos biológicos responsáveis pela regulação da quantidade de energia consumida, gasta e armazenada no organismo é dá-se o nome de homeostase energética. Dentro desse sistema existe um mecanismo pelo qual o grau de acúmulo de gordura é comunicado ao cérebro, que por sua vez, funciona como um árbitro das respostas adaptativas responsáveis pelas mudanças no conteúdo de gordura corporal. Com base nesse “modelo lipoestático” Kennedy (1953) propôs, há 50 anos, a hipótese de que essa comunicação seria realizada por fatores (sinais) que circulariam em proporção ao montante de gordura corporal acumulada e agiriam no cérebro para reduzir ou aumentar o consumo de

alimentos. Em uma série elegante de experimentos realizados há mais de 30 anos, Coleman e Hummel (1969) encontraram evidências experimentais da existência de tais sinais humorais que controlariam a gordura armazenada. Porém, a identidade desses sinais ainda não é totalmente conhecida. Algumas moléculas têm mostrado claramente que podem ser enquadradas nesse perfil: a insulina, a leptina, o peptídeo YY₃₋₃₆ e a grelina.

Figura 5: Evolução da prevalência do déficit de peso (DP), sobrepeso e obesidade (SP+O) e obesidade (O) na população adulta brasileira em cada sexo e em cada região do país. ■ estudo realizado nos anos de 1974 e 1975; ■ estudo realizado no ano de 1989; ■ estudo realizado nos anos de 2002 e 2003. Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE. (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil).

A descoberta da leptina foi um evento notável nas pesquisas sobre o peso corporal (Zhang e col., 1994). Esse hormônio produzido pelos adipócitos circula em proporção ao conteúdo de gordura corporal (Considine e col., 1996), atravessa a barreira sangue-cérebro (Schwartz e col., 1996) e interage com receptores presentes nos neurônios que influenciam o balanço energético. A atuação desses neurônios reduz o armazenamento de gordura por diminuir o consumo de comida e aumentar a termogênese (Schwartz e col., 2000). Camundongos (Friedman & Halaas, 1998) e seres humanos com mutações no gene que codifica a leptina (Montague e col., 1997) ou no gene que codifica seu receptor (Clement e col., 1998) sofrem de uma incontável hiperfagia e obesidade, demonstrando o papel indispensável da sinalização promovida pela leptina na manutenção do peso corporal.

Com a descoberta da leptina, veio a esperança de que a obesidade pudesse ser causada pela deficiência de leptina e que poderia ser revertida pela sua reposição. Infelizmente, ficou claro que a grande maioria dos indivíduos obesos apresenta níveis de leptina circulante relativamente mais altos que o esperado para a quantidade de gordura corporal armazenada que possuem (Considine e col., 1996). Porém, esses níveis não são capazes de reduzir o consumo de alimentos de forma equivalente à que reduziriam em indivíduos magros. Assim, a obesidade comum parece ser uma condição de resistência aos efeitos da leptina. Devido às mutações no gene do receptor da leptina (*LEPR*) serem excessivamente raras (Clement e col., 1998), atualmente dá-se atenção também para a identificação dos eventos moleculares que ocorrem após a ligação da leptina a seus receptores localizados nos neurônios-alvo do hipotálamo.

O balanço energético do organismo, ou seja, o quanto é consumido de energia e o quanto é gasto, é regulado por um sistema fisiológico complexo que compreende a integração de diversos sinais periféricos e a sua coordenação central no cérebro. O hipotálamo funciona como um regulador central nesse sistema. Ele recebe informações a respeito do balanço energético através de sinais neuronais e hormonais que partem de diferentes regiões (núcleos) dentro do próprio hipotálamo - particularmente os núcleos ventro-medial, paraventricular e arqueado, e da área hipotalâmica lateral (Xu e col., 2003). O núcleo arqueado tem um papel fundamental nesse sistema; ele contém dois grupos de neurônios: um grupo produz proteína relacionada a agoutina (AGRP) e neuropeptídeo Y (NPY) e o outro grupo produz pro-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART). Os neurônios do primeiro tipo são orexigênicos, promovendo a aquisição de alimento e reduzindo o gasto de energia. Os neurônios do segundo tipo produzem um efeito anoréxico oposto (Barsh & Schwartz, 2002).

Sinais endócrinos periféricos podem participar da regulação desse sistema a longo prazo e a curto prazo. A insulina exerce um papel importante no sistema nervoso central, sinalizando a longo prazo qual é o montante de gordura corporal armazenada. Por meio da estimulação dos neurônios POMC/CART e inibição dos neurônios NPY/AGRP, a insulina exerce um efeito anoréxico (Air e col., 2002).

Outros peptídeos, além da leptina e insulina, são responsáveis pela regulação do apetite, o que acontece a curto prazo. Um deles, o peptídeo orexigênico grelina, é secretado primariamente pelo estômago e duodeno. Seus níveis séricos aumentam antes das refeições, diminuindo logo após o indivíduo se alimentar (Kohn e col., 2003). Um outro mediador, o peptídeo YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆), é secretado na porção distal do trato gastrointestinal, devido à estimulação provocada pela ingestão de alimentos. Sua concentração sérica atinge níveis máximos em aproximadamente uma hora após a refeição. O peptídeo YY₃₋₃₆ liga-se aos receptores pré-sinápticos Y2, localizados nos neurônios NPY/AGRP, que tem, por sua vez, efeito inibitório, levando ao decréscimo do consumo de alimentos. A saciedade é controlada pela resposta a outros fatores, como a distensão do tubo digestivo e a liberação do peptídeo colecistoquinina (CCK) (Spiegelman & Flier, 2001). A Figura 6, adaptada do trabalho de revisão de Bell e col. (2005), mostra de forma esquemática como acontece a regulação do balanço energético no hipotálamo.

O estudo dessa cadeia fisiológica tem evidenciado quais os possíveis genes candidatos que dão base ao estudo da genética da obesidade. Os estudos genéticos têm contribuído significativamente para a compreensão da fisiologia da regulação do peso corporal, por meio de modelos animais e da investigação dos fatores genéticos relacionados às formas raras e comuns de obesidade humana.

1.4. Classificação da obesidade segundo a etiologia

A obesidade é uma doença que resulta da interação de fatores ambientais (superalimentação e/ou redução da atividade física) e hereditários. Essa conclusão foi obtida a partir de numerosos estudos epidemiológicos realizados em diferentes populações, tais como estudos de gêmeos que foram criados juntos ou separados, estudos com filhos adotivos, estudos com famílias nucleares, entre outros (Sorensen, 1995). A obesidade tem uma expressão fenotípica heterogênea e os mecanismos moleculares envolvidos na sua origem parecem ser muitos e diversos. Reconhece-se hoje a existência de fatores ambientais, comportamentais e socioeconômicos que atuam em indivíduos com diferentes susceptibilidades biológicas. Pode-se classificar a obesidade em três tipos distintos segundo sua etiologia: a obesidade síndrômica, a obesidade não-síndrômica monogênica e a obesidade não-síndrômica multifatorial, ou obesidade comum.

Figura 6: Regulação fisiológica do balanço energético. Os neurônios produtores de neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada a agouti (AGRP) e os neurônios produtores de pro-opiomelanocortina (POMC) e transcrito relacionado à cocaína e anfetamina (CART) no núcleo arqueado do hipotálamo exercem um papel chave na regulação do balanço energético. A ativação dos neurônios NPY/AGRP tem efeito orexigênico, promovendo a aquisição de mais alimento, enquanto a ativação dos neurônios POMC/CART tem o efeito anorexigênico oposto, promovendo o gasto energético. A POMC é ativada através de modificação pós-traducional dando origem ao hormônio melanócito-estimulante (α -MSH, não mostrado). Essas duas classes de neurônios recebem sinais de vários hormônios. A leptina, secretada pelo tecido adiposo, circula em níveis proporcionais às reservas de gordura corporal e exerce seu efeito através de seu receptor (LEPR), inibindo os neurônios NPY/AGRP e estimulando os neurônios POMC/CART. O pâncreas secreta a insulina, que exerce influência anorexigênica sobre núcleo arqueado. A grelina, produzida pelo estômago e duodeno, estimula os neurônios NPY/AGRP através de seus receptores secretagogos de hormônio de crescimento (GHSRs). O peptídeo YY₃₋₃₆ (PYY₃₋₃₆) é secretado pelo trato gastrointestinal distal e sinaliza por meio dos receptores Y2 (Y2Rs) um efeito inibitório sobre os neurônios NPY/AGRP. Os neurônios NPY/AGRP também têm um efeito inibitório sobre os neurônios POMC/CART através da liberação do ácido γ -aminobutírico (GABA), que pode ser estimulado pela ligação da grelina aos receptores GHSRs. Os sinais orexigênicos e anorexigênicos produzidos pelos neurônios NPY/AGRP e POMC/CART são então levados até neurônios efetores de segunda ordem, que também recebem sinais modificadores da dopamina, serotonina e endocanabinóides. Esses neurônios efetores expressam receptores que incluem o receptor Y1 (Y1R) e o receptor-4 de melanocortina (MC4R). Esses diversos sinais atuam em conjunto para determinar o equilíbrio entre a aquisição de alimento e o gasto energético. (Modificado de Bell e col., 2005).

I.4.1. Obesidade sindrômica

Inúmeras síndromes pleiotrópicas incluem a obesidade em seu quadro clínico. Esse tipo de obesidade é chamado de obesidade sindrômica. Alguns exemplos notáveis de tais síndromes são Prader-Willi, Bardet-Biedl, Cohen, Alström e lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip, embora muitas outras já tenham sido descritas (Chung & Leibel, 2005). A Tabela I lista as diferentes síndromes descritas até o momento com as quais a obesidade foi associada.

As regiões cromossômicas associadas à maioria delas foram mapeadas a fim de se identificarem os genes e as mutações responsáveis por seus fenótipos. Posteriormente, isso permitirá a descoberta de novas vias relacionadas ao controle do peso corporal. Apesar de muitos genes já terem sido identificados, resta desvendar a ligação fisiopatológica entre seu produto protéico e o desenvolvimento da doença, que é caracterizada por múltiplos traços clínicos que por vezes se sobrepõem, tais como retardo mental, resistência à insulina, entre outros (Stefan & col. 2004). A possibilidade de que esses genes possam contribuir, de um modo menor, na determinação da obesidade comum (multifatorial) deve ser explorada.

I.4.2. Obesidade não-sindrômica monogênica

A obesidade do tipo monogênica se desenvolve devido a mutações em um único gene, que são responsáveis por promover acúmulo excessivo de gordura corporal independentemente de interações gênicas ou fatores ambientais. Esse tipo de obesidade é muito raro e os indivíduos afetados têm um fenótipo muito grave. Os sintomas, que se iniciam na infância, geralmente vêm acompanhados de disfunções comportamentais, de desenvolvimento e endócrinas (Farooqi & O'Rahilly, 2004). A Tabela II apresenta um resumo dos genes até o momento descritos como responsáveis por obesidade monogênica.

A maior parte das formas monogênicas está relacionada a mutações nos genes codificadores de proteínas da cadeia de sinalização leptina-melanocortina - *CRHR1* (receptor do hormônio liberador de corticotropina I), *LEPR* (receptor da leptina), *POMC* (pro-opiomelanocortina), *PC-1* (pro-proteína subtilisina/kexina convertase tipo I), *SIM1* (homólogo I do gene *mind* de *Drosófila*), *CRHR2* (receptor do hormônio liberador de corticotropina II), *LEP* (receptor da leptina), *MC4R* (receptor da melanocortina 4), *MC3R* (receptor da melanocortina 3), *GPR24* (receptor acoplado a proteína G 24) (Perusse e col., 2005). Alterações na sinalização central da melanocortina induzida em murinos transgênicos também produzem fenótipos de obesidade, tanto por meio de mutações em *Agrp* que ocasionam ganho de função, como por meio de mutações em *Ponc*, *Mc4r* ou *Mc3r*, que ocasionam perda de função (Barsh e col., 2000).

Tabela I: Relação de síndromes genéticas humanas descritas até o momento em que a obesidade faz parte do quadro clínico (Adaptado de Rankinen e col., 2006, onde todas as referências estão disponíveis).

Autossômicas recessivas			
n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
203800	Síndrome de Alstrom	2p13.1	<i>ALMS1</i>
209901	Síndrome de Bardet-Biedl 1	11q13.1	<i>BBS1</i>
606151	Síndrome de Bardet-Biedl 2	16q13	<i>BBS2</i>
600151	Síndrome de Bardet-Biedl 3	3p13-p12	<i>BBS3 (ARL6)</i>
600374	Síndrome de Bardet-Biedl 4	15q22.3-q23	<i>BBS4</i>
603650	Síndrome de Bardet-Biedl 5	2q31	<i>BBS5</i>
604896	Síndrome de Bardet-Biedl 6	20p12.2	<i>MKKS</i>
607590	Síndrome de Bardet-Biedl 7	4q27	<i>BBS7</i>
608132	Síndrome de Bardet-Biedl 8	14q32.1	<i>BBS8</i>
269700	Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip 1	9q34.3	<i>AGPAT2</i>
606158	Lipodistrofia congênita de Berardinelli-Seip 2	11q13	<i>BSCL2</i>
212065	Síndrome de deficiência da glicoproteína carboidrato tipo 1a	16p13.2	<i>PMM2</i>
216550	Síndrome de Cohen	8q22.2	<i>COH1</i>
601538	Deficiência combinada do hormônio pituitário	5q35.3	<i>PROP1</i>
227810	Síndrome de Fanconi-Bickel	3q26.31	<i>SLC2A2</i>
139191	Deficiência isolada do hormônio de crescimento	7p14	<i>GHRHR</i>
Trialélicas digênicas			
n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
138090	Deficiência de cortisona redutase	1pter-p36.13	<i>H6PD</i>
604931	Deficiência de cortisona redutase	1q32-q41	<i>HSD11B1</i>
Digênica			
n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
600917	Resistência à insulina grave com obesidade	3p25 7q31.1	<i>PPARG</i> <i>PPP1R3A</i>
Autossômicas dominantes			
n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
100800	Acondroplasia	4p16.3	<i>FGFR3</i>
103580	AHO (Pseudopseudohipoparatiroidismo)	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>
103581	AHO 2	15q11-q13	<i>AHO2</i>
600430	Síndrome de retardo mental com braquidactilia	2q37.3	<i>STK25</i> <i>GPC1</i> <i>GPR35</i>
105830	Síndrome de Angelman com obesidade	15q11-q12	<i>ANCR</i>
605746	Anisomastia	16q13-q21	<i>ANMA</i>
160980	Complexo de Carney com doença adenocortical nodular pigmentada primária e síndrome de Cushing (CNC1)	17q24.3	<i>PRKAR1A</i>
605244	Complexo de Carney com doença adenocortical nodular pigmentada primária e síndrome de Cushing (CNC2)	2p16	
604367	Lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan tipo 3	3p25	<i>PPARG</i>
151660	Lipodistrofia parcial familiar tipo 3 (tipo Dunnigan)	1q23.1	<i>LMNA</i>
147670	Síndromes de resistência à insulina	19p13.3-p13.2	<i>INSR</i>
139250	Deficiência isolada de GH	17q22-q24	<i>GH1</i>
131100	Neoplasia endócrina múltipla tipo 1 com doença de Cushing	11q13	<i>MEN1</i>

Tabela I: Continuação.

n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
122000	Distrofia córnea polimórfica posterior (cromossomo 1)	1p34.3-p32.3	<i>COL8A2</i>
605020	Distrofia córnea polimórfica posterior (cromossomo 20)	20p11.21	<i>VSX1</i>
176270	Síndrome de Prader-Willi	15q11.2	<i>IPW</i>
		15q11.2	<i>MKRN3</i>
		15q11.2	<i>PWCR1</i>
		15q12	<i>SNRPN</i>
		15q11.2	<i>MAGEL2</i>
		15q11.2	<i>NDN</i>
		15q11-q12	<i>GABRG3</i>
603128	Síndrome semelhante a Prader-Willi (cromossomo 6q)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>
190160	Síndrome de resistência ao hormônio tireoideano	3p24.1	<i>THRB</i>
181450	Síndrome de Ulnar-Mammary (Schinzel)	12q24.21	<i>TBX3</i>
194072	Síndrome de WAGR com obesidade	11p13	<i>WT1</i>
		11p13	<i>PAX6</i>
Ligadas ao X			
n° OMIN	Nome da Síndrome	Localização cromossômica	Gene candidato
301900	Síndrome de Borjeson-Forssman-Lehmann	Xq26.3	<i>PHF6</i>
303110	Coroideremia com surdez e obesidade	Xq21.2	<i>CHM</i>
		Xq21.1	<i>DFN3</i>
309550	Síndrome do cromossomo X frágil com fenótipo semelhante a Prader-Willi	Xq27.3	<i>FMR1</i>
300148	Síndrome MEHMO	Xp22.13-p21.1	<i>MEHMO</i>
300218	Retardo mental sindrômico ligado ao X, tipo 7	Xp11.3-q22.1	<i>MRXS7</i>
300458	Retardo mental sindrômico ligado ao X, tipo 16	Xq28	<i>MECP2</i>
300238	Retardo mental sindrômico ligado ao X, tipo 11	Xq26-q27	<i>MRXS11</i>
176270	Síndrome semelhante a Prader-Willi ligada ao X	Xq23-q25	<i>PWLSX</i>
312870	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel 1	Xq26.2	<i>GPC3</i>
		Xq26.1	<i>GPC4</i>
300209	Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel 2	Xp22	<i>SGBS2</i>
309585	Síndrome de Wilson-Turner	Xq21.2-q22	<i>WTS</i>

Tabela II: Mutações em um único gene descritas até o momento responsáveis por causar obesidade do tipo monogênica (Adaptado de Rankinen e col., 2006, onde todas as referências estão disponíveis).

n° OMIN	Nome	Localização cromossômica	Gene candidato
122561	Receptor do hormônio liberador de corticotropina-1	17q12-q22	<i>CRHR1</i>
602034	Receptor do hormônio liberador de corticotropina-2	7p14.3	<i>CRHR2</i>
601751	Receptor acoplado a proteína-G - 24	22q13.2	<i>GPR24</i>
164160	Leptina (ortólogo do gene ob de camundongo)	7q31.3	<i>LEP</i>
601007	Receptor da leptina	1p31	<i>LEPR</i>
601665	Receptor da melanocortina-3	20q13.2-q13.3	<i>MC3R</i>
155541	Receptor da melanocortina-4	18q22	<i>MC4R</i>
600456	Receptor tirosina-quinase neurotrópico tipo 2	9q22.1	<i>NTRK2</i>
176830	Proopiomelanocortina	2p23.3	<i>POMC</i>
162150	Subtilisina/kexina pro-proteína convertase tipo 1	5q15-q21	<i>PCSK1</i>
603128	Ortólogo do gene single-minded 1 (Drosófila)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>

Mutações raras que inativam os genes que codificam leptina (*LEP*), receptor da leptina (*LEPR*), pro-opiomelanocortina (*POMC*) e proconvertase 1 (*PC1*) são responsáveis pelo desenvolvimento de um fenótipo muito grave de obesidade, com início nos primeiros anos de vida e que vem associado a diversas anormalidades endócrinas, tais como hipogonadismo, hipotireodismo, ou hipocortisolismo. O modelo de transmissão dessas doenças é o autossômico recessivo. Foram identificadas diversas famílias que com mutações no gene *LEP* (Farooqi & O'Rahilly, 2005; Strosberg & Issad, 1999; Montague e col. 1999), uma família com três indivíduos afetados com mutações no gene *LEPR* (Clément e col., 1998), cinco famílias com mutações no gene *POMC* (Krude e col., 2003) e dois indivíduos com mutações no gene *PC1* (Jackson e col., 1997, 2003).

Diversas mutações no gene codificador do receptor da melanocortina 4 (*MC4R*) foram descritas como responsáveis por obesidade, comportando-se geralmente como autossômicas dominantes com penetrâncias variáveis (Rankinen e col, 2002). Nesses casos, a obesidade deve ser originada pela haploinsuficiência na sinalização de Mc4r, mais do que por mecanismos dominantes negativos (Vaisse e col., 1998; Yeo e col., 1998; Cone, 2000). O fenótipo dos indivíduos com deficiência em Mc4r assemelha-se ao da obesidade comum e não está associado com disfunção hipofisária.

Os estudos das famílias e dos indivíduos com essas mutações em genes relacionados à cadeia fisiológica da leptina validam o papel da cadeia de sinalização leptina-melanocortina no controle da ingestão alimentar e do gasto de energia.

1.4.3. Obesidade multifatorial ou comum

A obesidade comum é considerada uma doença de herança multifatorial (ou doença complexa) pois é fortemente influenciada por fatores genéticos e em um grau menor por fatores ambientais. Daqui para frente denominaremos a obesidade comum apenas de obesidade, uma vez que é esse tipo de obesidade o foco de nosso estudo, que se tornou uma epidemia mundial e vêm requisitando atenção da comunidade científica.

Devido ao crescimento do número de indivíduos obesos ao redor do mundo, o papel dos fatores genéticos na regulação do peso corporal parece difícil de ser compreendido. A quantidade de gordura armazenada não é simplesmente um parâmetro inteiramente pré-determinado geneticamente. Evidências indicam que a obesidade é uma doença oligogênica, cuja expressão pode ser modulada por numerosos genes modificadores, que interagem entre si e também interagem com fatores ambientais, como por exemplo, as escolhas alimentares, atividade física e tabagismo (Boutin & Froguel, 2001). Poucos genes, no entanto, possuem uma importância maior e, quando mutados, causam a obesidade monogênica em praticamente qualquer ambiente. A maioria dos demais genes, entretanto, podem ser considerados genes de susceptibilidade, cada um contribuindo com efeitos relativamente pequenos e agindo em conjunto para influenciar a expressão do fenótipo da obesidade em ambientes permissivos. As estimativas de herdabilidade da obesidade comum, calculadas por meio de inúmeros estudos

de gêmeos monos e dizigóticos, variam de 50 a 80% (Stunkard e col., 1986, 1990; Korkeila e col., 1991; Fabsitz e col., 1992, Cardon e col., 1994; Allison e col., 1994, 1996).

Porque o genoma humano conteria variantes gênicas que favorecem o acúmulo e a manutenção de um nível excessivo de gordura? A explicação reside na hipótese do “genótipo econômico”. De acordo com essa hipótese, durante milhões de anos nossos genes sofreram pressões evolutivas que favoreceram alelos que promoviam ganho de peso, uma vez que o nosso ambiente se caracterizava pelo acesso restrito à comida (Neel, 1962). Os indivíduos geneticamente mais propensos a ter um comportamento alimentar guloso em períodos de escassez e/ou armazenar de forma mais eficiente as calorias ingeridas, teriam uma maior chance de sobreviver aos períodos de fome e, conseqüentemente, maior chance de propagar seus genes “econômicos”. Infelizmente, com a rápida globalização da sociedade ocidental, vivemos cada vez mais em um ambiente no qual o nosso “genoma econômico” não é adaptativo. Esse ambiente, apelidado de ambiente obesogênico, é caracterizado pelo acesso fácil à comida altamente saborosa e calórica, atividades profissionais sedentárias e atividades de lazer dominadas pela televisão e computadores (Hill & Peters, 1998).

I.5. Metodologias de estudo da obesidade comum

O estudo genético da obesidade comum baseia-se geralmente nas análises de variantes no DNA genômico, na maioria das vezes polimorfismos de uma única base, os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*), situados dentro ou próximo de genes candidatos. Estudos genéticos de diferentes tipos, realizados em membros de uma mesma família ou em indivíduos não-aparentados e empregando diferentes métodos de análise (estudos de transmissão em famílias, estudos de associação em indivíduos obesos não-aparentados) são realizados para determinar se existe associação entre um alelo de determinado gene e caracteres relacionados à obesidade.

De forma geral, podemos dividir os métodos de estudo genético da obesidade em duas categorias: os estudos de ligação em famílias e os estudos de associação. Os estudos de ligação em famílias são realizados com indivíduos aparentados e consiste em buscar nas famílias com vários indivíduos obesos marcadores moleculares (SNPs ou microsatélites) em regiões cromossômicas que seguem com o fenótipo, e dessa maneira mapear regiões ou genes candidatos. Já os estudos de associação consistem em verificar se existem diferenças de frequências alélicas estatisticamente significativas nos locos candidatos em indivíduos com e sem fenótipo de obesidade. Daremos mais atenção a esse tipo de estudo uma vez que é o objetivo principal desse trabalho.

I.5.1. Estudos de associação

Os estudos de associação são úteis para confirmar a suspeita do efeito de um determinado loco na manifestação do fenótipo. A associação pode existir por duas razões: por

causa do efeito direto e funcional da variante gênica sobre o fenótipo ou por causa do desequilíbrio de ligação entre a variante estudada e o gene responsável pelo fenótipo. Chama-se de desequilíbrio de ligação, a ocorrência, na população, de uma frequência maior de determinada combinação de alelos em dois locos gênicos do que a esperada pelo produto de suas frequências individuais. Neste caso, o desequilíbrio é ocasionado pela proximidade física dos genes em questão, ou seja, dois genes que estejam em desequilíbrio de ligação encontram-se suficientemente próximos para que entre eles exista baixa probabilidade de recombinação, o que permite que sejam herdados juntos, como um bloco.

Existem várias maneiras de testar a existência de associação entre um polimorfismo e uma determinada característica. O estudo clássico do tipo caso-controle, na sua forma mais simples, pode ser analisado como uma tabela de contingência 2 x 2, que compara as frequências alélicas e genotípicas entre indivíduos com e sem o fenótipo. Alguns fatores podem simular uma associação intrínseca, ou seja, ela pode ser devida a fatores alheios à associação propriamente dita, o que chamamos de associação espúria. Isso pode acontecer, por exemplo, no estudo de uma população estratificada que tenha sido equivocadamente analisada como sendo uniforme. Nesse caso, a associação pode resultar da estratificação e não da biologia do processo. Dessa forma, se pudermos separar os diversos segmentos, ou estratos, da população e a associação for espúria, verificaremos que não existirá associação dentro de cada segmento, apenas no total da população (Feitosa & Krieger, 2002)

A detecção de associações espúrias pode ser evitada pelo emprego de estudos de associação baseados em famílias. Devido à dificuldade de se coletar um número grande de famílias, a maioria dos estudos desse tipo tem poder limitado na detecção de efeitos moderados de genes sobre a doença. Assim, é importante empregar métodos estatísticos poderosos nos estudos de associação baseados em famílias.

O Teste de Desequilíbrio de Transmissão (TDT - *Transmission Disequilibrium Test*) proposto por Spielman e col. (1993) e suas várias extensões (Martin e col., 1997, 2000; Boehnke & Langefeld, 1998; Horvath & Laird, 1998; Spielman & Ewens, 1998) podem ser usados para detectar associações quando se tratam de traços dicotômicos, ou seja, apresentar o fenótipo da doença ou não. Para muitas doenças multifatoriais, os fenótipos quantitativos são mais informativos do que categorias diagnósticas nas análises genéticas. Recentemente, há um enorme interesse no desenvolvimento de métodos para estudar associação em relação a caracteres quantitativos e no uso desses métodos para o mapeamento de genes responsáveis por doenças de herança multifatorial.

Os testes de associação baseados em famílias que utilizam caracteres quantitativos podem ser divididos em duas amplas categorias. A primeira delas é baseada em modelos de regressão. Allison (1997) introduziu um teste para trios pais-filhos usando os genótipos dos pais para construir controles familiares em modelos de regressão linear. Allison (1999) desenvolveu um teste para irmandades usando um modelo de regressão linear com efeitos de laços familiares diversos. Fulker e col. (1999) propuseram um método de componentes de variância para a análise combinada de ligação e associação em pares de irmãos. O método

desses autores compreende a modelagem das médias alélicas para testar associação, com a modelagem simultânea da estrutura de covariância de pares de irmãos para testar ligação. Há também controle sobre as associações espúrias, que ocorrem devido à estratificação populacional, pela separação do efeito principal de um loco entre e intra os membros da família. Abecasis e col. (2000a, 2000b) generalizaram esse método aplicando-o a famílias nucleares e extensas genealogias, desenvolvendo um programa chamado Teste de Desequilíbrio de Transmissão Quantitativo (QTDT - *Quantitative Transmission-Disequilibrium Test*) que é hoje amplamente utilizado. Kistner e Weinberg (2004, 2005) propuseram um modelo de regressão logística múltipla por meio da modelagem do genótipo dos filhos, condicionando-os ao carácter quantitativo e aos genótipos dos pais.

A segunda categoria de testes de associação quantitativos compara mais diretamente as transmissões aos filhos com valores altos da característica, ou traço, em questão (por exemplo, valores altos de IMC) com as transmissões aos filhos com valores baixos do traço (Rabinowitz, 1997; Lunetta e col., 2000; Monks & Kaplan, 2000; Rabinowitz & Laird, 2000). Laird e col. (2000) propuseram o teste estatístico que avalia a covariância entre as transmissões de genótipos e valores do traço, desenvolvendo o programa FBAT (*Familial Based Association Test*), que se tornou muito popular. Monks & Kaplan (2000) propuseram o PDT (*Pedigree Disequilibrium Test*) que permite ausência de pais e testa associação na presença de ligação. Lange e col. (2002) estenderam o FBAT para incorporar correlações familiares fenotípicas ao modelo de componentes de variância de Fulker e col. (1999).

O QTDT é particularmente atraente porque ele acomoda genealogias arbitrárias (de modelos diversos), com ou sem genótipos parentais e permite a análise simultânea de ligação e de associação. O desempenho do QTDT reside fortemente na premissa de normalidade dos caracteres quantitativos em investigação. A não-normalidade pode diminuir o poder estatístico. O FBAT e o PDT, ao contrário, são métodos válidos para caracteres quantitativos com distribuições arbitrárias.

1.5.2. Estudos de ligação em famílias

O conhecimento dos polimorfismos genéticos e o desenvolvimento de ferramentas moleculares poderosas e automatizadas tornaram possível explorar de forma rápida e eficiente o genoma de famílias com indivíduos afetados por obesidade comum. O objetivo é uma exploração, a qual chamamos de varredura genômica, de todos os cromossomos nas famílias de indivíduos obesos na intenção de identificar marcadores polimórficos cujos alelos são compartilhados por indivíduos obesos. Essa abordagem é feita sem pré-conhecimento sobre a função dos genes e permite a identificação, nas regiões cromossômicas ligadas à obesidade, de genes de predisposição, tanto os já descritos como aqueles ainda não conhecidos. Muitas vezes é difícil encontrar exatamente qual é o gene de predisposição à obesidade quando as regiões genômicas mapeadas têm milhares de pares de base.

Essas abordagens têm sido aplicadas em diferentes tipos de estudos no mundo todo: famílias com obesidade grave ocorrendo na vida adulta ou na infância, famílias selecionadas

da população geral, grupos étnicos particulares (índios Pima, mexicanos, afro-americanos e Amish), entre outros. Estudos dessa natureza identificaram diversas regiões cromossômicas ligadas à obesidade. Ao menos 7 genes localizados nos cromossomos 2, 5, 6, 10, 11, 19 e 20 mostraram ter relação com a obesidade comum (Rankinen e col., 2006). Porém, um número pequeno de regiões foram confirmadas em diferentes populações. Como exemplos, podem-se mencionar a região 2p21, que parece desempenhar um papel na variabilidade dos níveis circulantes de leptina nos franceses, mexicanos e afro-americanos; uma região no cromossomo 10 está ligada à obesidade em franceses, alemães e nos Amish, entre outros. O mapa global das regiões cromossômicas ligadas à obesidade é muito mais complexo quando se consideram todos os resultados produzidos. Nenhum cromossomo, exceto o cromossomo Y, deixa de ter regiões ligadas à obesidade. Além disso, mais de 200 regiões cromossômicas foram encontradas ligadas a diferentes fenótipos relacionados a obesidade, tais como: massa de gordura, distribuição corporal de gordura, ocorrência de síndrome metabólica, gasto energético em repouso, aquisição de energia e macronutrientes, variação no peso corporal, níveis circulantes de leptina e insulina, etc. A maioria dos estudos, entretanto, foram baseados no IMC, que é um fenótipo mais fácil de ser medido e mais fácil de ser comparado entre diferentes estudos (Clément., 2006).

É difícil listar todas as regiões cromossômicas já encontradas ligadas à obesidade, particularmente porque foi produzido um grande número de resultados não-significativos ou resultados que não puderam ser replicados. O grande desafio é, portanto, identificar os genes que explicam o aumento do compartilhamento dos alelos polimórficos nas regiões de ligação. A confirmação da relação dos genes com a patogênese é outro desafio. Embora vários genes candidatos interessantes tenham sido identificados nessas regiões, ainda resta muito a se fazer a fim de se estabelecer o real papel desses genes na etiopatogenicidade da obesidade.

I.6. Genes candidatos

A escolha de um gene candidato para o estudo da obesidade é baseada em diversos critérios que incluem o papel fisiológico da proteína codificada por ele no mecanismo da obesidade, sua localização cromossômica em região previamente ligada à obesidade em humanos ou modelos animais (regiões conhecidas por QTLs, *Quantitative Trait Loci*), as consequências fenotípicas de sua manipulação genética em camundongos modelo (*knockouts* e *transgênicos*) e, eventualmente, o estudo das características funcionais *in vitro* das mutações ou variações gênicas. Essas últimas podem incluir o padrão de expressão de um transcrito gênico em tecidos-chave para o controle de peso, ou ainda a sua expressão modificada em resposta ao ambiente. Porém, raramente, todos esses critérios em conjunto são levados em consideração.

Embora existam resultados acumulados de cerca de 15 anos de análises genéticas em populações obesas, a abordagem “gene candidato” muitas vezes oferece resultados ambíguos

no que diz respeito à obesidade comum. As razões para a falta de réplica da maioria dos resultados de associação e ligação realizados em diferentes populações são numerosas e classicamente incluem a falta de poder estatístico para detectar um efeito modesto, falta de controle sobre a taxa de erro tipo I, estratificação populacional e consideração de resultados marginalmente significativos como positivos. Outras razões podem ainda incluir fatores não-genéticos, como por exemplo, fatores ambientais, que podem diferir de população para população e que sabidamente influenciam o desenvolvimento da obesidade e fatores genéticos étnicos (Clement, 2006).

Um grande número de genes e polimorfismos já foram testados. Estes genes estão relacionados a diferentes funções tais como o controle da ingestão alimentar, do gasto de energia, do metabolismo da glicose e de lipídios e mais recentemente o controle de processos inflamatórios. O mapa genético da obesidade, publicado anualmente sumariza todos os genes e variantes estudados (Rankinen e col., 2006).

Os bancos de dados de DNA e de dados clínicos que agrupam os resultados desses estudos genéticos listam um número enorme de genes e regiões cromossômicas relacionados à obesidade. Um exemplo desse tipo de banco de dados é o *Obesity Gene Map Database* (<http://obesitygene.pbrc.edu/>). A Tabela III sumariza como as informações presentes no mapa genético da obesidade evoluíram em cerca de dez anos, mostrando como a comunidade científica se empenha para desvendar as bases genéticas dessa doença. Segundo de sua última atualização, ocorrida em outubro de 2005, já foram identificados 176 casos de obesidade causados por mutações em um único gene, em onze genes diferentes. Ainda há 50 locos relacionados a síndromes de herança mendeliana que têm a obesidade em seu fenótipo. Existem 244 genes, que quando mutados ou expressos em camundongos transgênicos resultam em fenótipos que afetam o peso corporal e o montante de gordura armazenada. O número de estudos que indicaram a existência de associação entre polimorfismos de DNA em genes específicos aumentou consideravelmente nos últimos dois anos. Até 2005 tínhamos 426 achados de associação em 127 genes candidatos. Em resumo, até o final de 2005, mais de 600 genes, marcadores e regiões cromossômicas foram associadas ou encontram-se ligadas ao fenótipo da obesidade (Rankinen e col., 2006). A lista completa com os 127 genes já associados à obesidade pode ser encontrada no endereço eletrônico do *Obesity Gene Map Database* (<http://obesitygene.pbrc.edu/>).

Foram selecionados para esse estudo alguns polimorfismos presentes em genes candidatos, por se tratarem de polimorfismos em regiões gênicas funcionais ou por já terem sido estudados em diferentes populações, com resultados controversos. Estudamos polimorfismos presentes nos genes *LEP* (A19G), *LEPR* (Gln223Arg), *ADRB2* (Arg16Gly), *PPARG* (Pro12Ala), *PLIN* (6209T>C), *RETN* (-420C>G) e *INSIG2* (rs7566605). Nas próximas páginas segue uma revisão sobre a literatura sobre esses genes.

Tabela III: Evolução dos achados sobre a genética da obesidade no período de 1994 a 2005. (Modificado de Rankinen e col., 2006).

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Mutações em um único gene				2	6	6	6	6	6	6/7	10	11
Animais <i>knockouts</i> e transgênicos									38	55	166	244
Doenças mendelianas com localização cromossômica	8	12	13	16	16	20	24	25	33	41	49	50
QTLs em animais	7	9	24	55	67	98	115	165	168	183	221	408
QTLs em humanos provenientes de varredura genômica				3	8	14	21	33	68	139	204	317
Genes candidatos com achados positivos de associação	9	10	13	21	29	40	48	58	71	90	113	127

I.7. Polimorfismo A19G do gene *LEP*

O gene *LEP* localiza-se no cromossomo 7, na região 7q31.3 e codifica a leptina, uma proteína de 16kD que exerce papel primordial na regulação do peso corporal por inibir a ingestão de alimentos e estimular o gasto energético. A leptina tem várias outras funções, incluindo a regulação da hematopoiese, da angiogênese, da cura de feridas, de respostas imunes e inflamatórias. O gene *LEP* é o homólogo humano do gene *ob*, encontrado mutado no camundongo com fenótipo obeso (*ob/ob*). Ele tem cerca de 20kb e é composto por três exons separados por dois introns (Isse e col., 1995).

Em 1998, Karvonen e col. estudaram o gene *LEP* à procura de variantes. Para isso, analisaram as regiões promotora e codificadora de 200 obesos finlandeses (IMC>27 Kg/m²). Uma substituição A144G no códon 48 e uma G328A no códon 110 foram encontradas em 2 indivíduos obesos, que possuíam baixos níveis de leptina circulante. Uma variante silenciosa rara (C538T) foi detectada 33 pares de base após o códon de parada e um polimorfismo comum (A19G) foi identificado no exon 1, não traduzido. Os autores não verificaram associação do polimorfismo A19G com obesidade, uma vez que as frequências alélicas foram similares no grupo dos indivíduos com peso normal e nos obesos finlandeses (Karvonen e col., 1998a). Após a descoberta do polimorfismo A19G, alguns estudos de associação dessa variante e de outros polimorfismos do gene *LEP*, com os fenótipos relacionados à obesidade

foram realizados com diferentes populações. A Tabela IV mostra o resumo dos estudos que apresentaram resultados de associação positivos e significativos.

I.8. Polimorfismo Gln223Arg do gene *LEPR*

A leptina, que é um hormônio produzido nos adipócitos e regula a massa de tecido adiposo por meio de efeitos no hipotálamo, age através de seu receptor LEPR, um receptor de um único domínio transmembrânico, pertencente à família de receptores citoquínicos. O gene que codifica o receptor da leptina, *LEPR*, localiza-se no cromossomo 1, na região 1p31.

Em 1997, Gotoda e col., investigando a região codificadora do gene *LEPR* de 22 obesos mórbidos ($35\text{Kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 60,9\text{Kg/m}^2$), identificaram cinco variantes frequentes, distribuídas ao longo da região codificadora, nos códons 109, 223, 345, 656 e 1019, uma mutação silenciosa rara no códon 986 e uma forma alternativa de *splicing* do transcrito. Nenhuma das cinco variantes comuns, incluindo as que resultam em troca de aminoácido, eram mutações de perda de função que causavam obesidade mórbida, pois homozigotos em relação a essas variantes foram encontrados entre indivíduos magros. A frequência dos alelos e genótipos em cada polimorfismo foi semelhante no grupo de indivíduos britânicos obesos e magros, resultado que fez os autores sugerirem que mutações no gene *LEPR* não seriam uma causa frequente de obesidade. Após a identificação desse e de outros polimorfismos no gene *LEPR*, foram realizados muitos estudos de associação dessas variantes aos fenótipos relacionados à obesidade. Os estudos que encontraram associações significativas estão resumidos na Tabela V.

I.9. Polimorfismo Arg16Gly do gene *ADRB2*

Os receptores β -adrenérgicos são alvos das catecolaminas endógenas, noradrenalina e adrenalina. Eles são expressos em diferentes tipos de células e exercem um papel primordial na regulação das funções cardíaca, pulmonar, vascular, endócrina e do sistema nervoso central. Três subtipos de receptores β -adrenérgicos já foram identificados farmacologicamente: β -1, β -2 e β -3 (Bylund e col., 1994). Os adrenoreceptores β -2 e β -3 estão envolvidos na estimulação da termogênese e na ativação da lipólise (Arner & Hoffstedt, 1999). Ambos tipos são receptores acoplados à proteína-G. As proteínas que se ligam a nucleotídeos guanina (proteínas-G) encontram-se na membrana das células e são transdutoras de sinal, conectando receptores efetores e então sinalizando cascatas de reações intracelulares. A variabilidade no gene que codifica o receptor adrenérgico β -2 (*ADRB2*) e os distúrbios na sua sinalização foram muito estudados com respeito à sua importância na susceptibilidade à obesidade (revisão em Leineweber e col., 2004).

Tabela IV: Estudos de associação de variantes presentes no gene *LEP* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
Finlândia	168	diminuição do peso corporal	D7S2519 D7S649	em indivíduos obesos	Oksanen e col., 1997
Japão	84	peso corporal	microsatélite próximo a 3' do gene <i>LEP</i>		Shintani e col., 1996
França	395	níveis de leptina	A19G	em indivíduos obesos	Hager e col., 1998
França	117	níveis de leptina em resposta à dieta	C ^{-2549a} C ^{-1887T}	em indivíduos obesos	Mammes e col., 1998
EUA	103	IMC, peso corporal	D7S1875		Butler e col., 1998
EUA	211	IMC	A19G	em mulheres	Li e col., 1999
França	233	níveis de leptina	C ^{-2549A}	em mulheres obesas	LeStunff e col., 2000
Suécia	39	secreção de leptina	A ^{-2548G}	em mulheres	Hoffstedt e col., 2002
China	128 casos e 38 controles	mudanças no IMC e na gordura subcutânea abdominal	-2548A/G	em indivíduos esquizofrênicos sob tratamento com drogas anti-psicóticas	Zhang e col, 2003
EUA	738	IMC	H1328084 H1328083 H1328082 H1328081 H1328080	em homens	Jiang e col., 2004
Espanha	73	mudanças no IMC durante 9 meses	-2548A/G	em indivíduos esquizofrênicos sob tratamento com drogas anti-psicóticas	Templeman e col., 2005
EUA	13.405	peso corporal, IMC, concentrações plasmáticas de leptina	A19G	em mulheres afro-americanas e caucasianas	Hart-Sailors e col., 2007

(fonte: <http://obesitygene.pbrcc.edu/>)

Tabela V: Estudos de associação de variantes presentes no gene *LEPR* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
EUA (índios Pima)	20	porcentagem de gordura corporal	Lys109Arg Gln223Arg		Thompson e col., 1997
Canadá	308	massa de gordura livre, massa de gordura, IMC, soma de pregas	Gln223Arg		Chagnon e col., 1999
Canadá (caucasianos)	502	IMC, massa de gordura	Lys109Arg Gln223Arg	em homens	Chagnon e col., 2000
Suécia	267	IMC, circunferência abdominal sagital	Lys109Arg Gln223Arg	em homens	Rosmond e col., 2000a
EUA	12 pares de gêmeos monozi-góticos	mudanças no metabolismo e composição corporal em resposta à super-alimentação	Gln223Arg	em homens	Ukkola e col., 2000b
Bélgica	62	gordura abdominal total, gordura abdominal subcutânea	Lys109Arg Gln223Arg Lys656Asn	mulheres com sobrepeso e obesas	Wauters e col., 2001
Grécia	118	IMC	Gln223Arg		Yiannakouris e col., 2001
França	566	IMC, massa de gordura, perda de peso	T + 70-->C Asp96Asp Ser343 Ser	em mulheres	Mammes e col., 2001
Inglaterra	220	níveis de leptina, IMC, massa de gordura	Gln223Arg	em mulheres com idade pós-menopausa	Quinton e col., 2001
Austrália	335	IMC, peso corporal, massa de gordura	Pro1019Pro	em mulheres	de Silva e col., 2001
Brasil	336	IMC	Gln223Arg		Mattevi e col., 2002
EUA (índios Pima)	268	gasto de energia em 24 horas, tamanho dos adipócitos subcutâneos abdominais	Gln223Arg		Stefan e col., 2002
EUA	405	massa de gordura, massa magra	Lys656Asn		Liu e col., 2004
EUA	600	IMC	Gln223Arg	em mulheres expostas à radiação na infância	Ross e col., 2004
México	103	porcentagem de gordura corporal	Gln223Arg	em adolescentes	Guizar-Mendoza e col., 2005
Finlândia	507	risco para diabetes tipo II, peso corporal	Gln223Arg Lys109Arg		Salopuro e col., 2005
Finlândia	770	mudança no IMC e circunferência da cintura durante três anos	inserção/deleção de pentanucleotídeo na região 3' não-traduzida		Zacharova e col., 2005
Espanha	909	IMC	Gln223Arg		Portolés e col., 2006
Brasil	200	IMC	Gln223Arg		Duarte e col., 2006

(fonte: <http://obesitygene.pbrc.edu/>)

Liggett e col. (1995) descreveram três polimorfismos no gene *ADRB2* que foram estudados em pacientes asmáticos: uma variante rara, Thr164Ile e duas variantes comuns, Arg16Gly e Gln27Glu. Além desses polimorfismos, outros 16 já foram descritos (revisão em Leineweber e col., 2004) embora a maioria dos estudos de associação com os fenótipos relacionados à obesidade tenham utilizado esses três polimorfismos. A Tabela VI mostra um resumo dos estudos que avaliaram a associação de fenótipos relativos à obesidade com polimorfismos no gene *ADRB2* em diversas populações e encontraram associações significativas.

I.10. Polimorfismo Pro12Ala do gene *PPARG*

Os Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissomo (PPARs) são membros da subfamília de receptores hormonais nucleares de fatores de transcrição. Existem três subtipos de PPARs: PPAR-alfa, PPAR-delta e PPAR-gama (Braissant e col., 1996). PPAR-gama (PPARG) exerce um papel importante na diferenciação dos adipócitos e na expressão gênica (Spiegelman, 1998). Os PPARs formam heterodímeros com Receptores Retinóides-X (RXRs) e esses heterodímeros regulam a transcrição de vários genes. Acredita-se que o receptor PPAR-gama (PPARG) esteja envolvido na diferenciação dos adipócitos e regule o metabolismo de lipídios e a sensibilidade à insulina (Latruffe e col., 1997). O uso diferencial de promotores e o *splicing* alternativo que ocorre no gene *PPARG* humano resultam em duas isoformas diferentes: PPARG-1 e PPARG-2 (Fajas e col., 1997; Zhu e col., 1995). A isoforma PPARG-1 difere da PPARG-2 por conter 28 aminoácidos adicionais em sua porção amino-terminal, codificados pelo exon B (Zhu e col., 1995). A isoforma PPARG-1 é expressa em diversos tecidos incluindo tecido adiposo, músculo esquelético, coração e fígado, enquanto que a isoforma PPARG-2 é quase que exclusivamente expressa no tecido adiposo (Braissant e col., 1996; Vidal-Puig e col., 1996). O receptor PPARG é ativado por ligantes naturais (ácidos graxos e prostanóides) e por ligantes sintéticos, tais como drogas anti-diabetes, as tiazolidinedionas (Elbrecht e col., 1996). Ao serem ativados, eles estimulam a diferenciação dos adipócitos e o aumento da sensibilidade à insulina *in vitro* (Berger e col., 1996a; Berger e col., 1996b; Sandouk e col., 1993). Em estudos de super-expressão realizados em cultura de fibroblastos foi mostrado que PPARG é o receptor predominante na regulação da adipogênese (Brun e col., 1996). Camundongos que possuem um dos alelos do gene *Pparg* inativos e que comem uma dieta com alta quantidade de gordura têm maior sensibilidade à insulina em comparação aos camundongos selvagens (Miles e col., 2000). Estudos com humanos mostraram que as tiazolidinedionas diminuem a resistência à insulina e diminuem a hipertrigliceridemia por meio de sua interação com os receptores PPARG (Iwamoto e col., 1996; Antonucci e col., 1997).

Tabela VI: Estudos de associação de variantes presentes no gene *ADRB2* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
Suécia	140	IMC, massa de gordura, volume de gordura nas células	Gln27Glu	em mulheres	Large e col., 1997
Japão	508	IMC	Arg16Gly Gln27Glu	em mulheres	Ishiyama-Shigemoto e col., 1999
Japão	277	IMC	Gln27Glu	em homens	Mori e col., 1999
Japão	574	IMC	-47T>C -20T>C		Yamada e col., 1999
França	826	IMC, obesidade, RCQ, circunferência da cintura e do quadril	Arg16Gly Gln27Glu	em homens	Meirhaeghe e col., 2000b
Canadá	224	IMC	Arg16Gly Gln27Glu	em homens	Ukkola e col., 2000a
Suécia	180	IMC	Arg16Gly Gln27Glu	em homens	Ehrenborg e col., 2000
Suécia	284	IMC, RCQ, circunferência da cintura, níveis de testosterona, leptina, insulina, triglicérides, colesterol, pressão arterial	Arg16Gly Gln27Glu	em homens	Rosmond e col., 2000b
Suécia	236	lipólise	Thr164Ile Arg16Gly Gln27Glu		Hoffstedt e col., 2001
EUA (caucasóides e afro-americanos)	494	aumento do IMC, pregas subescapular e tricipital	Arg16Gly	em homens	Ellsworth e col., 2002
Alemanha	286	aumento de peso	Arg16Gly Gln27Glu		van Rossum e col., 2002
EUA	24	níveis de leptina, aumento de peso, soma das pregas	Gln27Glu		Ukkola e col., 2001
Inglaterra	366	IMC	Arg16Gly	em mulheres	Meirhaeghe e col., 2001
EUA	63	IMC, massa gorda	Gln27Glu	em mulheres com idade pós-menopausa	Moore e col., 2001a
Brasil	1576	IMC	Arg16Gly Gln27Glu		Pereira e col., 2003
Espanha	239	RCQ	Gln27Glu	em homens	Corbalan e col., 2002
Canadá	247	mudanças no IMC, porcentagem de gordura, massa gorda, soma das pregas	Arg16Gly Gln27Glu		Garenc e col., 2003
Brasil (caucasóides)	335	IMC, circunferência da cintura	Arg16Gly	em homens	Mattevi e col., 2006

fonte: (<http://obesitygene.pbrc.edu/>)

Somando-se todos esses dados, sugeriu-se que o gene *PPARG* é um candidato com potencial para ser um gene de predisposição à síndrome de resistência à insulina, que inclui o tipo central de obesidade, altos níveis de insulina em jejum, altos níveis totais de triglicérides e baixos níveis plasmáticos de HDL-colesterol e lipoproteína de alta densidade. A análise da sequência do gene *PPARG* identificou algumas variações importantes que deram pistas a respeito da função desse gene no metabolismo dos mamíferos e sua relação com doenças crônicas. Quatro substituições de aminoácidos dentro do gene *PPARG* humano já foram descritas. Ristow e col. (1998) identificaram a mutação não-sinônima, Pro115Gln, no gene *PPARG*, uma mutação rara, de ganho de função, em quatro pacientes com obesidade mórbida. Em 1999, Barroso e col. identificaram as mutações Val290Met e Pro467Leu, que causam perda de função, em três indivíduos com grave resistência à insulina, mas não obesos. Em 1997, Yen e col. encontraram duas substituições de base, consideradas polimorfismos. A primeira delas, uma mutação sinônima, corresponde à troca de uma citosina por uma timina no nucleotídeo 1431 ($CAC^{His} \rightarrow CAT^{His}$). A segunda, que foi encontrada em diversas populações, é uma mutação não-sinônima no códon 12 da sequência de *PPARG-2* ($CCG^{Pro} \rightarrow GCG^{Ala}$), que corresponde à troca de uma citosina por uma guanina no nucleotídeo 34 o que leva à troca do aminoácido prolina por alanina na proteína. Uma vez que o tecido adiposo é o alvo mais importante de expressão da isoforma *PPARG-2* e parece existir diferença na sensibilidade à insulina quando uma ou outra isoforma atua (*PPARG-1* e *PPARG-2*), os autores propuseram que essa substituição de aminoácido não-conservativa deveria ter consequências importantes em relação à predisposição à obesidade, à resistência à insulina e ao diabetes tipo II (Yen e col., 1997).

Desde a descoberta da possível importância do gene *PPARG* na diferenciação dos adipócitos, muitos estudos de associação dos polimorfismos presentes nesse gene, incluindo o Pro12Ala, a fenótipos relacionados à obesidade e ao diabetes foram realizados em diferentes populações ao redor do mundo. A Tabela VII resume os estudos que obtiveram resultados de associação significativos.

I.11. Polimorfismo 6209T>C do gene *PLIN*

A perilipina é uma fosfoproteína que reveste as gotas de lipídios intracelulares presentes nos adipócitos (Greenberg e col., 1991; Greenberg e col., 1993; Londos e col., 1995). Recentes estudos de cultura celular e modelos animais têm mostrado que a perilipina é essencial para a deposição e mobilização de triacilgliceróis do tecido adiposo (Tansey e col., 2001; Tansey e col., 2003; Mottagui-Tabar e col., 2003).

O gene *PLIN* humano localiza-se em 15q26.1 (Nishiu e col., 1998), vizinho a locos de susceptibilidade à obesidade, diabetes e hipertrigliceridemia (Mori e col., 2002; Duggirala e col., 2000), previamente descritos. Por meio de *splicing* alternativo o gene *PLIN* produz quatro diferentes produtos, perilipina A, B, C e D (Lu e col., 2001).

Tabela VII: Estudos de associação de variantes presentes no gene *PPARG* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
França (obesos)	820	níveis de leptina	C161T	em obesos	Meirhaeghe e col., 1998
Finlândia	333	IMC	Pro12Ala	em indivíduos de meia-idade e idosos	Deeb e col., 1998
Alemanha (homens obesos e magros)	1621	mudanças no IMC	Pro12Ala	em homens	Ek e col., 1999
Alemanha	121	IMC	Pro115Gln		Ristow e col., 1998
Finlândia	141	IMC, peso corporal, massa gorda, circunf. da cintura, circunf. do quadril, massa magra	Pro12Ala CAC478CAT	em mulheres	Valve e col., 1999
Itália	375	obesidade grave com início precoce	Pro12Ala		Vaccaro e col., 2000
EUA (mexicanos)	921	níveis de leptina, IMC, circunf. da cintura	Pro12Ala		Cole e col., 2000
França	838	IMC, peso corporal, altura, circunf. da cintura	Pro12Ala		Meirhaeghe e col., 2000a
EUA	70	aumento de peso após perda	Pro12Ala	em mulheres com idade pós- menopausa	Nicklas e col., 2001
EUA	619	IMC	Pro12Ala	em indivíduos familiares de diabéticos	Hasstedt e col., 2001
Finlândia	119	ganho de peso em 10 anos	Pro12Ala		Lindi e col., 2001
Finlândia	225	perda de peso em 3 anos	Pro12Ala	indivíduos com pouca tolerância à glicose	Lindi e col., 2002
Espanha	464	IMC	Pro12Ala		Gonzalez-Sanchez e col., 2002
Finlândia	973	IMC	Pro12Ala	em indivíduos idosos	Deeb e col., 1998
Suécia	268	IMC	Pro12Ala	em homens	Rosmond e col., 2003
Escócia	422	IMC	Pro12Ala C1431T		Doney e col., 2002
Canadá	228	IMC	Pro12Ala Pro115Gln	em obesos	Koumanis e col., 2002
Canadá	720	IMC, massa gorda, circunferência da cintura, gordura abdominal visceral, gordura abdominal subcutânea	Pro12Ala		Robitaille e col., 2003

Tabela VII: Continuação

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
EUA (índios Pima)	183	oxidação lipídica e balanço lipídico em 24hs	Pro12Ala		Muller e col., 2003
EUA (afro- americanos)	451	IMC, circunferência da cintura, RCQ	Pro12Ala	em indivíduos com sobrepeso	Kao e col., 2003
Itália	414	IMC	Pro12Ala	em homens	Barbieri e col., 2004
Nova Zelândia	41	IMC, massa gorda	Pro12Ala	gêmeos em idade pré-puberdade	Jefferies e col., 2004
Itália	100	IMC	Pro12Ala	mulheres com síndrome do ovário policístico	Orio e col., 2003
Finlândia	311	ganho de peso desde o nascimento até a idade adulta	Pro12Ala		Pihlajamaki e col., 2004
Singapura (chineses, malásios, indianos)	3080	IMC	Pro12Ala C1431T		Tai e col., 2004
Coreia	1051	IMC, RCQ, massa de gordura, porcentagem de gordura corporal	Pro12Ala	em mulheres com sobrepeso	Kim e col., 2004
Japão	140	IMC	C/T no exon 6	em diabéticos	Maeda e col., 2004
Indonésia (javaneses)	337 diabéticos 203 normais	IMC	Pro12Ala		Danawati e col., 2005
EUA (caucasóides)	1954	variação do IMC e da circunferência da cintura durante 15 anos	Pro12Ala		Fornage e col., 2005
EUA (afro- descendentes)	1844	variação do IMC durante 15 anos	Pro12Ala		Fornage e col., 2005
Alemanha	29	perda de peso durante treinamento aeróbico	Pro12Ala	em filhos saudáveis de pacientes diabéticos	Ostergard e col., 2005

fonte: (<http://obesitygene.pbrc.edu/>)

Perilipina A é a isoforma mais comum no tecido adiposo (Greenberg e col., 1993; Mottagui-Tabar e col., 2003; Wang e col., 2003). A perilipina é um alvo para a proteína quinase-A (PKA). Quando não-fosforilada, supõe-se que a perilipina aja como uma barreira para a lipase hormônio-sensível (HSL), indiretamente impedindo a lipólise dos triacilgliceróis nas gotículas de gordura nos adipócitos (Tansey e col., 2001; Tansey e col., 2003; Martinez-Botas e col., 2000; Brasaemle e col., 2000; Souza e col., 2002; Souza e col., 1998, Mottagui-Tabar e

col., 2003). Entretanto, após sua fosforilação, a perilipina pode facilitar a ação da HSL, mediando a lipólise nas gotas de gordura nos adipócitos (Tansey e col., 2003; Souza e col., 2002; Sztalryd e col., 2003; Zhang e col., 2003). A perilipina A age aumentando a reserva intracelular de triacilgliceróis por meio da diminuição da hidrólise dessas moléculas e ainda tem um papel adicional, que é controlar a liberação de triacilgliceróis, quando necessário. Defeitos na regulação desse processo devem contribuir para a obesidade e para alterações no metabolismo de lipídios.

Estudos funcionais em cultura de células do camundongo *Plin*^{-/-} mostraram aumento da lipólise basal. Além disso, a ausência da perilipina resulta em fraqueza, resistência à obesidade induzida por dieta e reversão da obesidade em camundongos obesos (*lepr db/db*) (Tansey e col., 2001; Martinez-Botas e col., 2000). Esses estudos sugerem que o gene *PLIN* também deve ter papel na etiologia da obesidade em humanos.

Foi sugerido que variações na sequência do gene *PLIN* poderiam estar associadas à variabilidade em medidas antropométricas e concentração de lipídios nos plasma, ambos envolvidos com risco de síndrome metabólica. Com essa idéia, Qi e col., em 2004, estudaram indivíduos caucasóides espanhóis à procura de variantes no gene *PLIN* e evidências de associação dessas variantes com fenótipos relacionados à obesidade. Os autores encontram diversos polimorfismos (*PLIN1*: 6209T>C; *PLIN4*: 11482G>A; *PLIN5*: 13041A>G e *PLIN6*: 14995A>T) e verificaram que, em mulheres, os polimorfismos *PLIN1* e *PLIN4* estavam em desequilíbrio de ligação e significativamente associados com um menor IMC. As portadoras do alelo 2 (6209C) do polimorfismo *PLIN1* pesavam significativamente menos que as homozigotas em relação ao alelo selvagem 1 (6209T). O mesmo foi encontrado para as portadoras do alelo 11482A do polimorfismo *PLIN4*. Além disso, a variante *PLIN4* foi associada à razão cintura/quadril, taxa de glicose plasmática e concentração de triacilglicerol significativamente menor. Porém, nenhuma dessas associações estatisticamente significativas foi encontrada entre os homens (Qi e col., 2004a). Como a descoberta do possível papel da perilipina na etiologia da obesidade é recente, existem ainda poucos estudos de associação de polimorfismos no gene *PLIN* a fenótipos relacionados a obesidade. A Tabela VIII mostra o resumo desses estudos.

I.12. Polimorfismo -420C>G do gene *RETN*

O gene *RETN* está localizado no cromossomo 19, na região 19p13.2, é composto por 4 exons e aproximadamente 1750pb. Ele produz uma proteína, chamada resistina, de 108 aminoácidos e 12,5 kDa. A resistina humana é composta por um peptídeo sinal hidrofóbico, que é clivado antes de sua secreção. A resistina é produzida por adipócitos e circula na corrente sanguínea humana como uma proteína dimérica constituída por duas cadeias polipeptídicas de 92 aminoácidos ligadas por pontes dissulfeto no resíduo Cys-26 (Aruna e col., 2003).

Tabela VIII: Estudos de associação de variantes presentes no gene *PLIN* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
Suécia	117	lipólise nos adipócitos	rs891460 A/G		Mottagui-Tabar e col., 2003
Espanha	1538	IMC	6209T>C 11482G>A	em mulheres	Qi e col., 2004a
EUA	734	porcentagem de gordura corporal, circunferência da cintura	13041A>G 14995A>T	em mulheres	Qi e col., 2004b
EUA	150	peso corporal, resistência à perda de peso em resposta à dieta	11482G>A	em obesos	Corella e col., 2005
EUA (grupos étnicos de Singapura: malásios, indianos e chineses)	4.131	IMC	6209C>T 10171A>T 11482G>A 13041A>G 14995A>T		Qi e col., 2005
Coréia	177	ácidos-graxos livres circulantes, distribuição de gordura abdominal em resposta à perda de peso	10076C>G 10171A>T 11482G>A 14995A>T	em obesos	Jang e col., 2006

fonte: (<http://obesitygene.pbrc.edu/>)

Holcomb e col. (2000) foram os primeiros a descrever em camundongos a família de genes a qual a resistina pertence e sua distribuição tecido-específica. Eles identificaram uma proteína super-expressa no pulmão dos camundongos asmáticos. Essa proteína, que foi chamada de FIZZ1 (encontrada na zona inflamatória 1), é também conhecida por molécula semelhante a resistina α (RELM α). Uma das outras duas moléculas homólogas, FIZZ2, também chamada de RELM β , foi localizada no epitélio proliferativo, na base da cripta, no trato intersticial. Posteriormente, Steppan e col. (2001a) evidenciaram que FIZZ2/RELM β também estava presente no epitélio pulmonar de divisão rápida e encontrava-se em maior quantidade em tumores intestinais quando comparados com o epitélio controle. A molécula RELM β também é produzida no tecido adiposo. A terceira molécula homóloga, FIZZ3, é conhecida como resistina e é idêntica ao homólogo secretado pelos adipócitos humanos e de ratos (Rajala e col. 2002).

Subseqüentemente, Steppan e col. (2001b) mostraram que os níveis de resistina estavam aumentados em camundongos com diabetes tipo II, sugerindo, portanto, que essa proteína estaria potencialmente ligando a obesidade à resistência à insulina. Esse grupo mostrou que a administração de resistina recombinante a camundongos reduzia a tomada de

glicose pelas células e a ação da insulina. Por outro lado, a neutralização da resistina com anticorpos anti-resistina aumentava a ação da insulina.

Sabe-se muito pouco a respeito da potencial função da resistina ou de seus homólogos (Flier, 2001). Drogas tiazolidinedionas reduzem a resistência à insulina e são usadas no tratamento do diabetes tipo II. Essas drogas reprimem a produção de resistina pelos adipócitos e seu efeito anti-diabético pode, pelo menos em parte, estar relacionado a esse mecanismo. Estudos demonstraram que os diferentes tipos de obesidade - a obesidade induzida por dieta rica em gordura, a causada por mutação do gene da leptina (camundongos *ob/ob*) ou ainda a causada por mutação no gene do receptor da leptina (camundongos *db/db*) - estão associadas com concentrações aumentadas de resistina circulante. Em camundongos, a resistina provoca o aumento das concentrações de glicose sanguínea e de insulina e prejudica a resposta hipoglicêmica à infusão de insulina. Além disso, anticorpos anti-resistina diminuem a glicose sangüínea e aumentam a sensibilidade à insulina em camundongos obesos (Ukkola, 2002). Em cultura de adipócitos 3T3-L1 a resistina inibe a tomada de glicose pelas células quando estas são estimuladas por insulina. Por outro lado, esse efeito é reprimido por anticorpos anti-resistina. Esses dados em conjunto sugerem que a resistina induz a resistência à insulina e que a hiperresistinemia contribui para a diminuição da sensibilidade à insulina em camundongos obesos (Shuldiner e col., 2001). O papel supressor das tiazolidinedionas na secreção de resistina, que foi evidenciado em vários estudos, pode contribuir para os efeitos sobre a sensibilidade à insulina dessa classe de drogas. Entretanto, dados de outros estudos não confirmam esses resultados, tendo sido observados níveis reduzidos de RNAm de resistina no tecido adiposo de camundongos modelo obesos (Way e col., 2001; Moore e col., 2001; Le Lay e col., 2001).

Dada a homologia incompleta entre a resistina de camundongos e dos humanos e a ausência nesses últimos de uma das três isoformas da resistina presente em murinos, acredita-se que a resistina em humanos deva ter um papel fisiológico diferente daquele encontrado em camundongos. Estudos sobre a variação genética do gene da resistina, incluindo SNPs, são muito controvertidos em relação ao papel da resistina na obesidade e na sensibilidade à insulina. Além disso, a expressão do RNAm de resistina é muito baixa em adipócitos humanos isolados, não apresentando uma correlação consistente com a resistência à insulina ou a obesidade (Hotamisligil, 2003; Savage e col., 2001). Assim, o papel da resistina e dos outros membros da família FIZZ/RELM em humanos ainda precisa ser estabelecido. Essas proteínas devem estar envolvidas na regulação da proliferação e diferenciação celular. Dada a produção de FIZZ1/RELM α em regiões inflamatórias e de resistina em células inflamatórias, outra possibilidade é seu envolvimento em reações inflamatórias crônicas associadas à obesidade (Gomez-Ambrosi & Fruhbeck, 2001).

Ainda sobre o papel da resistina na obesidade e na resistência à insulina em humanos, estudos mostraram que existe mais resistina no soro de indivíduos obesos do que no de indivíduos magros, com correlação positiva entre a resistina e o IMC. O IMC é um preditor significativo da resistência à insulina, mas a resistina ajustada pelo IMC não é. Esses dados

demonstram que a proteína resistina está presente no tecido adiposo e no sangue humanos e que existe significativamente mais resistina no soro de indivíduos obesos. Entretanto, o nível de resistina no soro não permite prever a resistência à insulina em humanos (Youn e col., 2004; Rea & Donnelly, 2004)

Devido ao possível papel da resistina como um fator de ligação entre os fenótipos de obesidade e diabetes do tipo II, muitos estudos procuraram por variações na sequência do gene *RETN*, tentando associá-las aos fenótipos relacionados a essas duas doenças. Em 2002, Engert e col. seqüenciaram o gene *RETN* de 45 indivíduos, representando uma amostra de diabéticos, obesos e indivíduos controle. Os autores encontraram nove variações, embora nenhuma presente na região codificadora do gene: uma substituição na região 3' não traduzida (c.62*G>A), dois SPNs no intron 2 (IVS2+39C>T e IVS2 + 181G>A), dois SNPs no intron 3 (IVS3+30C> e IVS3-16C>G) e quatro SNPs na região 5' (g.-537A>C, g.-420C>G, g.-638G>A e g.-358G>A). A posterior investigação da associação desses SNPs com os fenótipos de diabetes tipo II e obesidade revelou que as duas variantes na região 5' não-traduzida (g.-537A>C e g.-420C>G) estavam em desequilíbrio de ligação e associadas ao aumento do IMC.

Muitos estudos de associação dos fenótipos de obesidade e diabetes tipo II foram realizados com diferentes populações. A Tabela IX resume alguns estudos que encontraram associações positivas entre polimorfismos presentes no gene *RETN* e fenótipos relacionados à obesidade.

I.13. Polimorfismo rs7566605 do gene *INSIG2*

O gene *INSIG2* está localizado no cromossomo 2, em 2q21.2. Ele produz uma proteína de 225 aminoácidos, composta por 6 domínios transmembrânicos (Yabe e col., 2002). O movimento de entrada e saída de proteínas que se ligam a elementos regulatórios dos esteróides (SREBP - *sterol regulatory element-binding proteins*) do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi é considerado o evento mais importante na homeostase dos lipídios nas células animais. As proteínas SREBPs ativam genes que codificam enzimas necessárias à síntese de colesterol, ácidos graxos, triglicérides e fosfolipídios. Na presença de esteróides, o gene *INSIG2* (insulin-induced gene 2) indiretamente inibe a síntese de lipídeos por meio do bloqueio da ativação proteolítica de SREBPs por SCAP (*sterol cleavage-activating protein*), fazendo com que as SREBPs permaneçam no retículo endoplasmático (Yabe e col., 2002).

Yabe e col. (2003) mostraram que a isoforma específica do fígado, Insig2a, era expressa em camundongos em jejum e que essa expressão era regulada negativamente pela insulina. A expressão de RNAm de Insig2 aumentava quando os camundongos permaneciam em jejum e sua expressão diminuía quando eles eram realimentados. Em ratos, a expressão do transcrito também aumentava após a indução de diabetes por estreptozotocina e diminuía quando se administrava insulina. Yabe e col. (2003) postularam a hipótese de que a diminuição

da expressão de *Insig2*, mediada pela insulina, permite o processamento de *Srebp1c*, deixando que a insulina estimule a síntese de ácidos graxos.

Para se determinar se as ações anti-lipogênicas da proteína *Insig2* demonstradas em cultura de pré-adipócitos também ocorriam *in vivo*, Takaishi e col. (2004) infectaram ratos modelos diabéticos e gordos (ratos Zucker *fa/fa*) com adenovírus recombinante contendo cDNA de *Insig2*. Observou-se que, nesses camundongos, a superexpressão de *Insig2* no fígado provocou diminuição dos níveis plasmáticos de triglicérides, o que comprovou *in vivo* a ação anti-lipogênica do produto desse gene.

Recentemente, Herbert e col. (2006) realizaram um estudo em que foram genotipados 86.604 SNPs distribuídos por todo o genoma. Apenas um SNP, rs7566605, situado a 10kb do gene *INSIG2* mostrou uma forte evidência de associação com o IMC em múltiplas amostras. O genótipo CC mostrou-se associado com obesidade em três diferentes amostras baseadas em famílias e em três amostras de indivíduos não aparentados, compreendendo indivíduos americanos com origem no leste-europeu, afro-americanos e crianças da população geral. A metanálise de todas as amostras de estudos caso-controle mostrou que o genótipo CC estava significativamente associado com obesidade sob o modelo recessivo, com *Odds Ratio* de 1,22 ($p=0,008$). Os indivíduos homozigotos com o alelo C (aproximadamente 10% da população) apresentavam IMC aproximadamente 1Kg/m^2 maior que os portadores do alelo G. O resultado obtido tanto das amostras de ancestralidade leste-européia como de afro-americanos sugeriram que o alelo de risco antecede a migração para fora da África (*Out of Africa*), ou seja, se originou há mais de 100.000 anos, antes dos homens modernos deixarem a África.

Após a publicação desse estudo, diversos grupos tentaram reproduzir os achados de Herbert e col (2006) utilizando outras populações. A Tabela X resume os estudos realizados até o momento que buscaram associar o polimorfismo rs7566605, localizado próximo ao gene *INSIG2*, à obesidade.

Tabela IX: Estudos de associação de variantes presentes no gene *RETN* e fenótipos relacionados à obesidade realizados em diferentes populações.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
Canadá	411	IMC, obesidade	-537A>C 420C>G		Engert e col., 2002
Finlândia	777	peso, circunferência da cintura, IMC	-420C>G, +156C>T, +298G>A, +1084G		Conneely e col., 2004
Brasil (descendentes de europeus)	814	IMC, circunferência da cintura	-420 C>G	em mulheres	Mattevi e col., 2004
Canadá	725	fenótipos relacionados ao acúmulo de gordura e metabolismo da glicose	-420 C>G	em homens	Bouchard e col., 2004

Tabela IX: Continuação.

País (população)	N	Fenótipos associados	Polimorfismos associados aos fenótipos	Particularidades da associação encontrada	Referência
Finlândia	12	mudanças na gordura abdominal visceral induzida por superalimentação	IVS2+181G>A, IVS2+39C>T	em 12 pares de gêmeos monozigóticos	Ukkola e col., 2004
Grécia	320	IMC		em mulheres com síndrome do ovário policístico	Xita e col., 2004

fonte: (<http://obesitygene.pbrc.edu/>)

Tabela X: Estudos que analisaram a associação do polimorfismo rs7599906 próximo ao gene *INSIG2* a fenótipos relacionados à obesidade.

País (população)	Resultado	Fenótipos testados	Tipo de estudo	Particularidades da associação encontrada	Referência
EUA (caucasianos de origem no leste europeu e afro-americanos)	associação	IMC	baseado em famílias; populacional		Herbert e col., 2006
Alemanha	associação	IMC	populacional	em indivíduos com sobrepeso	Roskopf e col., 2006
Inglaterra	ausência de associação	IMC, RCQ, circunferência da cintura e do quadril, níveis plasmáticos de leptina	baseado em famílias		Hall e col., 2006
Inglaterra	ausência de associação e tendência oposta	IMC	populacional	Portadores do alelo G com maior IMC	Loss e col., 2006
França	ausência de associação	IMC	baseado em famílias; populacional; caso-controle		Dina e col., 2006
Indivíduos de oito diferentes populações	associação	IMC	baseado em famílias; populacional; caso-controle		Lyon e col., 2007
Itália	ausência de associação	IMC	baseado em famílias		Ciullo e col., 2007
Indivíduos caucásios, afro-caribenhos e indianos)	ausência de associação	níveis de triglicérides, IMC	populacional	Homens diabéticos e saudáveis	Smith e col., 2007
Índia	ausência de associação	IMC	populacional caso-controle	portadores do alelo CC com menor IMC	Kumar e col., 2007

I.14. O modelo dos remanescentes de quilombo e sua contribuição ao estudo da obesidade

Os remanescentes de quilombos caracterizam-se como populações de ancestralidade majoritariamente africana e que vivem atualmente em áreas outrora ocupadas por escravos negros fugidos e/ou alforriados. Historicamente, quilombos eram “comunidades formada pelos negros escravos, que fugiram do trabalho forçado e resistiram à recaptura por parte das forças escravocratas” (Carvalho e col., 1995). O conceito de remanescente de quilombo aceito atualmente refere-se a “toda comunidade negra rural que agrupe descendentes de escravos vivendo da cultura de subsistência e onde as manifestações culturais têm forte vínculo com o passado” (Oliveira Jr e col., 2000), incluindo não somente negros fugidos, mas também os libertos ou abandonados por seus senhores.

O Vale do Ribeira, ao sul do estado de São Paulo, é uma região que agrupa diversas populações remanescentes de quilombo (Figura 7). O Vale do Ribeira ocupa cerca de 10% do território paulista, abrigando 10 municípios: Eldorado, Jacupiranga, Pariquera-Açu, Registro, Sete Barras, Iguape, Cananéia, Iporanga, Apiaí e Ribeira. O relevo é predominantemente montanhoso, o clima é quente e úmido e seu território abrange grandes extensões de Mata Atlântica

De acordo com informações da Fundação Palmares e do Instituto Sócio-Ambiental, podem existir até 52 povoados remanescentes de quilombos no Vale do Ribeira. Foram identificadas até o momento nessa região 25 comunidades: Ivaporunduva, Maria Rosa, Pedro Cubas, Pilões, São Pedro, Cafundó, Caçandoca, Jaó, Sapatu, Nhunguara, André Lopes, Galvão, Mandira, Praia Grande, Camburi, Rio da Claudia, Bombas, João Surrá, Carmo, Biguazinho, Abobral, Cangume, Castelhanos, Morro Seco e Poças. Dessas, 14 já foram oficialmente reconhecidas ou estão em fase de reconhecimento como remanescentes de quilombos pelo ITESP (Instituto de Terras do Estado de São Paulo): Ivaporunduva, Maria Rosa, Pedro Cubas, Pilões, São Pedro, Cafundó, Caçandoca, Jaó, Sapatu, Nhunguara, André Lopes, Galvão, Mandira e Abobral.

A região do Vale do Ribeira foi alvo da exploração mineradora no século XVII. Na época muitos escravos foram levados à região para trabalharem nas minas de ouro e prata. Com o fim do ciclo de mineração o custo de manutenção dos escravos tornou-se elevado levando muitos senhores abandonarem seus escravos, que juntamente com outros fugidos fundaram populações agrícolas de subsistência. Esses povoados persistem até hoje e são os chamados remanescentes de quilombo.

As populações que foram alvo de nossos estudos vivem, em sua maioria, às margens do rio Ribeira do Iguape entre os municípios de Eldorado e Iporanga (Figura 8). São elas: Abobral (margem esquerda), André Lopes, Ivaporunduva, Galvão, Maria Rosa, Nhunguara, Pedro Cubas, Pilões, São Pedro e Sapatu. Atualmente, essas populações sobrevivem às margens dos últimos remanescentes de Mata Atlântica da Região Sudeste do Brasil. Seu modo de vida, tradicionalmente rural, encontra-se em transformação, pois há restrições ambientais à

sua agricultura de subsistência, à caça e à manutenção de certos animais em virtude da sobreposição das terras de quilombo com as de parques estaduais e áreas de proteção ambiental. Podemos afirmar que os remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira são populações que vivem a transição epidemiológica, sendo afetados simultaneamente por doenças resultantes da sua falta de acesso a serviços básicos de saneamento e saúde (como por exemplo, as doenças parasitárias) e por doenças freqüentes do mundo ocidental e moderno, como a hipertensão e a obesidade.

Os remanescentes de quilombos são modelos interessantes para o estudo das doenças de herança multifatorial, tais como a obesidade, quando comparados aos estudos realizados com populações de hospitais de grandes centros, que muitas vezes são heterogêneas do ponto de vista genético e sócio-ambiental. Do ponto de vista genético, é conhecido que os estudos de caso-controle têm seus resultados freqüentemente contaminados e questionados por diferenças de freqüências alélicas que não decorrem realmente do fenótipo em estudo, mas sim de diferenças na composição étnica das populações que constituem os grupos caso e controle. Esse problema pode ocasionar associações espúrias devido à estratificação populacional. Os remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira são populações miscigenadas (Cotrim e col, 2004). Porém, dados obtidos sobre diversos conjuntos de marcadores indicam que os componentes genéticos dessa mistura e suas proporções não diferem entre essas populações geograficamente muito próximas. De acordo com o estudo de Tang e col (2005), de um modo geral, populações geneticamente miscigenadas podem ser objeto de estudos caso-controle, sem artefatos significativos, desde que os indivíduos tenham a mesma origem geográfica, o que é o caso dos quilombos.

Diante da grande contribuição africana na formação das populações brasileiras, consideramos de grande importância o estudo das bases genéticas relacionadas à obesidade entre afro-descendentes, principalmente nas populações remanescentes de quilombos. Essas populações são parcialmente isoladas e mais homogêneas do ponto de vista da sua composição étnica e do seu modo de vida do que as populações das cidades. Além disso, por serem pequenas, prestam-se perfeitamente a certos estudos genealógicos que são praticamente impossíveis de serem realizados nas grandes cidades. Pelo que temos conhecimento, este é o primeiro estudo sobre associação de variantes gênicas à obesidade realizado com populações rurais e afro-descendentes.

Figura 7: Mapas dos estados de São Paulo e Paraná. Em verde, localização geográfica do Vale do Ribeira. O quadrado azul corresponde à área apresentada na Figura 8, onde se encontram as comunidades remanescentes de quilombos. Fonte: ISA – Instituto Socioambiental.

Figura 8: Localização das comunidades remanescentes de quilombo estudadas em nossa pesquisa. AB=Abobral Margem Esquerda. AN=André Lopes. EL=Eldorado. GA=Galvão. IP=Iporanga. IV=Ivaporunduva. MR=Maria Rosa. NH=Nhunguara. PC=Pedro Cubas. PS=Pilões. SP=São Pedro. TU=Sapatu.

II. Objetivos

O objetivo desse estudo foi investigar a associação entre polimorfismos presentes nos genes *LEP*, *LEPR*, *ADRB2*, *PPARG*, *PLIN*, *RETN* e *INSIG2* e caracteres relacionados à obesidade em populações afro-descendentes brasileiras localizadas na região do Vale do Ribeira, SP.

Para atingir esse objetivo foram selecionados os polimorfismos *LEP* A19G, *LEPR* Gln223Arg, *ARDB2* Arg16Gly, *PPARG* Pro12Ala, *PLIN* 6209T>C, *RETN* -420C>G e *INSIG2* rs7566605.

Além do estudo dos genes selecionados, visamos identificar também os principais fatores ambientais que influenciam o acúmulo de gordura corporal nessas populações.

III. Materiais e Métodos

III.1. Amostras

Este projeto de pesquisa iniciou como parte de um projeto maior, intitulado “Variabilidade molecular em populações brasileiras: um estudo do gene da síndrome do cromossomo X Frágil” (Processo FAPESP 99/11698-0), conduzido entre 2000 e 2003, e que continuou até o presente sob financiamento do CEPID (Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão, FAPESP) – Centro de Estudos do Genoma Humano. Esse projeto teve como objetivo geral estudar sob o ponto de vista genético e molecular os remanescentes de quilombo situados no Vale do Ribeira (SP), nas imediações dos municípios de Eldorado e Iporanga.

As dez populações que fizeram parte de nosso estudo são: Abobral (margem esquerda), André Lopes, Galvão, Ivaporunduva, Maria Rosa, Nhunguara, Pedro Cubas, Pilões, São Pedro e Sapatu (Figura 8, pág. 47).

As amostras de sangue para extração de DNA dos indivíduos foram coletadas pela equipe em um total de 23 viagens, com duração aproximada de quatro dias cada uma. Essas viagens foram realizadas no período de julho de 2000 a outubro de 2003. Antes da coleta, todos os indivíduos que participaram da pesquisa assinaram um termo de consentimento autorizando o uso de seu sangue em estudos genéticos. (Anexo I). Foram coletadas amostras de sangue periférico apenas dos indivíduos adultos. Todos os indivíduos, incluindo adultos e crianças, foram submetidos a um exame clínico, que incluía a verificação da altura e do peso, da pressão arterial, da glicemia e da taxa de hemoglobina no sangue. As avaliações clínicas preliminares foram conduzidas dentro do projeto “Variabilidade molecular em populações brasileiras: um estudo do gene da síndrome do cromossomo X Frágil”, aprovado pelo Comitê de Ética do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (Anexo II).

A partir do ano de 2003, foram realizadas mais 14 viagens ao Vale do Ribeira com a finalidade de reexaminar os indivíduos adultos dos quais já possuíamos amostras de DNA e coletar medidas antropométricas complementares, relevantes para o estudo da obesidade. Caso novos indivíduos desejassem participar da pesquisa, estes também foram incluídos.

A etapa do projeto a que se refere o presente trabalho, que diz respeito ao estudo da obesidade, foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Seres Humanos (CEP) do Instituto de Biociências da USP (Anexo III).

Reunindo todos os indivíduos examinados nas duas etapas estudamos um total de 793 indivíduos adultos, com idade igual ou superior a 17 anos. A Tabela XI mostra de cada população por nós estudada o número total de habitantes, o número de habitantes com idade igual ou maior que 17 anos, o número de indivíduos por nós estudados neste trabalho e a porcentagem de cobertura do estudo. A porcentagem de cobertura refere-se apenas aos indivíduos com 17 anos ou mais. Os dados sobre o número total de habitantes, bem como do número de habitantes com mais de 17 anos de cada população foram obtidos pelo grupo do Prof. Dr Rui Murrieta do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do IBUSP, que conduziu um projeto de pesquisa no Vale do Ribeira intitulado: “Antropologia ecológica da

agricultura de corte-e-queima de populações quilombolas do Vale do Ribeira” (Processo FAPESP nº 05/0117-9).

Tabela XI: Número total de habitantes de cada comunidade, número de habitantes com idade igual ou maior que 17 anos, número de indivíduos estudados e porcentagem de cobertura do estudo.

	Abobral	André Lopes	Galvão	Ivaporunduva	Maria Rosa	Nhanguara	Pedro Cubas	Pilões	São Pedro	Sapatu	Total
Número total de habitantes	397	290	113	293	46	441	262	128	132	288	1931
Número de habitantes com 17 anos ou mais	240	158	62	178	28	222	135	65	69	183	1064
Número de indivíduos analisados neste estudo	95	108	50	128	18	109	93	47	65	80	793
Porcentagem de cobertura	39,5%	68,4%	80,6%	71,9%	64,3%	49,1%	68,9%	72,3%	94,2%	43,7%	74,5%

A fim de se manter a homogeneidade étnica da amostra optamos por excluir da pesquisa aqueles indivíduos não nascidos nas populações remanescentes de quilombos. Mantivemos na amostra os indivíduos não nascidos nas populações de quilombos, mas que haviam se casado com quilombolas e deixado descendentes nessas populações. Excluimos também da amostra as mulheres grávidas e os indivíduos diagnosticados como diabéticos.

III.2.Coleta de dados

Para cada indivíduo foi aplicado um questionário, em forma de entrevista, que nos forneceu diversas informações, tais como, sexo, idade, grau de atividade física diária, tabagismo, ingestão de álcool, histórico de doenças, entre outras (Anexo IV).

Todos os indivíduos foram examinados pelo médico de nossa equipe, que realizou medidas padronizadas de peso, altura e pressão arterial. Todos os indivíduos foram medidos e pesados sem sapatos e com roupas leves. Além disso, realizamos medidas antropométricas para avaliar o padrão de distribuição de gordura corporal, tais como: perímetro braquial, pregas cutâneas tricipital e subescapular, e circunferências do quadril e da cintura. Essas medidas

foram coletadas de forma padronizada, seguindo as instruções contidas em Frisancho (1990). Parte das medidas antropométricas (de 48 indivíduos) foi coletada, com os mesmos métodos, pela Dra. Bárbara Piperata da Universidade Estadual de Ohio, EUA, pesquisadora que colabora com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Rui Murrieta. Todas as medidas foram coletadas três vezes e foram calculadas as médias aritméticas.

Os parâmetros idade, peso, altura e pressão arterial foram obtidos tanto na primeira como na segunda visita a cada população do Vale do Ribeira. No caso dos indivíduos examinados nas duas etapas, optamos por utilizar as medidas obtidas na segunda etapa.

Durante as entrevistas coletamos informações a respeito do hábito de fumar e da frequência do consumo de bebida alcoólica de cada indivíduo. Para efeito de classificação, os indivíduos que relatavam fumar na ocasião da entrevista pelo menos um cigarro ao dia, foram considerados fumantes, enquanto aqueles que fumaram no passado ou nunca fumaram foram considerados não fumantes. Indivíduos que relataram terem bebido nos últimos 12 meses antes da entrevista foram considerados como consumidores de bebida alcoólica, enquanto aqueles que não beberam nos últimos 12 meses foram considerados não consumidores de bebida alcoólica.

Foi atribuído a cada indivíduo um valor que nomeamos GAF (Grau de Atividade Física). O GAF é um valor relativo que varia de 1 a 4 e descreve o grau de atividade física diária do indivíduo. O GAF foi atribuído a cada indivíduo da maneira descrita na Tabela XII.

Tabela XII: Valor do GAF atribuído a cada indivíduo levando em consideração o tipo de atividade diária.

Atividade física diária dos indivíduos	
GAF 1	Indivíduos que permanecem em casa sentados durante o dia, sem muitas atividades devido a alguma limitação física, pela idade avançada ou com ocupações sedentárias.
GAF 2	Indivíduos que não trabalham na lavoura porém fazem serviços domésticos o dia todo, ficando a maior parte do tempo em pé.
GAF 3	Indivíduos que trabalham apenas meio período na lavoura, mas que realizam serviços domésticos o resto do dia.
GAF 4	Indivíduos que relatam trabalhar na lavoura em período integral e carregando peso.

O GAF foi obtido apenas dos indivíduos examinados na segunda etapa. Assim, para os indivíduos avaliados na primeira etapa e que não compareceram ao segundo exame, não pudemos atribuir o valor do GAF.

III.2.1. Cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC) e de outros parâmetros antropométricos

O Índice de Massa Corpórea (IMC) é uma medida relativa do peso corporal ajustado para a altura, calculado por meio da fórmula:

$$\text{IMC} = \text{peso Kg/altura m}^2$$

Os indivíduos foram classificados em categorias, de acordo com o valor do IMC, como mostra a Tabela XIII. Para as análises populacionais e de associação genótipo-fenótipo agrupamos os indivíduos em duas categorias: indivíduos com os fenótipos subpeso + normal ($\text{IMC} < 25 \text{ Kg/m}^2$) e com os fenótipos sobrepeso + obesidade ($\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$). Para algumas análises, dividimos também a amostra em indivíduos com os fenótipos subpeso + normal + sobrepeso ($\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$) e com o fenótipo obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$).

Tabela XIII: Classificação dos indivíduos de acordo com seu IMC.

IMC (Kg/m^2)	classificação
$\text{IMC} < 18,5$	subpeso
$18,5 \leq \text{IMC} < 25$	normal
$25 \leq \text{IMC} < 30$	sobrepeso
$\text{IMC} \geq 30$	obeso

Utilizando as medidas das circunferências da cintura e do quadril calculamos, para cada indivíduo, a Razão Cintura-Quadril (RCQ).

$$\text{RCQ} = \frac{\text{circunferência da cintura}}{\text{circunferência do quadril}}$$

A RCQ é um parâmetro muito utilizado em estudos antropométricos por indicar a distribuição de gordura corporal e também estar associado ao risco de co-morbidades referentes à obesidade. Apesar de o IMC ser o parâmetro mais utilizado nos estudos sobre obesidade, a RCQ provê informação a respeito da distribuição de gordura corporal, complementando as informações obtidas a partir do IMC. Em alguns estudos de associação que utilizam variáveis categóricas, os indivíduos foram separados por sexo e agrupados em 4 categorias levando-se em consideração o valor da RCQ. Assim, as mulheres foram divididas em dois grupos, com $\text{RCQ} < 0,81$ ou $\text{RCQ} \geq 0,81$ e os homens também em dois grupos, com $\text{RCQ} < 0,96$ ou $\text{RCQ} \geq 0,96$.

As medidas das pregas cutâneas tricipital e subescapular foram somadas a fim de se produzir um novo parâmetro, chamado Soma das Pregas (Sp), que foi utilizado para a caracterização antropométrica das populações.

III.2.2. Construção de genealogias

As genealogias das populações remanescentes de quilombos foram construídas utilizando-se as informações obtidas nas entrevistas realizadas com cada indivíduo na primeira etapa da pesquisa, com questionários específicos para cada sexo (Anexo V). Após a elaboração manual do desenho das genealogias, estas foram informatizadas com o auxílio do programa GenoPro2007[®], versão 2.0.

Para a realização das análises que levam em consideração as relações de parentesco entre os indivíduos, todos os indivíduos aparentados, somando cerca de 740, foram incluídos em um total de 53 genealogias.

III.3. Métodos de análise molecular

III.3.1. Extração de DNA genômico

As amostras de sangue coletadas na primeira etapa da pesquisa foram utilizadas para a extração de DNA. Coletamos de cada indivíduo cerca de 3-4 ml de sangue periférico em tubos do tipo *vacutainers*, contendo EDTA. O procedimento de extração de DNA genômico foi realizado por meio da técnica de purificação com fenol-clorofórmio. Das amostras mais recentemente coletadas, o DNA foi extraído utilizando-se o aparelho *Autopure LS* da Gentra Systems.

O DNA foi quantificado através de espectrofotometria, após leitura da absorbância a 260nm. Em seguida, foi retirada uma alíquota para diluição em TE, a fim de se obter uma amostra com concentração de aproximadamente 100 a 200 ng/μl. Após a diluição, verificou-se a concentração da amostra por meio de eletroforese em gel de agarose a 0,8% por comparação com o padrão de peso molecular λ DNA/*Hind* III Fragments (Invitrogen, Carlsbad, USA).

III.3.2. Determinação dos alelos dos polimorfismos

A determinação dos alelos dos polimorfismos nos genes *LEP A19G*, *LEPR Gln223Arg*, *ADRB2 Arg16Gly* e *PPARG Pro12Ala* foi realizada por meio de PCR seguida da digestão com endonucleases de restrição. Para o estudo dos polimorfismos *PLIN 6209T>C*, *RETN -420C>G* e *INSIG2 rs7566605* padronizamos a técnica de genotipagem automática com o kit *MegaBace SnuPe Genotyping Kit* (Amersham Biosciences, UK), que utiliza o analisador Mega BACE[™] 1000 (Amersham Biosciences, UK) para detectar polimorfismos de uma única base (SNPs).

III.3.2.1. Polimorfismo A19G do gene *LEP*

A região genômica contendo o polimorfismo A19G do gene *LEP* foi amplificada por meio da reação de PCR. Os *primers* utilizados (*forward* 5'-GGCCCGCGAGGTGCACACTG-3' ; *reverse* 5'-GAGCGCGCCGGGGCCTTAC-3') encontram-se descritos em Karvonen e col. (1998a). Para a mistura de reação, de volume final 25µl, foram utilizados 80-200 ng de DNA genômico, 50mM de KCl, 10mM de Tris-HCl (pH=8,4), 1,5 mM de MgCl₂, 10% de DMSO, 0,2 mM de cada nucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 1,2 µM de cada *primer*, 1,25U da enzima *Taq DNA Polimerase*, (Invitrogen, Carlsbad, USA) e água estéril. Foram empregados os seguintes ciclos térmicos: desnaturação inicial a 94°C - 3 minutos; 30 ciclos de 94°C - 1 minuto, 69°C - 1 minuto, 72 °C - 1 minuto; extensão final a 72°C - 10 minutos.

Para verificar a ocorrência de amplificação os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados em transiluminador de UV. Cerca de 2µl do produto de PCR foram, então, submetidos à digestão com 3U da endonuclease de restrição *MspA1I* (Promega, Madison, WI) e incubados a 37°C, *overnight*. Após a digestão as amostras foram submetidas à eletroforese em gel não desnaturante de poliacrilamida a 6%, juntamente com o padrão de peso molecular 50pb (Invitrogen, Carlsbad, USA). As bandas foram visualizadas através da coloração do gel por impregnação com nitrato de prata. Esta coloração consiste primeiramente na fixação do gel em uma solução de 10% de etanol e 0,5% de ácido acético por cerca de 10 minutos até *overnight*. Em seguida, o gel é imerso em uma solução de 0,17% de AgNO₃ por 10 minutos, sob agitação. Subseqüentemente, remove-se o excesso de AgNO₃ por lavagem com água mili-Q e coloca-se o gel em uma solução de NaOH a 3% e formaldeído a 0,1% para revelação. Por fim, banha-se o gel novamente na primeira solução, para nova fixação. O gel corado é então transferido para folhas de celofane molhadas e esticadas sobre vidros. Este procedimento permite a secagem do gel e o seu posterior armazenamento.

O polimorfismo A19G do gene *LEP* é uma substituição de uma adenina por uma guanina localizada na região não traduzida do exon 1, que cria um sítio de restrição para a endonuclease *MspA1I*. Esta corta o fragmento de 204pb, obtido pela amplificação com a PCR, em dois fragmentos de 175pb e 29pb. A Figura 9 mostra a fotografia de um gel após coloração pela prata, no qual se submeteram à eletroforese os produtos da digestão com *MspA1I*. As amostras dos indivíduos homozigotos para o alelo G (G/G) apresentam apenas uma banda de 204pb, enquanto que as amostras dos indivíduos homozigotos para o alelo A (A/A) apresentam uma banda de 175pb. A banda de 29pb, presente nas amostras dos indivíduos portadores do alelo A não pode ser visualizada nesse tipo de gel, devido ao seu tamanho pequeno. Amostras de heterozigotos A/G apresentam duas bandas: 204pb e 175pb. Em todos os conjuntos de reações utilizamos a amostra de um indivíduo homozigoto G/G, como controle da reação de digestão pela endonuclease de restrição *MspA1I*.

Figura 9: Fotografia de um gel de poliacrilamida corado com nitrato de prata evidenciando os alelos do polimorfismo A19G do gene *LEP*, após a digestão com *MspA1I*. 50pb=padrão de peso molecular 50pb DNA Ladder (Invitrogen, Carlsbad, USA).

III.3.2.2. Polimorfismo Gln223Arg do gene *LEPR*

A região genômica contendo o polimorfismo Gln223Arg do gene *LEPR* foi amplificada por meio da reação de PCR. Os *primers* utilizados (*forward* 5'-AAACTCAACGAGACTCTCCTT-3' ; *reverse* 5'-TGA ACTGACATTAGAGGTGAC-3') encontram-se descritos em Thompson e col. (1997). Para a mistura de reação, de volume final 25µl, foram utilizados 80-200 ng de DNA genômico, 50mM de KCl, 10mM de Tris-HCl (pH=8,4), 1,5 mM de MgCl₂, 0,2 mM de cada nucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0,8 µM de cada *primer*, 1,75U da enzima *Taq DNA Polimerase*, (Invitrogen, Carlsbad, USA) e água estéril. Foram empregados os seguintes ciclos térmicos: desnaturação inicial a 94°C - 3 minutos; 40 ciclos de 94°C - 45 segundos, 55°C - 30 segundos, 72 °C - 1,5 minutos; extensão final a 72°C - 10 minutos.

Para verificar a ocorrência de amplificação os produtos foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados em transiluminador de UV. Cerca de 5µl do produto da reação de PCR foram, então, submetidos à digestão com 3U da endonuclease de restrição *MspI* (New England Biolabs, Beverly, MA) e incubados a 37°C, *overnight*. Após a digestão, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel não desnaturante de poliacrilamida a 6%, juntamente com o padrão de peso molecular 50pb (Invitrogen, Carlsbad, USA). As bandas foram visualizadas através da coloração do gel por impregnação com nitrato de prata, conforme descrito no item III.3.2.1.

O polimorfismo Gln223Arg resulta da substituição do aminoácido glutamina por arginina, na proteína LEPR, causada pela troca de uma base nitrogenada A por G no DNA (códon 223, exon 6), que cria um sítio de restrição para a endonuclease *MspI*. Esta corta o fragmento de 80pb, obtido pela amplificação com a PCR, em dois fragmentos de 58pb e 22pb. A Figura 10 mostra a fotografia de um gel após coloração pela prata, no qual se submeteram à eletroforese os produtos da digestão com *MspI*. Amostras dos indivíduos homozigotos para o alelo Gln (Gln/Gln) apresentam apenas uma banda de 80pb, enquanto que amostras dos indivíduos homozigotos para o alelo Arg (Arg/Arg) apresentam uma banda de 58pb. A banda de 22pb, também presente nas amostras dos indivíduos portadores do alelo Arg, não pode ser visualizada nesse tipo de gel, devido ao seu tamanho muito pequeno. Indivíduos heterozigotos Gln/Arg apresentam duas bandas: 80pb e 58pb. Em todos os conjuntos de reações utilizamos a amostra de um indivíduo homozigoto Arg/Arg, como controle da reação de digestão pela endonuclease de restrição *MspI*.

Figura 10: Fotografia de um gel de poliacrilamida após coloração com nitrato de prata evidenciando os alelos do polimorfismo Gln223Arg do gene *LEPR*, após a digestão com *MspI*. 50pb=padrão de peso molecular 50pb *DNA Ladder* (Invitrogen Invitrogen, Carlsbad, USA).

III.3.2.3. Polimorfismo Arg16Gly do gene *ADRB2*

A região genômica contendo o polimorfismo Arg16Gly do gene *ADRB2* foi amplificada por meio da reação de PCR. Os *primers* utilizados (*forward* 5'-CTTCTTGCTGGCAGCAAT-3' ; *reverse* 5'-CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTTGG-3') encontram-se descritos em Large e col. (1997). Para a mistura de reação, de volume final 25µl, foram utilizados 80-200 ng de DNA genômico, 50mM de KCl, 10mM de Tris-HCl (pH=8,4), 1,5 mM de MgCl₂, 0,304 mM de cada nucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0,8 µM de cada *primer*, 1U da enzima *Taq DNA*

Polimerase, (Invitrogen, Carlsbad, USA) e água estéril. Foram empregados os seguintes ciclos térmicos: desnaturação inicial a 92°C - 3 minutos; 35 ciclos de 94°C - 30 segundos, 56,9°C - 1 minuto, 72 °C - 30 segundos; extensão final a 72°C - 10 minutos.

Para verificar a ocorrência de amplificação os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados em transiluminador de UV. Cerca de 5µl do produto de PCR foram, então, submetidos à digestão com 1U da endonuclease de restrição *BsrDI* (New England Biolabs, Beverly, MA) e incubados a 65°C, por no mínimo 3 horas. Após a digestão, as amostras foram submetidas à eletroforese em gel de agarose 3%, juntamente com o padrão de peso molecular 50 pb (Invitrogen, Carlsbad, USA) As bandas foram visualizadas em transiluminador com luz ultra-violeta após coloração com brometo de etídio. A Figura 11 mostra a fotografia de um gel no qual se submeteram à eletroforese os produtos da digestão com *BsrDI*.

O polimorfismo Arg16Gly do gene *ADRB2* é uma substituição do aminoácido arginina por glicina, causada pela troca de uma adenina por guanina no DNA (codon 16, exon 1). O *primer forward* utilizado para amplificar a região genômica que contém o códon 16 do gene *ADRB2* é complementar à seqüência do gene exceto por um nucleotídeo, o que permite a criação de um sítio de restrição artificial para a enzima *BsrDI*, no produto amplificado. Os alelos com Arg são cortados em 3 fragmentos, de 14, 56 e 131 pb e os alelos com Gly em 4 fragmentos de 14, 23, 56 e 108 pb. As bandas de 14 e 23 pb não puderam ser visualizadas no tipo de gel que utilizamos, devido ao seu tamanho pequeno. Assim, amostras dos indivíduos homozigotos Arg/Arg apresentam 2 bandas, de 56 e 131pb, os homozigotos Gly/Gly 2 bandas, de 56 e 108 pb e os heterozigotos Arg/Gly três bandas, de 56, 108 e 131 pb. Em todos os conjuntos de reações utilizamos a amostra de um indivíduo homozigoto Gly/Gly, como controle da reação de digestão pela endonuclease de restrição *BsrDI*.

III.3.2.4. Polimorfismo Pro12Ala do gene *PPARG*

A região do DNA que abrange o polimorfismo Pro12Ala do gene *PPARG* foi amplificada através da reação de PCR. Os *primers* utilizados (*forward* 5'-GCCAATTCAAGCCCAGTC-3' ; *reverse* 5'-GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTG AAGGAATCGCTTTCCG-3') encontram-se descritos em Yen e col. (1997). Para a mistura de reação, de volume final 25µl, foram utilizados 80-200 ng de DNA genômico, 50mM de KCl, 10mM de Tris-HCl (pH=8,4), 1,5 mM de MgCl₂, 0,2 mM de cada nucleotídeo (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 0,6 µM de cada *primer*, 1U da enzima *Taq DNA Polimerase*, (Invitrogen, Carlsbad, USA) e água estéril. Foram empregados os seguintes ciclos térmicos: desnaturação inicial a 94°C - 3 minutos; 30 ciclos de 94°C - 1 minuto, 69°C - 1 minuto, 72 °C - 1 minuto; extensão final a 72°C - 10 minutos.

Figura 11: Fotografia de um gel de agarose mostrando os alelos do polimorfismo Arg16Gly do gene *ADRB2*, após a digestão com a endonuclease *BsrDI*. 50pb=padrão de peso molecular 50pb DNA Ladder (Invitrogen Invitrogen, Carlsbad, USA).

Para verificar a ocorrência de amplificação os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados em transiluminador de UV. Cerca de 3µl do produto de PCR foram, então, submetidos à digestão com 0,5U da endonuclease de restrição *Bsh1236I* (Fermentas, Burlington, ON) e incubados a 37°C, *overnight*. Após a digestão as amostras foram submetidas à eletroforese em gel não desnaturante de poliacrilamida a 6%, juntamente com o padrão de peso molecular 50pb (Invitrogen, Carlsbad, USA). As bandas foram visualizadas por meio da coloração do gel por impregnação com nitrato de prata, conforme descrito no item III.3.2.1.

O polimorfismo Pro12Ala corresponde a uma substituição do aminoácido prolina por alanina no códon 12 da proteína PPARG, causada pela troca de uma citosina por uma guanina no DNA, no nucleotídeo de posição 34. O *primer reverse* utilizado para amplificar a região

genômica que contém o códon 12 é complementar à sequência do gene *PPARG* exceto por um nucleotídeo, o que permite a criação de um sítio de restrição artificial para a enzima *Bsh1236I* no produto amplificado, somente quando há substituição de C para G no nucleotídeo 34. Enquanto os alelos Pro não são cortados e apresentam 270 pb, os alelos Ala são cortados em 2 fragmentos de 227 e 43 pb. A Figura 12 mostra a fotografia de um gel após coloração pela prata, no qual se submeteram à eletroforese os produtos da digestão com *Bsh1236I*. Amostras dos homozigotos Pro/Pro apresentam apenas uma banda de 270pb, amostras dos homozigotos Ala/Ala uma banda de 227 pb e as dos heterozigotos Pro/Ala duas bandas de 270 e 227 pb. A banda de 43pb, presente nas amostras dos indivíduos portadores do alelo Ala não pôde ser visualizada nesse tipo de gel, devido ao seu tamanho pequeno. Em todas os conjuntos de reações utilizamos a amostra de um indivíduo homozigoto Ala/Ala, como controle da reação de digestão pela endonuclease de restrição *Bsh1236I*.

Figura 12: Fotografia de um gel de poliacrilamida corado com nitrato de prata evidenciando os alelos do polimorfismo Pro12Ala do gene *PPARG*, após a digestão com *Bsh1236I*. 50pb=padrão de peso molecular 50pb DNA Ladder (Invitrogen Invitrogen, Carlsbad, USA).

III.3.2.5. Polimorfismos 6209T>C do gene *PLIN*, -420C>G do gene *RETN* e rs7566605 do gene *INSIG2*

Os polimorfismos 6209T>C, localizado no intron 2 do gene *PLIN*, -420C>G, localizado na região promotora do gene do gene *RETN* e rs7566605, localizado a 10kb *upstream* do gene *INSIG2*, foram analisados por meio de genotipagem automática com o kit *MegaBace SnuPe Genotyping Kit* (Amersham Biosciences, UK), utilizando o analisador Mega BACE™ 1000 (Amersham Biosciences, UK) para detectar polimorfismos de uma única base (SNPs). As regiões genômicas contendo os polimorfismos foram amplificadas por meio da reação de PCR. Os *primers* utilizados para cada polimorfismo estão descritos na Tabela XIV.

Para a mistura de reação, de volume final 25µl, foram utilizados 80-200 ng de DNA genômico, 0,2 µM de cada *primer* (R e F), 200 µM de cada dNTP, 10 % do volume final de tampão confeccionado no Laboratório de Genética Humana e 1U de Taq DNA Polimerase. Para a amplificação foi utilizado um conjunto de ciclos *touch down*, no qual foi feita uma desnaturação inicial a 94° C por 4 min, seguida por 14 ciclos de desnaturação a 94° C por 30 s, hibridação por 40s que se inicia a 69° C no 1° ciclo e termina a 62° C no 14° ciclo, e extensão a 72° C por 1min. Depois seguem mais 24 ciclos de desnaturação a 94° C por 30s, hibridação a 62° C por 40s e extensão a 72° C por 1min. Para verificar a ocorrência de amplificação, os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 2%, corados com brometo de etídio e visualizados em transiluminador de UV.

Tabela XIV: Seqüência dos *primers* utilizados para a genotipagem automática dos polimorfismos nos genes *PLIN*, *RETN* e *INSIG2*.

Nome do <i>primer</i>	Seqüência (5' → 3')
PLIN-F ¹	CTACGGGGAGTGAGATGAACACACA
PLIN-R ¹	TTTTCTGGTCTTTCTGGGGTACTGC
PLIN-SNP (<i>primer SnuPe</i>) ³	CTGTGGGAGGGAAGGTGAGC
RETN-F ²	TGTCATTCTCACCCAGAGACA
RETN-R ²	TGGGCTCAGCTAACCAAATC
RETN-SNP (<i>primer SnuPe</i>) ³	CCAGTCTCTGGACATGAAGA
INSIG2-F ²	TGATCGCTGAGCTGATATGG
INSIG2-R ²	TGAGAGTCAGTGCGATGTCC
INSIG2-SNP (<i>primer SnuPe</i>) ³	CTTAACAATGGATATTTGAT

¹ Seqüências inicialmente descritas por Qi e col (2004).

² *Primers* desenhados com o auxílio do programa *Primer 3* (Rozen e Skaletsky, 2000).

³ Os *primers SnuPe* correspondem a uma seqüência de 20 pb localizada a 5' do SNP, adjacentes à substituição.

Os produtos da PCR (8 µL) foram purificados com 2,5U da enzima *Exonuclease I* e 0,5U da enzima *Shrimp Alkaline Phosphatase*, incubados a 37°C por 1h e posteriormente submetidos a uma temperatura de 80°C por 15 min para a inativação das enzimas. Para a reação de *SNuPe* (volume final de 10 µL) foram utilizados 4 µL de *SNuPe premix* (Amersham Biosciences), 0,2 µM do *primer SNuPe*, (seqüências descritas na Tabela XI) 3 µL do produto da PCR já purificado e 2 µL de água estéril. Após a reação de *SNuPe*, os produtos foram novamente purificados com *AutoSeq96 Dye Terminator Clean-up*, segundo instruções do fabricante. 5 µL do produto da reação de *SNuPe* purificado foram misturados a 0,02 µL de *Multi Injection Marker* e 4,98 µL de *Loading Solution*, sendo então carregados no analisador genético MegaBACE™1000 da Amersham Biosciences. A Figura 13 mostra exemplos de resultados da genotipagem automática dos três polimorfismos.

III.4. Análises estatísticas

III.4.1. Estudo populacional da obesidade

Com os dados de peso, altura, IMC, idade, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular, soma das pregas, circunferência da cintura e do quadril, razão cintura-quadril, pressão arterial e GAF obtidos de todos os indivíduos, realizamos uma análise estatística descritiva da população dos afro-descendentes do Vale do Ribeira. Fizemos o cálculo das médias, medianas e desvios-padrão, assim como as análises de regressão incluindo as variáveis IMC, sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica. Os parâmetros que são variáveis contínuas (peso, altura, IMC, idade, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular, soma das pregas, circunferência da cintura e do quadril, razão cintura-quadril e pressão arterial) foram comparados entre os sexos e entre os grupos $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ por meio do teste Mann-Whitney. Com a intenção de comparar as medidas antropométricas coletadas com padrões de referência internacionais, calculamos para cada indivíduo os escores Z de peso, altura, perímetro braquial, pregas tricipital, subescapular e soma das pregas e, em seguida, calculamos as médias de cada escore Z. Calculamos também a porcentagem de indivíduos com escores referentes a altura, ao peso e ao IMC menores que -2, entre -2 e 2 e maiores que 2, a fim de verificar a prevalência de escores abaixo ou acima dos parâmetros internacionais.

Todas as análises descritas acima foram feitas por meio do programa para análises estatísticas *Statistical Package StatView for Windows*, versão 13.0 (SPSS 13.0) – (©SAS Institute Inc.). A comparação do GAF, por se tratar de uma variável categórica, foi realizada por meio do teste do qui-quadrado em tabelas de contingência.

Figura 13: Resultado da genotipagem automática dos polimorfismos realizadas com o kit *MegaBace SnuPe Genotyping Kit* (Amersham Biosciences, UK), utilizando o analisador *Mega BACE™ 1000* (Amersham Biosciences, UK). **a)** Polimorfismo 6209T>C do gene *PLIN*; **b)** Polimorfismo -420C>G do gene *RETN*; **c)** Polimorfismo rs7566605 do gene *INSIG*.

III.4.2. Estudos de associação entre polimorfismos e caracteres relacionados à obesidade

A investigação da associação de caracteres relacionados à obesidade aos alelos e genótipos dos locos polimórficos foi abordada de quatro maneiras distintas: por meio de estudos caso-controle; por meio da comparação entre as medianas do IMC, Cc e RCQ entre os indivíduos com diferentes genótipos; por meio de análises de regressão e por meio de estudos de segregação dos marcadores nas genealogias, que levam em consideração a relação de parentesco entre os indivíduos. Na maior parte das análises utilizamos o IMC, a Circunferência da cintura (Cc) e a RCQ como os caracteres principais na caracterização da obesidade.

III.4.2.1. Análises caso-controle

Foram constituídos dois grupos de indivíduos de acordo com seu IMC. Aqueles com IMC maior ou igual a 25 Kg/m^2 foram considerados portadores de sobrepeso ou obesos. Esses indivíduos foram comparados com indivíduos-controle, com IMC abaixo de 25 Kg/m^2 . Indivíduos normais e com sobrepeso ($\text{IMC} < 30 \text{ Kg/m}^2$) também foram comparados a indivíduos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$). Para a comparação das frequências alélicas e genotípicas nos dois grupos empregamos testes apropriados para variáveis categóricas, como o teste do qui-quadrado. Para esse tipo de análise, bem como para a verificação do Equilíbrio de Hardy-Weinberg nas populações de afro-descendentes, utilizamos programas computacionais desenvolvidos pelo Prof. Dr. Paulo Alberto Otto, docente do Departamento de Genética Biologia Evolutiva do IBUSP. Essa mesma análise foi realizada utilizando-se os parâmetros Circunferência da cintura (Cc) e Razão Cintura-Quadril (RCQ). Em relação à Cc, dividimos a amostra em quatro grupos: mulheres controle, com $\text{Cc} < 80 \text{ cm}$, e mulheres caso, com $\text{Cc} \geq 80 \text{ cm}$; homens controle com $\text{Cc} < 94 \text{ cm}$ e homens caso, com $\text{Cc} \geq 94 \text{ cm}$. Já em relação a RCQ, a amostra foi dividida em mulheres com $\text{RCQ} < 0,81$ e $\text{RCQ} \geq 0,81$ e homens com $\text{RCQ} < 0,96$ e $\text{RCQ} \geq 0,96$.

III.4.2.2. Análise de comparação entre as medianas do IMC, da Cc e da RCQ em indivíduos com diferentes genótipos

Calculamos as médias, medianas e desvios-padrão dos valores de IMC, Cc e RCQ dos grupos de indivíduos com cada um dos três genótipos, em relação aos sete polimorfismos estudados e também de grupos com genótipos agrupados. As medianas desses valores foram comparadas por meio dos testes de Kruskal-Wallis, quando as três categorias de genótipos foram comparadas, e Mann-Whitney, nos casos em que apenas duas categorias foram comparadas (genótipos agrupados). Quando o teste de Kruskal-Wallis apontou valores de p

significativos, realizamos o teste de múltiplas comparações de Dunn, a fim de verificar quais dos três grupos de genótipos tinham a mediana dos valores de IMC, Cc ou RCQ significativamente diferentes entre si. Os testes de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney foram realizados com o programa estatístico *Statistical Package StatView for Windows*, versão 13.0 – (©SAS Institute Inc.).

III.4.2.3. Análises de regressão

No terceiro tipo de análise, estudamos o IMC e outras medidas antropométricas como variáveis contínuas. Verificamos como se comporta a distribuição das frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos em relação a essas variáveis, através da análise de regressão linear múltipla. Como variáveis dependentes utilizamos o IMC, a Cc e a RCQ, enquanto que os genótipos dos polimorfismos, sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de álcool entraram na análise como variáveis independentes.

Análises de regressão logística foram empregadas para confirmação de resultados obtidos com as análises caso-controle. Neste caso, utilizamos as variáveis dependentes (IMC, Cc e RCQ) como categóricas. A divisão dos indivíduos em categorias foi realizada da mesma forma que no estudo caso-controle. Diferentemente do qui-quadrado, empregado no estudo caso-controle, a análise de regressão logística permite uma correção pelo sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica, que são inseridos na análise como co-variáveis.

Para os dois tipos de regressão utilizamos o programa estatístico *Statistical Package StatView for Windows*, versão 13.0 – (©SAS Institute Inc.).

III.4.2.4. Análises de segregação nas genealogias

Na quarta etapa da análise, as informações sobre os genótipos e as relações de parentesco entre os indivíduos avaliados foram utilizadas para análises de associação utilizando o programa QTD (Abecasis e col., 2000a). Essa metodologia avalia a presença de associação fenótipo-genótipo utilizando um teste estatístico que verifica se determinado alelo de um polimorfismo foi transmitido à prole com probabilidade superior a que seria esperado pelo acaso. Os caracteres fenotípicos quantitativos utilizados foram o IMC, a Cc e a RCQ, após correções pelas variáveis sexo e idade. Para isso, primeiramente realizamos regressões lineares com o programa estatístico *Statistical Package StatView for Windows*, versão 13.0 – (©SAS Institute Inc.), no modo *stepwise*, para verificar se sexo e idade explicavam as variações desses três caracteres fenotípicos. Com os coeficientes de regressão obtidos, corrigimos os valores de IMC apenas para sexo e os valores de Cc e RCQ para sexo e idade, segundo as seguintes equações:

IMC corrig= IMC - (21,018 + 2,109 x sexo);
Cc corrig.= Cc – (72,255 + 3,268 x Sexo + 0,119 x Idade);
RCQ corrig. = RCQ - (0,946 - 0,063 x Sexo + 0,001 x Idade).

Com o programa PEDSTATS (Wigginton & Abecasis, 2005) verificamos nas genealogias a presença de erros de segregação mendelianos entres pais e filhos, que foram subsequëntemente corrigidos, além de informações como número total de indivíduos, de famílias, número médio de indivíduos por família, número médio de gerações, entre outros. As matrizes de dados IBD (*Identity by Descent*), que são utilizadas para as análises de associação no programa QTDT, foram construídas com o programa MERLIN (Abecasis e col. 2002).

IV. Resultados

IV.1. Caracterização Antropométrica das Populações Remanescentes de Quilombos do Vale do Ribeira

IV.1.1. Estatística descritiva e comparação entre os sexos

Realizamos uma análise estatística descritiva dos diversos parâmetros e medidas coletados dos indivíduos estudados. A Tabela XV mostra o número de indivíduos analisados, média, mediana, desvio padrão, valores mínimo e máximo de cada um dos parâmetros estudados, exceto o GAF, por constituir um parâmetro categórico. Algumas medidas referem-se somente ao total de cerca de 593 indivíduos completamente re-examinados na segunda etapa da coleta de dados, nos quais a medida foi obtida. Outras referem-se ao total dos indivíduos examinados na primeira ou na segunda etapa da coleta (cerca de 800 indivíduos).

Dividimos a amostra por sexo, constituindo dois grupos, e as médias de cada parâmetro foram comparadas por meio do teste Mann-Whitney. Os resultados das comparações feitas entre homens e mulheres encontram-se também na Tabela XV. Pudemos observar diferenças estatisticamente significativas nos valores das médias do IMC, peso, altura, pregas tricipital e subescapular, soma das pregas, circunferências da cintura e do quadril e razão cintura-quadril entre os dois sexos. A média da altura, do peso e da RCQ é maior no grupo dos homens no que no das mulheres, um resultado esperado devido às diferenças de constituição física entre os sexos. Porém, a média do IMC é maior entre as mulheres (25,39 Kg/m²) em comparação aos homens (23,15 Kg/m²). Além disso, as médias dos valores das pregas cutâneas mostraram-se maiores nos indivíduos do sexo feminino no que nos do sexo masculino. Esses resultados em conjunto indicam que, nessa população, as mulheres têm maior predisposição ao acúmulo de gordura corporal do que os homens. Não observamos diferenças estatisticamente significativas das médias da idade, do perímetro braquial e das pressões sistólica e diastólica entre os dois sexos.

Foram calculados os escores Z das medidas (peso, altura, IMC, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular, soma das pregas) levando em consideração a idade (variando de 17,0 até 74,9 anos). Para o cálculo dos escores Z comparamos as medidas dos indivíduos de acordo com as referências internacionais NHANES I e II (Frisancho, 1990). Calculamos em seguida a média dos escores Z de cada medida antropométrica em cada sexo, de todos os indivíduos. Os escores Z de altura e peso foram usados como indicadores de status nutricional em todas as faixas etárias. O escore Z da soma das pregas cutâneas foi utilizado como um indicador dos estoques de gordura corpórea. Consideramos como apresentando baixa estatura indivíduos com escores Z em relação à altura menores que -2 e com baixo peso aqueles com escores Z em relação ao peso menores que -2. Os resultados dessas análises encontram-se na Tabela XVI.

Tabela XV: Análise descritiva dos parâmetros antropométricos estudados na população total e sua comparação entre homens e mulheres (N=Número de indivíduos estudados; DP=Desvio Padrão)

		Idade ^a (anos)	Peso ^a (Kg)	Altura ^a (m)	IMC ^a (Kg/m ²)	Perímetro braquial ^b (cm)	Prega tricipital ^b (mm)	Prega subescapular ^b (mm)	Soma das Pregas ^b (mm)	Circunferência da cintura ^b (cm)	Circunferência do quadril ^b (cm)	Razão Cintura Quadril ^b	Pressão sistólica ^a (mmHg)	Pressão diastólica ^a (mmHg)
POPULAÇÃO TOTAL	N	807	810	810	810	577	576	464	461	597	594	593	806	806
	Média	41,71	62,06	1,60	24,38	28,82	13,19	16,99	30,50	82,75	92,78	0,89	125,13	81,10
	Mediana	38,08	61,52	1,59	23,57	28,50	10,72	13,83	25,00	81,50	92,00	0,89	120,00	80,00
	DP	17,523	11,497	0,092	4,265	3,675	8,270	10,371	18,437	10,074	10,854	0,073	24,476	13,476
	Mínimo	16,6	29,70	1,11	14,72	21,00	1,20	3,07	4,70	60,50	68,33	0,72	70,00	40,00
	Máximo	91,1	117,70	1,87	46,12	50,63	44,67	50,00	94,67	129,17	141,00	1,41	240,00	140,00
HOMENS	N	362	365	365	365	250	250	192	191	260	260	259	364	364
	Média	41,59	64,01	1,66	23,15	28,82	7,28	10,96	18,15	80,71	86,85	0,93	124,97	82,10
	Mediana	38,87	63,80	1,67	22,87	28,63	6,0	9,67	16,33	79,90	87,08	0,95	120	80
	DP	17,306	9,555	0,077	2,791	3,019	4,012	5,116	8,758	7,520	8,049	0,069	22,942	13,492
	Mínimo	16,6	29,7	1,11	16,73	22,00	1,2	3,5	4,70	64,5	68,5	0,79	70	50
	Máximo	86,9	117,7	1,87	33,88	50,63	29,67	35,0	64,67	110,17	105,0	1,41	240	140
MULHERES	N	445	445	445	445	327	326	272	270	337	334	334	443	442
	Média	41,82	60,47	1,54	25,39	28,81	17,74	21,25	39,23	84,32	97,40	0,86	125,26	80,28
	Mediana	37,00	59,15	1,54	24,77	28,5	17,0	20,0	37,50	84,00	96,00	0,86	120	80
	DP	17,716	12,662	0,065	4,949	4,112	7,812	11,014	18,500	11,434	10,513	0,061	25,693	13,423
	Mínimo	16,9	31,80	1,34	14,72	21,0	1,77	3,07	5,24	60,5	68,33	0,72	70	40
	Máximo	91,1	111,51	1,74	46,12	44,13	44,67	50,0	64,67	129,17	141,0	1,21	235	130
p		0,929	0,000*	0,000*	0,000*	0,563	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,891	0,097

* valores de p considerados significativos ($p \leq 0,05$) adotando-se intervalo de confiança de 95%, obtidos com o Teste Mann-Whitney.

^a medidas obtidas de todos indivíduos, os que foram vistos no primeiro e/ou no segundo exame.

^b medidas obtidas somente dos indivíduos que compareceram ao segundo exame.

Tabela XVI: Número de indivíduos (N), média, desvio padrão, valores mínimo e máximo dos escores Z do peso, altura, IMC, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular e soma das pregas, obtidas dos indivíduos estudados.

	Escores Z	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Homens	Peso	348	-0,98	0,692	-3,30	2,66
	Altura	348	-1,29	1,068	-9,37	1,57
	IMC	348	-0,52	0,687	-2,37	1,92
	Perímetro Braquial	238	-0,91	0,893	-3,09	5,61
	Prega tricipital	238	-0,80	0,639	-1,85	2,61
	Prega subescapular	183	-0,66	0,633	-1,62	2,15
	Soma das pregas	182	-0,78	0,674	-1,85	2,60
Mulheres	Peso	418	-0,30	0,889	-2,23	3,43
	Altura	418	-1,16	0,944	-4,47	1,74
	IMC	418	0,09	0,929	-1,86	4,31
	Perímetro Braquial	306	-0,18	0,932	-2,09	3,63
	Prega tricipital	305	-0,65	0,920	-2,64	2,61
	Prega subescapular	255	0,16	1,019	-1,65	3,13
	Soma das pregas	253	-0,20	1,025	-2,23	3,09

Em média, os indivíduos dos remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira não apresentam escores Z abaixo de -2 em relação a nenhum dos parâmetros. Entretanto, entre os homens, todos os escores Z são negativos, indicando que, no geral, essas medidas nos indivíduos do sexo masculino estão abaixo dos valores de referência internacionais. Entre as mulheres, o escore Z médio do IMC e da prega subescapular têm valores positivos, o que indica que as mulheres dessas populações, em média, apresentam um discreto aumento do acúmulo de gordura corporal em comparação às referências internacionais. Chama a atenção a média do escore Z referente à altura, calculado em -1,29 nos homens e -1,16 nas mulheres, indicando que essa população tem estatura reduzida em comparação a populações de referência.

Calculamos para cada sexo a frequência de indivíduos com escores Z abaixo de -2, entre -2 e 2 e acima de 2, em relação a peso, altura e IMC (Tabela XVII). Observamos que 6% dos homens têm peso abaixo dos padrões internacionais e apenas 0,6% têm IMC abaixo desses padrões. Valores de escore Z acima dos de referência foram encontrados em apenas em um homem, em relação ao peso. Já no grupo das mulheres, apenas 1% delas têm peso abaixo dos padrões internacionais e nenhuma mulher tem IMC abaixo dos valores de referência internacionais. 1% das mulheres têm peso acima dos valores de referência e 3,3% têm IMC acima dos valores de referência internacionais. Em relação à altura, observamos que 22,4% dos homens e 18,9% das mulheres têm altura abaixo dos padrões de referência internacionais.

Tabela XVII Frequência de indivíduos com escores Z, referentes ao peso, altura e IMC, abaixo de -2, entre -2 e 2 e acima de 2.

	Homens			Mulheres		
	peso	altura	IMC	peso	altura	IMC
Z < -2	21 (6,0%)	78 (22,4%)	2 (0,6%)	4 (1,0%)	79 (18,9%)	0
-2 < Z < 2	326 (93,7%)	270 (77,6%)	346 (99,4%)	410 (98,0%)	339 (81,1%)	404 (96,7%)
Z > 2	1 (0,3%)	0	0	4 (1,0%)	0	14 (3,3%)

IV.1.2. Distribuição do Índice de Massa Corpórea

A Figura 14 mostra a porcentagem de indivíduos em cada faixa de IMC, que varia de $IMC < 18 \text{ Kg/m}^2$ até $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$, considerando-se a população total e agrupada por sexo. As Figuras 15 e 16 apresentam, separadamente para cada sexo, a porcentagem de indivíduos com IMC menor que 25 Kg/m^2 , com IMC entre 25 Kg/m^2 e 30 Kg/m^2 e com IMC maior que 30 Kg/m^2 na população total e em cada população, respectivamente.

Ao observarmos a distribuição do IMC na população total (Figura 14) notamos que apenas 2,5% dos indivíduos têm subpeso e que 62% têm IMC na faixa da normalidade. É interessante notar que quase 25% da população têm sobrepeso, e mais de 10% é obesa. Já quando dividimos a população segundo o sexo podemos observar que a grande maioria dos homens (cerca de 78%) tem IMC na faixa da normalidade (entre 18 e 25 Kg/m^2), enquanto que, entre as mulheres, apenas 48,3% delas têm IMC nessa faixa. Os indivíduos com sobrepeso (IMC entre 25 e 30 Kg/m^2) correspondem a cerca de 17% dos homens e a cerca de 30% das mulheres, enquanto que os obesos correspondem a 2,7% dos homens e a cerca de 17% das mulheres. Os indivíduos com subpeso correspondem a uma porcentagem muito pequena da população, sendo essa condição mais freqüente nas mulheres (3,4%) que nos homens (1,4%).

A análise resumida na Figura 15 permite concluir que o sobrepeso e a obesidade atingem altas freqüências apenas nas mulheres. Quase 52% da população feminina têm sobrepeso e 17,5% é obesa. Entre os homens essas condições têm baixa freqüência uma vez que apenas 2,75% dos homens são obesos e 17,5% têm sobrepeso.

Observando a Figura 16, podemos notar que a o padrão de freqüências de sobrepeso e obesidade, de modo geral, não difere entre as diferentes populações estudadas, exceto pela população de Maria Rosa. Nessa população, chama atenção a freqüência aumentada do sobrepeso nos homens (42,9%) e do sobrepeso e da obesidade nas mulheres (16,7% e 41,7%, respectivamente), em comparação às demais populações.

Figura 14: Frequência de indivíduos em cada faixa de IMC na população total, em homens e em mulheres.

Figura 15: Porcentagem de homens e mulheres com subpeso + normais (IMC<25), com sobrepeso (25≤IMC<30) e obesos (IMC≥30).

IV.3. Estudo da influência das Variáveis Sexo, Idade, Grau de Atividade Física, tabagismo e ingestão de álcool sobre o IMC, a Cc e a RCQ

A fim de verificar se existem diferenças entre indivíduos com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, em relação à idade, perímetro braquial, pregas tricipital e subescapular, soma das pregas, circunferências da cintura e do quadril, RCQ, pressão sistólica e diastólica e GAF separamos homens e mulheres em dois subgrupos com relação ao IMC ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ ou $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$). As médias dos valores desses parâmetros (exceto do GAF) foram comparados por meio do teste Mann-Whitney. Os resultados das comparações feitas entre os dois grupos encontram-se na Tabela XVIII. Podemos observar que os homens com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ apresentam valores médios de todos os parâmetros, exceto idade e pressão sistólica ($p=0,248$ e $0,075$, respectivamente), significativamente maiores que os homens com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$. Já entre as mulheres, todos os parâmetros diferem significativamente entre os grupos, como esperado.

As Figuras 17 e 18 ilustram a frequência dos valores do GAF em homens e mulheres com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ e com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. A frequência das categorias do GAF foram comparadas por meio do teste de qui-quadrado. As tabelas XIX e XX apresentam as comparações das frequências de cada valor do GAF de acordo com o sexo e com o IMC, respectivamente.

Figura 16: Porcentagem de homens e mulheres com subpeso + normais (IMC<25), com sobrepeso (25≤IMC<30) e obesos (IMC≥30) em cada população estudada.

Figura 16: Continuação.

Figura 16: Continuação.

Os valores do GAF são maiores entre os homens do que entre as mulheres, sendo essa diferença estatisticamente significativa. De modo geral, o estudo populacional do IMC nas comunidades de afro-descendentes do Vale do Ribeira mostrou que as mulheres têm IMC maior que os homens, o que reflete maior depósito de gordura corporal. Essa diferença pode estar sendo causada pela diferença do grau de atividade física, que é estatisticamente significativa entre os sexos, maior entre os homens.

Em relação ao GAF, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos divididos em função do IMC, tanto nas mulheres como nos homens. As comparações do GAF entre os grupos podem ser melhor visualizadas ao analisarmos a Figura 18, além da Tabela XX. Observamos que a distribuição do GAF não é diferente entre os grupos de indivíduos (mulheres ou homens) com IMC<25 e IMC≥25. Esse resultado indica que o IMC entre os indivíduos do mesmo sexo não está sendo influenciado significativamente pelo seu grau de atividade física, o que sugere que, nessas populações, a regulação do peso corporal deve sofrer influência de fatores genéticos.

Tabela XVIII: Comparação dos parâmetros estudados nos grupos de homens e mulheres com IMC<25 Kg/m² e IMC≥25 Kg/m².

		Idade ^a (anos)	Perímetro braquial ^b (cm)	Prega tricipital ^b (mm)	Prega subescapular ^b (mm)	Soma das pregas ^b (mm)	Circunferência da cintura ^b (cm)	Circunferência do quadril ^b (cm)	Razão Cintura Quadril ^b	Pressão sistólica ^a (mmHg)	Pressão diastólica ^a (mmHg)	
HOMENS	IMC<25	N	289	197	197	147	147	205	205	205	290	290
		Média	41,06	28,03	6,32	9,41	15,62	78,14	85,14	0,92	123,89	81,30
		Mediana	36,73	28,0	6,0	8,67	14,33	78,0	84,67	0,93	120	80
		Desvio padrão	17,863	2,692	2,505	3,424	5,410	5,372	7,627	0,063	23,663	13,570
		Mínimo	16,6	22,0	1,2	3,5	4,70	64,5	68,5	0,79	70	50
		Máximo	86,9	50,63	15,0	25,0	37,00	95,0	102,0	1,03	240	140
	IMC≥25	N	73	54	54	45	44	56	55	55	74	74
		Média	43,68	31,77	10,83	16,01	26,70	90,22	93,24	0,97	129,2	85,23
		Mediana	42,3	31,62	9,0	15,33	23,83	90,0	92,83	0,96	125,85	80
		Desvio padrão	14,816	2,242	6,016	6,379	12,026	6,56	6,189	0,073	19,437	12,796
		Mínimo	18,4	25,0	3,07	6,0	9,70	78,83	78,33	0,81	90	60
		Máximo	78,5	36,5	29,67	35,0	64,67	110,17	105,0	1,41	180	120
	p	0,085	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,016*	0,026*
MULHERES	IMC<25	N	234	165	165	130	129	169	165	165	233	232
		Média	40,72	25,94	13,25	13,46	26,43	76,0	89,9	0,85	120,95	76,81
		Mediana	34,54	26,00	12,5	11,83	25,00	75,17	90,0	0,84	119	75,5
		Desvio padrão	19,010	2,409	5,374	6,734	11,506	7,139	6,139	0,061	26,902	13,401
		Mínimo	16,09	21,0	1,77	3,07	5,24	60,50	68,33	0,72	70	40
		Máximo	91,1	33,17	29,53	35,67	63,00	98,33	112,50	1,21	190	110
	IMC≥25	N	211	163	162	142	141	169	169	169	210	210
		Média	43,03	31,71	22,25	28,32	50,95	92,56	104,73	0,88	130,04	83,12
		Mediana	40,14	31,17	21,16	27,67	50,33	92,0	103,3	0,89	124,25	80
		Desvio padrão	16,119	3,365	7,296	9,301	15,731	8,571	8,547	0,056	24,650	12,387
		Mínimo	17,2	25,33	6,07	7,0	19,87	68,67	84,17	0,74	80	46
		Máximo	85,0	44,13	44,67	50,0	94,67	129,17	141,0	1,05	235	130
	p	0,032*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

* valores de p considerados significativos ($p \leq 0,05$) adotando-se intervalo de confiança de 95%, obtidos com o Teste Mann-Whitney.

^a medidas obtidas de todos indivíduos, os que foram vistos no primeiro e/ou no segundo exame.

^b medidas obtidas somente dos indivíduos que compareceram ao segundo exame

Figura 17: Distribuição das frequências dos valores de GAF em homens e mulheres.

Figura 18: Distribuição das frequências dos valores do GAF em homens e mulheres de acordo com o IMC.

Tabela XIX: Comparação das frequências dos valores de GAF entre homens e mulheres. (FA: frequência absoluta; FR: frequência relativa).

GAF	Mulheres		Homens		χ^2 (3 g.l.)	p
	FA	FR	FA	FR		
1	49	14,5%	28	10,7%		
2	181	53,5%	15	5,7%		
3	94	27,8%	62	23,7%		
4	14	4,1%	157	59,9%		
Total	338		262		267,13	0,000*

* valor de p considerado significativo ($p \leq 0,05$) adotando-se intervalo de confiança de 95%.

Tabela XX: Comparação das frequências dos valores de GAF entre homens e mulheres com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. (FA: frequência absoluta; FR: frequência relativa).

GAF	Mulheres				χ^2 (3g.l.)	p	Homens				χ^2 (3g.l.)	p
	IMC<25		IMC≥25				IMC<25		IMC≥25			
	FA	FR	FR	FR			FA	FR	FR	FR		
1	27	16,2%	22	12,9%			25	12,0%	3	5,6%		
2	94	56,3%	87	50,8%			11	5,3%	4	7,4%		
3	41	24,5%	53	31,0%			48	23,1%	14	25,9%		
4	5	3,0%	9	5,3%			124	59,6%	33	61,1%		
Total	167		171		3,409	0,333	208		54		2,175	0,537

* valor de p considerado significativo ($p \leq 0,05$) adotando-se intervalo de confiança de 95%.

A seguir serão apresentados os resultados das análises de regressão linear múltipla que procuram explicar as variações do IMC, da Cc e da RCQ em função dos parâmetros sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica, que possivelmente estão relacionados com essas variações. Realizamos três análises de regressão, a primeira utilizando como variável dependente o IMC, a segunda utilizando a RCQ e a terceira que utilizou como variável dependente a Cc. Nas três análises as variáveis independentes foram o sexo, a idade, o GAF, o tabagismo e o consumo de bebida alcoólica. A Tabela XXI mostra para as três análises de regressão os valores de R^2 ajustados, o valor de F e os valores de p para cada variável dependente.

Na análise que utilizou o IMC como variável dependente, o valor de R^2 ajustado é de 0,088, ou seja, as cinco variáveis independentes juntas (sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica) explicam 8,8% das variações no IMC. Como a estatística F de regressão ($F = 12,132$) tem o valor p significativo ($p < 0,05$), consideramos que pelo menos uma das variáveis independentes tem relação com o IMC. Os parâmetros que melhor explicam as variações do IMC são o sexo e o fato do indivíduo fumar ou não. Nas análises que utilizaram a Cc e a RCQ como variáveis dependentes, os valores das cinco variáveis independentes em conjunto explicam 9,4% das variações na Circunferência da cintura (valor de R^2 ajustado de 0,094) e 25,8% das variações na RCQ (valor de R^2 ajustado de 0,258). Nas duas análises os parâmetros que melhor explicam essa variação são o sexo e a idade, exceto no caso da Cc, em que além do sexo e da idade, o tabagismo também explica de forma significativa as variações desse parâmetro. O GAF não parece ser um parâmetro relacionado às variações do IMC, da Cc, nem da RCQ.

Tabela XXI: Valores de p para cada variável independente, R^2 ajustado, estatística F e sua significância p obtidos nas análises de regressão linear múltipla que utilizaram como variável dependente IMC, Cc e RCQ.

Variáveis independentes	Variável dependente		
	IMC	Cc	RCQ
	p	p	p
Sexo	0,000*	0,000*	0,000*
Idade	0,194	0,000*	0,000*
GAF	0,300	0,516	0,112
Tabagismo	0,012*	0,027*	0,408
Consumo de bebida alcoólica	0,719	0,351	0,501
R^2 ajustado	0,088	0,094	0,258
F	12,132	12,780	40,392
p (referente a F)	0,000*	0,000*	0,000*

Com a intenção de verificar o risco relativo dos indivíduos terem fenótipos relacionados à obesidade (dados pelo $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$, $Cc \geq 94 \text{cm}$ para homens e $Cc \geq 80 \text{cm}$ para mulheres; $RCQ \geq 0,96$ para homens e $RCQ \geq 0,81$ para mulheres) de acordo com sua idade, seu grau de atividade física, ser ou não fumante e consumir ou não bebida alcoólica, realizamos, separadamente para cada sexo, três análises de regressão logística utilizando como variáveis dependentes o IMC, a Cc e a RCQ e como variáveis independentes a idade, o GAF, o tabagismo e o consumo de bebida alcoólica. As categorias de referência das variáveis independentes, ou seja a categoria sobre a qual foi calculado o risco relativo (*Odds Ratio*) foram: GAF 4, não fumar e consumir bebida alcoólica. Os resultados dessa análises encontram-se na Tabela XXII.

Analizando a Tabela XXII observamos que em relação ao IMC, ter idade maior não aumenta o risco dos indivíduos de ambos os sexos possuírem $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$, nem tão pouco o GAF aumenta essa chance (valores de p referentes ao *Odds Ratio* não significativos). Indivíduos com GAF 1, 2 e 3 não têm risco aumentado em relação àqueles com GAF 4 de possuírem $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$. No grupo das mulheres, o fato de não fumar aumenta em cerca de 3 vezes a chance do indivíduo ter $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ (*odds ratio*=3,039; $p=0,002$, Tabela XXII) em comparação com o fato de fumar. Além disso, consumir bebida alcoólica aumenta 3,07 vezes essa chance em comparação a não consumir bebida alcoólica (*odds ratio*=3,071, $p=0,026$, Tabela XXII).

Em relação à Cc notamos que as mulheres que não fumam têm 2,9 vezes mais chance de ter $Cc \geq 80 \text{ cm}$ em relação àqueles que fumam (*odds ratio*=2,936, $p=0,002$, Tabela XXII).

Já em relação à RCQ, no grupo dos homens, aqueles com GAF 3 têm 2,22 vezes mais chance de ter $RCQ \geq 0,96$ do que aqueles com GAF 4 (*odds ratio*=2,226, $p=0,011$, Tabela XXII). Entre as mulheres, a idade está relacionada ao risco de apresentar valores de RCQ mais elevados. A cada ano aumenta 1,04 vezes a chance de apresentarem $RCQ \geq 0,81$ (*odds ratio*=1,048, $p=0,000$, Tabela XXII).

Tabela XXII: Resultados das regressões logísticas realizadas para cada sexo, usando como variável dependente IMC, ($IMC \geq 25Kg/m^2$), Cc ($Cc \geq 94cm$ para homens e $Cc \geq 80 cm$ para mulheres) e RCQ ($RCQ \geq 0,96$ para homens e $RCQ \geq 0,81$ para mulheres) e como variáveis independentes a idade, o GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica. (*valores de p significativos considerando intervalo de confiança de 95%).

Variável dependente: IMC					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,249	1,011	0,992	1,030
	GAF 1	0,180	0,414	0,114	1,503
	GAF 2	0,766	1,206	0,351	4,141
	GAF 3	0,978	1,010	0,484	2,111
	GAF 4	0,567	-	-	-
	Não fumar	0,850	1,079	0,492	2,368
	Consumir bebida alcoólica	0,204	0,629	0,308	1,286
Mulheres	Idade	0,083	1,012	0,999	1,025
	GAF 1	0,132	0,373	0,104	1,344
	GAF 2	0,182	0,445	0,135	1,462
	GAF 3	0,419	0,605	0,179	2,049
	GAF 4	0,301	-	-	-
	Não fumar	0,002*	3,039	1,513	6,103
	Consumir bebida alcoólica	0,026*	3,071	1,145	8,238
Variável dependente: Cc					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,081	1,028	0,997	1,061
	GAF 1	0,479	0,458	0,053	3,967
	GAF 2	0,437	1,943	0,364	10,373
	GAF 3	0,570	0,676	0,175	2,606
	GAF 4	0,649			
	Não fumar	0,806	1,187	0,301	4,683
	Consumir bebida alcoólica	0,466	0,628	0,179	2,197
Mulheres	Idade	0,001*	1,025	1,010	1,040
	GAF 1	0,990	1,009	0,270	3,772
	GAF 2	0,603	0,729	0,221	2,404
	GAF 3	0,330	1,860	0,534	6,478
	GAF 4	0,023			
	Não fumar	0,002*	2,936	1,477	5,836
	Consumir bebida alcoólica	0,064	2,763	0,943	8,100

Tabela XXII: Continuação.

Variável dependente: RCQ					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,722	1,003	0,987	1,019
	GAF 1	0,620	1,257	0,508	3,108
	GAF 2	0,541	1,403	0,473	4,160
	GAF 3	0,011*	2,226	1,201	4,128
	GAF 4	0,090			
	Não fumar	0,870	0,949	0,505	1,784
	Consumir bebida alcoólica	0,127	0,639	0,360	1,135
Mulheres	Idade	0,000*	1,048	1,024	1,073
	GAF 1	0,757	0,699	0,072	6,736
	GAF 2	0,611	0,577	0,069	4,813
	GAF 3	0,958	1,060	0,119	9,408
	GAF 4	0,514			
	Não fumar	0,627	1,254	0,504	3,121
	Consumir bebida alcoólica	0,971	0,977	0,286	3,334

IV.4. Frequência dos alelos e genótipos dos polimorfismos

Realizamos a genotipagem das amostras de DNA de cerca de 780 indivíduos em relação aos sete polimorfismos em estudo. No total, pudemos genotipar 772 indivíduos em relação ao polimorfismo *LEP A19G*, 771 indivíduos em relação ao polimorfismo *LEPR Gln223Arg*, 765 indivíduos em relação ao *ADRB2 Arg16Gly*, 755 indivíduos em relação ao *PPARG Pro12Ala*, 788 indivíduos em relação ao polimorfismo *PLIN 6209T>C*, 771 em relação ao polimorfismo *RETN -420C>G* e 772 indivíduos em relação ao polimorfismo *INSIG2 rs7566605*. Os números de indivíduos genotipados diferem a cada polimorfismo devido a dificuldades de amplificação em algumas amostras de DNA.

Na Tabela XXIII encontram-se os valores das frequências dos alelos e genótipos dos sete polimorfismos estudados nas populações de afro-descendentes do Vale do Ribeira, juntamente com o resultado do teste de χ^2 para verificar o equilíbrio de Hardy-Weinberg em relação a cada loco. Podemos observar que, em relação a alguns polimorfismos e em algumas populações, o teste apontou valores de p significativos (oito casos), sugerindo que em relação a esses locos essas populações não estão em equilíbrio (polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* na população de Nhunguara; *PPARG Pro12Ala* na população de Pilões, *PLIN 6209T>C* nas populações de Abobral, Pilões, Sapatu e na amostra total, *RETN -420C>G* na população de Ivaporunduva e polimorfismo *INSIG rs7566605* na população de Ivaporunduva). Realizamos ao

todo 77 testes com intervalo de confiança de 95%. Logo, seria esperado que quatro deles resultassem em valores de p significativos devido ao acaso. No entanto, é possível que algumas populações estejam realmente fora do equilíbrio. A construção das genealogias mostrou que os indivíduos de uma mesma população, ou até mesmo de populações diferentes, têm muitos laços de parentesco entre si, o que pode estar caracterizando uma estruturação populacional. Além disso, a amostra que possuímos de cada população não abrange todos os indivíduos que vivem ali. O método que utilizamos para a convocação dos indivíduos para o exame pode ocasionar um viés, pois a maior parte das pessoas que comparecem ao exame comparecem em grupos que têm uma relação estreita de convívio e muitas vezes são indivíduos de uma mesma família. É possível que esse fenômeno crie artefatos de amostragem que influenciam o estudo do equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Uma hipótese que freqüentemente é aventada para explicar desvios do equilíbrio são os erros de genotipagem. Acreditamos que erros de genotipagem sejam pouco freqüentes em nosso estudo, uma vez que muitos dos polimorfismos foram analisados por genotipagem automática e resultados duvidosos, tanto os obtidos com a metodologia de genotipagem com endonucleases de restrição como a automatizada foram repetidos a fim de confirmarmos os genótipos.

IV.5. Estudos de associação caso-controle

Realizamos uma análise preliminar de associação do tipo caso-controle, por meio do teste de χ^2 , em relação aos sete polimorfismos estudados, utilizando para a construção dos grupos caso e controle os parâmetros IMC, RCQ e Cc. Em todas as análises os indivíduos foram separados de acordo com o sexo.

Na análise do IMC, construímos grupos de indivíduos: aqueles com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ (grupo controle) que foram comparados com aqueles com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (grupo caso); também subdividimos a amostra em outros dois grupos: indivíduos com $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ (grupo controle) que foram comparados com indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ (grupo caso). Na análise da Cc construímos os grupos da seguinte maneira: para as mulheres, o grupo controle apresentava $Cc < 80 \text{ cm}$ e os casos apresentavam $Cc \geq 80 \text{ cm}$; para os homens, o grupo controle apresentava $Cc < 94 \text{ cm}$ e o grupo caso apresentava $Cc \geq 94 \text{ cm}$. Já na análise da RCQ os grupos foram assim construídos: para as mulheres, o grupo controle apresentava $RCQ < 0,81$ e grupo caso apresentava $RCQ \geq 0,81$; para os homens o grupo controle $RCQ < 0,96$ e grupo caso $RCQ \geq 0,96$. De um modo geral, os valores de corte selecionados entre os grupos caso e controle foram definidos como bons indicadores de sobrepeso, de acordo com diversos estudos da literatura.

Tabela XXIII: Frequência dos alelos e genótipos nos sete polimorfismos estudados em cada população e na amostra total. Os valores de χ^2 e p são referentes ao teste de Equilíbrio Hardy-Weinberg. Os valores encontram-se em frequências absolutas.

		Abobral	Galvão	São Pedro	Pedro Cubas	Pilões	Maria Rosa	André Lopes	Nhunguara	Sapatu	Ivaporunduva	Total	
LEP A19G	alelos	A	77	22	26	72	32	7	78	90	46	69	519 (33,6%)
		G	111	78	102	112	56	27	134	128	114	163	1025 (66,4%)
	genótipos	A/A	17	2	2	16	7	0	14	20	6	8	92 (11,9%)
		A/G	43	18	22	40	18	7	50	50	34	53	335 (43,4%)
		G/G	34	30	40	36	19	10	42	39	40	55	345 (44,7%)
	N	94	50	64	92	44	17	106	109	80	116	772	
	χ^2 (1 g.l.)	0,275	0,119	0,244	0,701	0,592	1,142	0,021	0,315	0,111	1,009	0,592	
	p	0,599	0,729	0,621	0,402	0,441	0,285	0,884	0,574	0,738	0,315	0,442	
LEPR Gln223Arg	alelos	Gln	131	57	59	115	47	12	145	132	100	177	975 (63,2%)
		Arg	57	43	71	67	45	16	69	86	58	55	567 (36,8%)
	genótipos	Gln/Gln	44	16	14	34	15	4	47	39	29	66	308 (39,9%)
		Gln/Arg	43	25	31	47	17	4	51	54	42	45	359 (46,6%)
		Arg/Arg	7	9	20	10	14	6	9	16	8	5	104 (13,5%)
	N	94	50	65	91	46	14	107	109	79	116	771	
	χ^2 (1 g.l.)	0,641	0,020	0,093	1,104	3,122	2,430	0,883	0,149	1,641	0,608	0,001	
	p	0,423	0,888	0,760	0,293	0,077	0,119	0,347	0,699	0,200	0,435	0,970	

* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%

Tabela XXIII: Continuação.

			Abobral	Galvão	São Pedro	Pedro Cubas	Pilões	Maria Rosa	André Lopes	Nhunguara	Sapatu	Ivaporunduva	Total
ADRB2 Arg16Gly	Alelos	Arg	81	32	45	70	55	18	80	79	81	82	623 (41,4%)
		Gly	109	64	81	112	33	16	124	129	75	138	881 (58,6%)
	genótipos	Arg/Arg	17	6	7	13	17	3	19	8	20	11	121 (16,1%)
		Arg/Gly	47	20	31	44	21	12	42	63	41	60	381 (50,7%)
		Gly/Gly	31	22	25	34	6	2	41	33	17	39	250 (33,2%)
	N	95	48	63	91	44	17	102	104	78	110	765	
	χ^2 (1 g.l.)	0,012	0,187	0,323	0,041	0,145	2,951	1,894	8,497	0,217	3,049	0,493	
	p	0,911	0,665	0,570	0,838	0,703	0,086	0,169	0,004*	0,641	0,081	0,482	
PPARG Pro12Ala	alelos	Pro	170	94	101	175	57	18	181	183	155	178	1313 (87,0%)
		Ala	16	6	29	11	33	13	25	29	5	30	197 (13,0%)
	genótipos	Pro/Pro	76	44	38	82	23	5	80	77	75	75	576 (76,3%)
		Pro/Ala	16	6	25	11	11	9	21	29	5	28	161 (21,3%)
		Ala/Ala	0	0	2	0	11	2	2	0	0	1	18 (2,4%)
	N	93	50	65	93	45	16	103	106	80	104	755	
	χ^2 (1 g.l.)	0,823	0,203	0,780	0,367	10,09	0,440	0,199	2,661	0,083	0,85	2,72	
	p	0,364	0,652	0,377	0,544	0,001*	0,507	0,655	0,103	0,733	0,355	0,099	

* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%

Tabela XXIII: Continuação

			Abobral	Galvão	São Pedro	Pedro Cubas	Pilões	Maria Rosa	André Lopes	Nhunguara	Sapatu	Ivaporunduva	Total
PL/N 6209T>C	alelos	A	77	66	74	71	32	11	94	75	46	119	665 (42,2%)
		G	109	34	56	115	60	25	122	143	110	137	911 (57,8%)
	genótipos	A/A	19	22	22	13	9	2	20	14	14	32	167 (21,1%)
		A/G	39	22	30	45	14	7	54	47	18	55	331 (42,0%)
		G/G	35	6	13	35	23	9	34	48	46	41	290 (36,8%)
	N	93	50	65	93	46	18	108	109	78	128	788	
	χ^2 (1 g.l.)	10,780	0,019	0,225	0,058	4,984	0,125	0,031	0,217	15,450	2,379	15,207	
	p	0,001*	0,890	0,635	0,809	0,026*	0,723	0,859	0,641	0,000*	0,123	0,000*	
RETN -420C>G	alelos	C	124	56	93	103	73	31	141	122	98	163	1004 (65,1%)
		G	58	44	33	79	21	5	69	86	54	89	538 (34,9%)
	genótipos	C/C	43	14	37	28	28	13	47	34	35	47	326 (42,3%)
		G/C	38	28	19	47	17	5	47	54	28	69	352 (45,7%)
		G/G	10	8	7	16	2	0	11	16	13	10	93 (12,1%)
	N	91	50	63	91	47	18	105	104	76	126	771	
	χ^2 (1 g.l.)	0,134	0,929	3,047	0,239	0,084	0,468	0,022	0,517	2,912	4,969	0,018	
	p	0,714	0,335	0,081	0,625	0,771	0,494	0,882	0,472	0,088	0,026*	0,892	

* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%

Tabela XXIII: Continuação.

		Abobral	Galvão	São Pedro	Pedro Cubas	Pilões	Maria Rosa	André Lopes	Nhunguara	Sapatu	Ivaporunduva	Total	
INS/G rs7566605	alelos	G	141	78	126	150	78	23	172	181	131	221	1301 (84,3%)
		C	45	20	0	36	16	13	34	23	27	29	243 (15,7%)
	genótipos	G/G	53	32	63	61	32	7	72	79	52	100	551 (71,4%)
		C/G	35	14	0	28	14	9	28	23	27	21	199 (25,8%)
		C/C	5	3	0	4	1	2	3	0	0	4	22 (2,8%)
	N	93	49	63	93	47	18	103	102	79	125	772	
	χ^2 (1 g.l.)	0,062	0,711	0,000	0,117	0,139	0,125	0,019	1,647	3,355	4,087	0,599	
	p	0,802	0,399	1,000	0,732	0,709	0,723	0,890	0,199	0,067	0,043*	0,439	

* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%

Nas Tabelas XXIV, XXV, XXVI e XXVII encontram-se as frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos nos diferentes grupos, divididos em função do IMC, da Cc e da RCQ, respectivamente. O valor **p** refere-se à probabilidade encontrada nas tabelas de contingência construídas para comparar as frequências entre os grupos.

Optamos por agrupar os genótipos de modo a construir três modelos de dominância. No modelo codominante, em que se postula não haver dominância de nenhum genótipo sobre os demais, verificamos se entre os grupos (controle x caso) existia diferença significativa entre as frequências dos três genótipos em separado. No modelo recessivo, no qual o alelo considerado de risco estaria influenciando o fenótipo apenas quando em homozigose, verificamos se entre os grupos existia diferença significativa entre as frequências do genótipo homozigoto para o alelo de risco e a frequência dos outros dois genótipos somados. Por fim, no modelo dominante, no qual postula-se que tanto o genótipo homozigoto para o alelo de risco quanto o heterozigoto estariam influenciando o fenótipo, verificamos se entre os grupos havia diferença significativa entre as frequências dos genótipos homozigotos para o alelo que não é considerado o de risco e a frequência dos outros dois genótipos somados.

Tabela XXIV: Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres e homens com IMC<25 Kg/m² e IMC≥25 Kg/m² e segundo os três modelos de dominância (* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Alelos	A	138	0,308	144	0,360			190	0,344	47	0,326		
	G	310	0,692	256	0,640			362	0,656	97	0,674		
	Total	448		400		2,571	0,109	552		144		0,161	0,688
Modelo codominante	Genótipos	A/A	19	0,085	27	0,135		38	0,138	8	0,111		
		A/G	100	0,446	90	0,450		114	0,413	31	0,431		
		G/G	105	0,469	83	0,415		124	0,449	33	0,458		
		Total	224		200		3,144	0,208	276		72		0,357
Modelo recessivo	Genótipos	A/A	19	0,085	27	0,135		38	0,138	8	0,111		
		A/G + G/G	205	0,915	173	0,865		238	0,862	64	0,889		
		Total	224		200		2,751	0,097	276		72		0,351
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	119	0,531	117	0,585		152	0,551	39	0,542		
		G/G	105	0,469	83	0,415		124	0,449	33	0,458		
		Total	224		200		1,237	0,266	276		72		0,019

Tabela XXIV: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	Gln	265	0,594	262	0,649		356	0,652	92	0,630		
		Arg	181	0,406	142	0,351		190	0,348	54	0,370		
	Total	446		404		2,657	0,103	546		146		0,242	0,623
Modelo codominante	Genótipos	Gln/Gln	84	0,377	80	0,396		114	0,418	30	0,411		
		Gln/Arg	97	0,435	102	0,505		128	0,469	32	0,438		
		Arg/Arg	42	0,188	20	0,099		31	0,114	11	0,151		
	Total	223		202		7,009	0,030*	273		73		0,776	0,678
Modelo recessivo	Genótipos	Gln/Gln + Gln/Arg	181	0,812	182	0,901		242	0,886	62	0,849		
		Arg/Arg	42	0,188	20	0,099		31	0,114	11	0,151		
	Total	223		202		6,788	0,009*	273		73		0,745	0,388
Modelo dominante	Genótipos	Gln/Gln	84	0,377	80	0,396		114	0,418	30	0,411		
		Gln/Arg + Arg/Arg	139	0,623	122	0,604		159	0,582	43	0,589		
	Total	223		202		0,168	0,682	273		73		0,010	0,919
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	Arg	183	0,418	160	0,415		219	0,404	59	0,434		
		Gly	255	0,582	226	0,585		323	0,596	77	0,566		
	Total	438		386		0,009	0,924	542		136		0,398	0,528
Modelo codominante	Genótipos	Arg/Arg	39	0,178	32	0,166		40	0,148	9	0,132		
		Arg/Gly	105	0,479	96	0,497		139	0,513	41	0,603		
		Gly/Gly	75	0,342	65	0,337		92	0,339	18	0,265		
	Total	219		193		0,167	0,920	271		68		1,854	0,396
Modelo recessivo	Genótipos	Arg/Arg	39	0,178	32	0,166		40	0,148	9	0,132		
		Arg/Gly + Gly/Gly	180	0,822	161	0,834		231	0,852	59	0,868		
	Total	219		193		0,108	0,742	271		68		0,102	0,749
Modelo dominante	Genótipos	Arg/Arg + Arg/Gly	144	0,658	128	0,663		179	0,661	50	0,735		
		Gly/Gly	75	0,342	65	0,337		92	0,339	18	0,265		
	Total	219		193		0,015	0,903	271		68		1,387	0,239

Tabela XXIV: Continuação.

Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>															
		Mulheres						Homens							
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p		
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR				
Modelo codominante	Alelos	Pro	383	0,874	337	0,873			468	0,857	121	0,890			
		Ala	55	0,126	49	0,127			78	0,143	15	0,110			
		Total	438		386		0,004	0,953	546		136		0,980	0,322	
	Genótipos	Pro/Pro	170	0,776	147	0,762			204	0,747	53	0,779			
		Pro/Ala	43	0,196	43	0,223			60	0,220	15	0,221			
		Ala/Ala	6	0,027	3	0,016			9	0,033	0	0,000			
		Total	219		193		1,032	0,597	273		68		2,317	0,314	
	Genótipos	Pro/Pro + Pro/Ala	213	0,973	190	0,984			264	0,967	68	1,000			
		Ala/Ala	6	0,027	3	0,016			9	0,033	0	0,000			
		Total	219		193		0,675	0,411	273		68		2,303	0,129	
Modelo dominante	Genótipos	Pro/Pro	170	0,776	147	0,762			204	0,747	53	0,779			
		Pro/Ala + Ala/Ala	49	0,224	46	0,238			69	0,253	15	0,221			
		Total	219		193		0,123	0,726	273		68		0,303	0,582	
Polimorfismo 6209T>C no Gene <i>PLIN</i>															
		Mulheres						Homens							
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p		
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR				
Modelo codominante	Alelos	A	200	0,439	162	0,399			235	0,415	68	0,459			
		G	256	0,561	244	0,601			331	0,585	80	0,541			
		Total	456		406		1,381	0,240	566		148		0,941	0,332	
	Genótipos	A/A	53	0,232	40	0,197			59	0,208	15	0,203			
		A/G	94	0,412	82	0,404			117	0,413	38	0,514			
		G/G	81	0,355	81	0,399			107	0,378	21	0,284			
		Total	228		203		1,189	0,552	283		74		2,818	0,244	
	Modelo recessivo	Genótipos	A/A	53	0,232	40	0,197			59	0,208	15	0,203		
			A/G +G/G	175	0,768	163	0,803			224	0,792	59	0,797		
			Total	228		203		0,796	0,372	283		74		0,012	0,913
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	147	0,645	122	0,601			176	0,622	53	0,716			
		G/G	81	0,355	81	0,399			107	0,378	21	0,284			
		Total	228		203		0,876	0,349	283		74		2,269	0,132	

Tabela XXIV: Continuação.

Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	C	305	0,684	256	0,637	2,090	0,148	350	0,632	93	0,664	0,512	0,474	
	G	141	0,316	146	0,363			204	0,368	47	0,336			
	Total	446		402				554		140				
Modelo codominante	Genótipos	C/C	103	0,462	80	0,398	2,149	0,341	112	0,404	31	0,443	0,509	0,775
		G/C	99	0,444	96	0,478			126	0,455	31	0,443		
		G/G	21	0,094	25	0,124			39	0,141	8	0,114		
		Total	223		201				277		70			
Modelo recessivo	Genótipos	C/C + G/C	202	0,906	176	0,876	0,997	0,318	238	0,859	62	0,886	0,335	0,563
		G/G	21	0,094	25	0,124			39	0,141	8	0,114		
		Total	223		201				277		70			
Modelo dominante	Genótipos	C/C	103	0,462	80	0,398	1,758	0,185	112	0,404	31	0,443	0,342	0,558
		G/C +G/G	120	0,538	121	0,602			165	0,596	39	0,557		
		Total	223		201				277		70			
Polimorfismo rs7566605 no gene <i>INSIG2</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	IMC < 25		IMC ≥ 25		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	G	371	0,839	342	0,855	0,396	0,529	468	0,839	119	0,826	0,127	0,722	
	C	71	0,161	58	0,145			90	0,161	25	0,174			
	Total	442		400				558		144				
Modelo codominante	Genótipos	G/G	156	0,706	150	0,750	2,223	0,329	194	0,695	50	0,694	1,522	0,467
		C/G	59	0,267	42	0,210			80	0,287	19	0,264		
		C/C	6	0,027	8	0,040			5	0,018	3	0,042		
		Total	221		200				279		72			
Modelo recessivo	Genótipos	G/G + C/G	215	0,973	192	0,960	0,539	0,463	274	0,982	69	0,958	1,449	0,229
		C/C	6	0,027	8	0,040			5	0,018	3	0,042		
		Total	221		200				279		72			
Modelo dominante	Genótipos	G/G	156	0,706	150	0,750	1,029	0,310	194	0,695	50	0,694	0,000	0,988
		C/G + C/C	65	0,294	50	0,250			85	0,305	22	0,306		
		Total	221		200				279		72			

A análise da Tabela XXIV permitiu observar que, em relação ao polimorfismo *LEPR* *GLN223Arg*, entre as mulheres, houve diferença estatisticamente significativa da frequência dos genótipos entre os grupos, quando adotados os modelos codominante e recessivo. A frequência do genótipo Arg/Arg foi maior no grupo das mulheres com IMC<25 Kg/m² quando comparada ao grupo com IMC≥25 Kg/m² (p=0,030, modelo codominante e p=0,009, modelo recessivo).

Tabela XXV: Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres e homens com IMC<30 Kg/m² e IMC≥30 Kg/m² e segundo os três modelos de dominância (* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Alelos	A	228	0,324	54	0,375			230	0,340	7	0,350		
	G	476	0,676	90	0,625			446	0,660	13	0,650		
	Total	704		144		1,408	0,235	676		20		0,008	0,928
Modelo codominante	Genótipos												
	A/A	39	0,111	7	0,097			46	0,136	0	0,000		
	A/G	150	0,426	40	0,556			138	0,408	7	0,700		
	G/G	163	0,463	25	0,347			154	0,456	3	0,300		
	Total	352		72		4,145	0,126	338		10		3,866	0,145
Modelo recessivo	Genótipos												
	A/A	39	0,111	7	0,097			46	0,136	0	0,000		
	A/G + G/G	313	0,889	65	0,903			292	0,864	10	1,000		
	Total	352		72		0,114	0,736	338		10			
Modelo dominante	Genótipos												
	A/A + A/G	189	0,537	47	0,653			184	0,544	7	0,700		
	G/G	163	0,463	25	0,347			154	0,456	3	0,300		
	Total	352		72		3,250	0,071	338		10		0,950	0,330

Tabela XXV: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Modelo codominante	Alelos	Gln	432	0,615	95	0,642		435	0,647	13	0,650		
		Arg	270	0,385	53	0,358		237	0,353	7	0,350		
		Total	702		148		0,365 0,546	672		20		0,001 0,980	
	Genótipos	Gln/Gln	134	0,382	30	0,405		139	0,414	5	0,500		
Modelo recessivo		Gln/Arg	164	0,467	35	0,473		157	0,467	3	0,300		
		Arg/Arg	53	0,151	9	0,122		40	0,119	2	0,200		
		Total	351		74		0,454 0,797	336		10		1,268 0,526	
	Genótipos	Gln/Gln + Gln/Arg	298	0,849	65	0,878		296	0,881	8	0,800		
Modelo dominante		Arg/Arg	53	0,151	9	0,122		40	0,119	2	0,200		
		Total	351		74		0,423 0,515	336		10		0,597 0,440	
	Genótipos	Gln/Gln	134	0,382	30	0,405		139	0,414	5	0,500		
		Gln/Arg + Arg/Arg	217	0,618	44	0,595		197	0,586	5	0,500		
		Total	351		74		0,144 0,704	336		10		0,298 0,585	
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>													
		Mulheres						Homens					
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Modelo codominante	Alelos	Arg	294	0,430	49	0,350		269	0,409	9	0,450		
		Gly	390	0,570	91	0,650		389	0,591	11	0,550		
		Total	684		140		3,048 0,081	658		20		0,136 0,712	
	Genótipos	Arg/Arg	64	0,187	7	0,100		48	0,146	1	0,100		
Modelo recessivo		Arg/Gly	166	0,485	35	0,500		173	0,526	7	0,700		
		Gly/Gly	112	0,327	28	0,400		108	0,328	2	0,200		
		Total	342		70		3,485 0,175	329		10		1,188 0,552	
	Genótipos	Arg/Arg	64	0,187	7	0,100		48	0,146	1	0,100		
Modelo dominante		Arg/Gly + Gly/Gly	278	0,813	63	0,900		281	0,854	9	0,900		
		Total	342		70		3,093 0,079	329		10		0,165 0,684	
	Genótipos	Arg/Arg + Arg/Gly	230	0,673	42	0,600		221	0,672	8	0,800		
		Gly/Gly	112	0,327	28	0,400		108	0,328	2	0,200		
		Total	342		70		1,362 0,243	329		10		0,728 0,393	

Tabela XXV: Continuação.

Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	Pro	601	0,884	119	0,826	3,555	0,059	572	0,864	17	0,850	0,033	0,857	
	Ala	79	0,116	25	0,174			90	0,136	3	0,150			
	Total	680		144				662		20				
Modelo codominante	Genótipos	Pro/Pro	269	0,791	48	0,667	6,537	0,037*	250	0,755	7	0,700	0,611	0,737
		Pro/Ala	63	0,185	23	0,319			72	0,218	3	0,300		
		Ala/Ala	8	0,024	1	0,014			9	0,027	0	0,000		
		Total	340		72				331		10			
Modelo recessivo	Genótipos	Pro/Pro + Pro/Ala	332	0,976	71	0,986	0,258	0,611	322	0,973	10	1,000	0,279	0,597
		Ala/Ala	8	0,024	1	0,014			9	0,027	0	0,000		
		Total	340		72				331		10			
Modelo dominante	Genótipos	Pro/Pro	269	0,791	48	0,667	5,192	0,023*	250	0,755	7	0,700	0,160	0,689
		Pro/Ala + Ala/Ala	71	0,209	24	0,333			81	0,245	3	0,300		
		Total	340		72				331		10			
Polimorfismo 6209T>C no Gene <i>PLIN</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	A	293	0,409	69	0,473	2,000	0,157	293	0,422	10	0,500	0,482	0,488	
	G	423	0,591	77	0,527			401	0,578	10	0,500			
	Total	716		146				694		20				
Modelo codominante	Genótipos	A/A	74	0,207	19	0,260	1,728	0,421	72	0,207	2	0,200	1,375	0,503
		A/G	145	0,405	31	0,425			149	0,429	6	0,600		
		G/G	139	0,388	23	0,315			126	0,363	2	0,200		
		Total	358		73				347		10			
Modelo recessivo	Genótipos	A/A	74	0,207	19	0,260	1,028	0,311	72	0,207	2	0,200	0,003	0,954
		A/G +G/G	284	0,793	54	0,740			275	0,793	8	0,800		
		Total	358		73				347		10			
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	219	0,612	50	0,685	1,385	0,239	221	0,637	8	0,800	1,124	0,289
		G/G	139	0,388	23	0,315			126	0,363	2	0,200		
		Total	358		73				347		10			

Tabela XXV: Continuação.

Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
	Alelos	C	473	0,674	88	0,603			427	0,634	16	0,800		
		G	229	0,326	58	0,397			247	0,366	4	0,200		
		Total	702		146		2,725	0,099	674		20		2,332	0,127
Modelo codominante	Genótipos	C/C	159	0,453	24	0,329			137	0,407	6	0,600		
		G/C	155	0,442	40	0,548			153	0,454	4	0,400		
		G/G	37	0,105	9	0,123			47	0,139	0	0,000		
		Total	351		73		3,825	0,148	337		10		2,339	0,310
Modelo recessivo	Genótipos	C/C + G/C	314	0,895	64	0,877			290	0,861	10	1,000		
		G/G	37	0,105	9	0,123			47	0,139	0	0,000		
		Total	351		73		0,200	0,655	337		10		1,613	0,204
Modelo dominante	Genótipos	C/C	159	0,453	24	0,329			137	0,407	6	0,600		
		G/C +G/G	192	0,547	49	0,671			200	0,593	4	0,400		
		Total	351		73		3,801	0,051	337		10		1,500	0,221
Polimorfismo rs7566605 no gene <i>INSIG2</i>														
		Mulheres						Homens						
		IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	IMC < 30		IMC ≥ 30		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
	Alelos	G	589	0,846	124	0,849			570	0,836	17	0,850		
		C	107	0,154	22	0,151			112	0,164	3	0,150		
		Total	696		146		0,009	0,926	682		20		0,029	0,865
Modelo codominante	Genótipos	G/G	251	0,721	55	0,753			237	0,695	7	0,700		
		C/G	87	0,250	14	0,192			96	0,282	3	0,300		
		C/C	10	0,029	4	0,055			8	0,023	0	0,000		
		Total	348		73		2,171	0,338	341		10		0,247	0,884
Modelo recessivo	Genótipos	G/G + C/G	338	0,971	69	0,945			333	0,977	10	1,000		
		C/C	10	0,029	4	0,055			8	0,023	0	0,000		
		Total	348		73		1,275	0,259	341		10		0,240	0,624
Modelo dominante	Genótipos	G/G	251	0,721	55	0,753			237	0,695	7	0,700		
		C/G + C/C	97	0,279	18	0,247			104	0,305	3	0,300		
		Total	348		73		0,314	0,575	341		10		0,001	0,973

Analisando a Tabela XXV podemos verificar que, em relação ao polimorfismo *PPARG Pro12A/a* no grupo das mulheres, existe diferença estatisticamente significativa da frequência dos genótipos, quando adotados os modelos codominante e dominante. A frequência do genótipo heterozigoto C/G é maior entre as mulheres com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ em relação àquelas com $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ ($p=0,037$). Sob o modelo dominante, a frequência dos genótipos C/G e G/G somados é maior no grupo das mulheres com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ do que no grupo com $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ ($p=0,023$).

Na Tabela XXVI a seguir, apresentamos os resultados das análises caso-controle em relação à Circunferência da cintura (Cc).

Tabela XXVI: Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres com Circunferência da cintura (Cc) < 80cm e $Cc \geq 80\text{cm}$ e homens com $Cc < 94\text{cm}$ e $Cc \geq 94\text{cm}$, segundo os três modelos de dominância (* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>													
		Mulheres						Homens					
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ^2	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Alelos	A	81	0,346	132	0,328			157	0,341	9	0,265		
	G	153	0,654	270	0,672			303	0,659	25	0,735		
	Total	234		402		0,210	0,647	460		34		0,833	0,362
Modelo codominante	Genótipos												
	A/A	15	0,128	21	0,104			31	0,135	0	0,000		
	A/G	51	0,436	90	0,448			95	0,413	9	0,529		
	G/G	51	0,436	90	0,448			104	0,452	8	0,471		
	Total	117		201		0,415	0,813	230		17		2,812	0,245
Modelo recessivo	Genótipos												
	A/A	15	0,128	21	0,104			31	0,135	0	0,000		
	A/G + G/G	102	0,872	180	0,896			199	0,865	17	1,000		
	Total	117		201		0,415	0,520	230		17		2,620	0,106
Modelo dominante	Genótipos												
	A/A + A/G	66	0,564	111	0,552			126	0,548	9	0,529		
	G/G	51	0,436	90	0,448			104	0,452	8	0,471		
	Total	117		201		0,042	0,837	230		17		0,022	0,883

Tabela XXVI: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>													
		Mulheres						Homens					
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ^2	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	Gln	136	0,581	252	0,624		283	0,615	25	0,735		
		Arg	98	0,419	152	0,376		177	0,385	9	0,265		
		Total	234		404		1,127	0,289	460		34		1,945
	Modelo codominante	Genótipos	Gln/Gln	43	0,368	76	0,376		84	0,365	9	0,529	
Gln/Arg			50	0,427	100	0,495		115	0,500	7	0,412		
Arg/Arg			24	0,205	26	0,129		31	0,135	1	0,059		
Total			117		202		3,497	0,174	230		17		2,088
Modelo recessivo	Genótipos	Gln/Gln + Gln/Arg	43	0,368	76	0,376		84	0,365	9	0,529		
		Arg/Arg	74	0,632	126	0,624		146	0,635	8	0,471		
		Total	117		202		0,024	0,877	230		17		1,818
Modelo dominante	Genótipos	Gln/Gln	93	0,795	176	0,871		199	0,865	16	0,941		
		Gln/Arg + Arg/Arg	24	0,205	26	0,129		31	0,135	1	0,059		
		Total	117		202		3,273	0,070	230		17		0,810
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>													
		Mulheres						Homens					
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ^2	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	Arg	101	0,435	156	0,400		186	0,413	15	0,441		
		Gly	131	0,565	234	0,600		264	0,587	19	0,559		
		Total	232		390		0,749	0,387	450		34		0,101
Modelo codominante	Genótipos	Arg/Arg	24	0,207	29	0,149		35	0,156	2	0,118		
		Arg/Gly	53	0,457	98	0,503		116	0,516	11	0,647		
		Gly/Gly	39	0,336	68	0,349		74	0,329	4	0,235		
		Total	116		195		1,790	0,409	225		17		1,099
Modelo recessivo	Genótipos	Arg/Arg	24	0,207	29	0,149		35	0,156	2	0,118		
		Arg/Gly + Gly/Gly	92	0,793	166	0,851		190	0,844	15	0,882		
		Total	116		195		1,741	0,187	225		17		0,175
Modelo dominante	Genótipos	Arg/Arg + Arg/Gly	77	0,664	127	0,651		151	0,671	13	0,765		
		Gly/Gly	39	0,336	68	0,349		74	0,329	4	0,235		
		Total	116		195		0,050	0,822	225		17		0,634

Tabela XXVI: Continuação.

Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>														
		Mulheres						Homens						
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ^2	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Modelo codominante	Alelos	Pro	210	0,897	332	0,847			398	0,865	31	0,912		
		Ala	24	0,103	60	0,153			62	0,135	3	0,088		
		Total	234		392		3,216	0,073	460		34		0,600	0,438
	Genótipos	Pro/Pro	95	0,812	141	0,719			173	0,752	14	0,824		
		Pro/Ala	20	0,171	50	0,255			52	0,226	3	0,176		
Ala/Ala		2	0,017	5	0,026			5	0,022	0	0,000			
Total		117		196		3,385	0,184	230		17		0,651	0,722	
Modelo recessivo	Genótipos	Pro/Pro + Pro/Ala	115	0,983	191	0,974			225	0,978	17	1,000		
		Ala/Ala	2	0,017	5	0,026			5	0,022	0	0,000		
		Total	117		196		0,237	0,626	230		17		0,377	0,539
Modelo dominante	Genótipos	Pro/Pro	95	0,812	141	0,719			173	0,752	14	0,824		
		Pro/Ala + Ala/Ala	22	0,188	55	0,281			57	0,248	3	0,176		
		Total	117		196		3,385	0,066	230		17		0,438	0,508
Polimorfismo 6209T>C noGene <i>PLIN</i>														
		Mulheres						Homens						
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ^2	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Modelo codominante	Alelos	A	92	0,387	173	0,422			202	0,428	17	0,500		
		G	146	0,613	237	0,578			270	0,572	17	0,500		
		Total	238		410		0,781	0,377	472		34		0,670	0,413
	Genótipos	A/A	22	0,185	44	0,215			55	0,233	3	0,176		
A/G		48	0,403	85	0,415			92	0,390	11	0,647			
G/G		49	0,412	76	0,371			89	0,377	3	0,176			
Total		119		205		0,679	0,712	236		17		4,554	0,103	
Modelo recessivo	Genótipos	A/A	22	0,185	44	0,215			55	0,233	3	0,176		
		A/G +G/G	97	0,815	161	0,785			181	0,767	14	0,824		
		Total	119		205		0,411	0,521	236		17		0,287	0,592
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	70	0,588	129	0,629			147	0,623	14	0,824		
		G/G	49	0,412	76	0,371			89	0,377	3	0,176		
		Total	119		205		0,535	0,465	236		17		2,759	0,097

Tabela XXVI: Continuação.

Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>														
		Mulheres						Homens						
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ ²	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ ²	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	C	167	0,720	266	0,655	2,830	0,093	294	0,642	21	0,618	0,081	0,776	
	G	65	0,280	140	0,345			164	0,358	13	0,382			
	Total	232		406				458		34				
Modelo codominante	Genótipos	C/C	61	0,526	86	0,424	3,154	0,207	100	0,437	5	0,294	3,784	0,151
		G/C	45	0,388	94	0,463			94	0,410	11	0,647		
		G/G	10	0,086	23	0,113			35	0,153	1	0,059		
		Total	116		203				229		17			
Modelo recessivo	Genótipos	C/C + G/C	106	0,914	180	0,887	0,584	0,445	194	0,847	16	0,941	1,120	0,290
		G/G	10	0,086	23	0,113			35	0,153	1	0,059		
		Total	116		203				229		17			
Modelo dominante	Genótipos	C/C	61	0,526	86	0,424	3,104	0,078	100	0,437	5	0,294	1,315	0,252
		G/C +G/G	55	0,474	117	0,576			129	0,563	12	0,706		
		Total	116		203				229		17			
Polimorfismo rs7566605 no gene <i>INSIG2</i>														
		Mulheres						Homens						
		Cc < 80		Cc ≥ 80		χ ²	p	Cc < 94		Cc ≥ 94		χ ²	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Alelos	G	197	0,828	335	0,842	0,213	0,645	391	0,843	25	0,735	2,656	0,103	
	C	41	0,172	63	0,158			73	0,157	9	0,265			
	Total	238		398				464		34				
Modelo codominante	Genótipos	G/G	79	0,664	147	0,739	9,307	0,010*	165	0,711	9	0,529	2,646	0,266
		C/G	39	0,328	41	0,206			61	0,263	7	0,412		
		C/C	1	0,008	11	0,055			6	0,026	1	0,059		
		Total	119		199				232		17			
Modelo recessivo	Genótipos	G/G + C/G	118	0,992	188	0,945	4,506	0,034*	226	0,974	16	0,941	0,630	0,427
		C/C	1	0,008	11	0,055			6	0,026	1	0,059		
		Total	119		199				232		17			
Modelo dominante	Genótipos	G/G	79	0,664	147	0,739	2,028	0,154	165	0,711	9	0,529	2,487	0,115
		C/G + C/C	40	0,336	52	0,261			67	0,289	8	0,471		
		Total	119		199				232		17			

A Tabela XXVI mostrou resultados estatisticamente significativos de associação da Circunferência da cintura ao polimorfismo *INSIG2 rs7566605*. Nas mulheres, a frequência do genótipo C/C foi significativamente maior entre as mulheres com Cc $\geq$ 80cm do que nas mulheres com Cc < 80cm (p=0,010 e 0,034 em relação aos modelos codominante e recessivo, respectivamente).

A seguir, apresentamos na Tabela XXVII, os resultados das análises caso-controle em relação à RCQ (RCQ).

Tabela XXVII: Comparação das frequências dos alelos e genótipos dos polimorfismos estudados em mulheres com RCQ<0,81 e RCQ $\geq$ 0,81 e homens com RCQ<0,96 e RCQ $\geq$ 0,96, segundo os três modelos de dominância (* valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo A19G Gene <i>LEP</i>													
		Mulheres						Homens					
		RCQ < 0,81		RCQ $\geq$ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ $\geq$ 0,96		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
Alelos	A	35	0,350	176	0,332	0,121	0,728	96	0,329	70	0,350	0,239	0,625
	G	65	0,650	354	0,668			196	0,671	130	0,650		
	Total	100		530				292		200			
Modelo codominante	Genótipos	A/A	5	0,100	31	0,117	0,835	22	0,151	9	0,090	6,902	0,032*
		A/G	25	0,500	114	0,430		52	0,356	52	0,520		
		G/G	20	0,400	120	0,453		72	0,493	39	0,390		
		Total	50		265			146		100			
Modelo recessivo	Genótipos	A/A	5	0,100	31	0,117	0,120	22	0,151	9	0,090	1,984	0,159
		A/G + G/G	45	0,900	234	0,883		124	0,849	91	0,910		
		Total	50		265			146		100			
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	30	0,600	145	0,547	0,475	74	0,507	61	0,610	2,250	0,110
		G/G	20	0,400	120	0,453		72	0,493	39	0,390		
		Total	50		265			146		100			

Tabela XXVII: Continuação

Polimorfismo Gln223Arg Gene <i>LEPR</i>														
		Mulheres						Homens						
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
	Alelos	Gln	57	0,559	328	0,619			176	0,599	131	0,662		
		Arg	45	0,441	202	0,381			118	0,401	67	0,338		
		Total	102		530		1,295	0,255	294		198		2,000	0,157
Modelo codominante	Genótipos	Gln/Gln	18	0,353	100	0,377			51	0,347	42	0,424		
		Gln/Arg	21	0,412	128	0,483			74	0,503	47	0,475		
		Arg/Arg	12	0,235	37	0,140			22	0,150	10	0,101		
		Total	51		265		3,053	0,217	147		99		2,110	0,348
Modelo recessivo	Genótipos	Gln/Gln + Gln/Arg	18	0,353	100	0,377			51	0,347	42	0,424		
		Arg/Arg	33	0,647	165	0,623			96	0,653	57	0,576		
		Total	51		265		0,109	0,741	147		99		1,504	0,220
Modelo dominante	Genótipos	Gln/Gln	39	0,765	228	0,860			125	0,850	89	0,899		
		Gln/Arg + Arg/Arg	12	0,235	37	0,140			22	0,150	10	0,101		
		Total	51		265		2,988	0,084	147		99		1,237	0,266
Polimorfismo Arg16Gly do gene <i>ADRB2</i>														
		Mulheres						Homens						
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
	Alelos	Arg	99	0,434	148	0,407			110	0,385	91	0,464		
		Gly	129	0,566	216	0,593			176	0,615	105	0,536		
		Total	228		364		0,440	0,507	286		196		3,036	0,081
Modelo codominante	Genótipos	Arg/Arg	21	0,184	35	0,192			19	0,133	18	0,184		
		Arg/Gly	57	0,500	78	0,429			72	0,503	55	0,561		
		Gly/Gly	36	0,316	69	0,379			52	0,364	25	0,255		
		Total	114		182		1,601	0,449	143		98		3,489	0,175
Modelo recessivo	Genótipos	Arg/Arg	21	0,184	35	0,192			19	0,133	18	0,184		
		Arg/Gly + Gly/Gly	93	0,816	147	0,808			124	0,867	80	0,816		
		Total	114		182		0,030	0,863	143		98		1,155	0,283
Modelo dominante	Genótipos	Arg/Arg + Arg/Gly	78	0,684	113	0,621			91	0,636	73	0,745		
		Gly/Gly	36	0,316	69	0,379			52	0,364	25	0,255		
		Total	114		182		1,228	0,268	143		98		3,150	0,076

Tabela XXVII: Continuação.

Polimorfismo Pro12Ala Gene <i>PPARG</i>														
		Mulheres						Homens						
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Modelo codominante	Alelos	Pro	88	0,898	448	0,858	1,111	0,292	256	0,883	171	0,847	1,363	0,243
		Ala	10	0,102	74	0,142			34	0,117	31	0,153		
		Total	98		522				290		202			
	Genótipos	Pro/Pro	39	0,796	194	0,743	1,588	0,452	113	0,779	73	0,723	1,433	0,489
		Pro/Ala	10	0,204	60	0,230			30	0,207	25	0,248		
Ala/Ala		0	0,000	7	0,027	2			0,014	3	0,030			
Total		49		261		145				101				
Modelo recessivo	Genótipos	Pro/Pro + Pro/Ala	49	1,000	254	0,973	1,345	0,246	143	0,986	98	0,970	0,757	0,384
		Ala/Ala	0	0,000	7	0,027			2	0,014	3	0,030		
		Total	49		261				145		101			
Modelo dominante	Genótipos	Pro/Pro	39	0,796	194	0,743	0,161	0,434	113	0,779	73	0,723	1,032	0,310
		Pro/Ala + Ala/Ala	10	0,204	67	0,257			32	0,221	28	0,277		
		Total	49		261				145		101			
Polimorfismo 6209T>C Gene <i>PLIN</i>														
		Mulheres						Homens						
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p	
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR			
Modelo codominante	Alelos	A	43	0,439	221	0,406	0,363	0,547	135	0,462	84	0,396	2,184	0,139
		G	55	0,561	323	0,594			157	0,538	128	0,604		
		Total	98		544				292		212			
	Genótipos	A/A	12	0,245	54	0,199	0,549	0,760	38	0,260	20	0,189	2,011	0,366
A/G		19	0,388	113	0,415	59			0,404	44	0,415			
G/G		18	0,367	105	0,386	49			0,336	42	0,396			
Total		49		272		146				106				
Modelo recessivo	Genótipos	A/A	12	0,245	54	0,199	0,547	0,460	38	0,260	20	0,189	1,777	0,183
		A/G +G/G	37	0,755	218	0,801			108	0,740	86	0,811		
		Total	49		272				146		106			
Modelo dominante	Genótipos	A/A + A/G	31	0,633	167	0,614	0,061	0,804	97	0,664	64	0,604	0,978	0,323
		G/G	18	0,367	105	0,386			49	0,336	42	0,396		
		Total	49		272				146		106			

Tabela XXVII: Continuação.

Polimorfismo -420C>G do gene <i>RETN</i>													
		Mulheres						Homens					
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	C	60	0,612	369	0,691		176	0,620	138	0,670		
		G	38	0,388	165	0,309		108	0,380	68	0,330		
		Total	98		534		2,356	0,125	284		206		1,306
Modelo codominante	Genótipos	C/C	19	0,388	127	0,476		58	0,408	47	0,456		
		G/C	22	0,449	115	0,431		60	0,423	44	0,427		
		G/G	8	0,163	25	0,094		24	0,169	12	0,117		
		Total	49		267		2,647	0,266	142		103		1,442
Modelo recessivo	Genótipos	C/C + G/C	41	0,837	242	0,906		118	0,831	91	0,883		
		G/G	8	0,163	25	0,094		24	0,169	12	0,117		
		Total	49		267		2,146	0,143	142		103		1,313
Modelo dominante	Genótipos	C/C	19	0,388	127	0,476		58	0,408	47	0,456		
		G/C +G/G	30	0,612	140	0,524		84	0,592	56	0,544		
		Total	49		267		1,287	0,257	142		103		0,558
Polimorfismo rs7566605 do gene <i>INSIG2</i>													
		Mulheres						Homens					
		RCQ < 0,81		RCQ ≥ 0,81		χ^2	p	RCQ < 0,96		RCQ ≥ 0,96		χ^2	p
		FA	FR	FA	FR			FA	FR	FA	FR		
	Alelos	G	87	0,853	440	0,833		238	0,832	177	0,843		
		C	15	0,147	88	0,167		48	0,168	33	0,157		
		Total	102		528		0,240	0,624	286		210		0,101
Modelo codominante	Genótipos	G/G	36	0,706	188	0,712		101	0,706	73	0,695		
		C/G	15	0,294	64	0,242		36	0,252	31	0,295		
		C/C	0	0,000	12	0,045		6	0,042	1	0,010		
		Total	51		264		2,776	0,250	143		105		2,691
Modelo recessivo	Genótipos	G/G + C/G	51	1,000	252	0,955		137	0,958	104	0,990		
		C/C	0	0,000	12	0,045		6	0,042	1	0,010		
		Total	51		264		2,410	0,121	143		105		2,322
Modelo dominante	Genótipos	G/G	36	0,706	188	0,712		101	0,706	73	0,695		
		C/G + C/C	15	0,294	76	0,288		42	0,294	32	0,305		
		Total	51		264		0,008	0,928	143		105		0,035

De acordo com os resultados apresentados na Tabela XXVII, encontramos resultado positivo de associação, segundo o modelo codominante, do polimorfismo *LEP* A19G à RCQ entre os homens. A frequência do genótipo heterozigoto A/G é maior entre os indivíduos com $RCQ \geq 0,96$ do que entre os com $RCQ < 0,96$.

IV.6. Comparação das medianas do IMC, Cc e RCQ entre indivíduos com diferentes genótipos

Com a intenção de verificar se a mediana do IMC, Cc e RCQ diferem entre os indivíduos com diferentes genótipos dos polimorfismos estudados, comparamos esses parâmetros, para cada sexo em separado, por meio do teste de Kruskal-Wallis, no caso da comparação entre os três genótipos e por meio do teste de Mann-Whitney, no caso dos genótipos agrupados. Optamos por realizar testes de acordo com os três modelos de dominância, assim como no estudo caso-controle. As Tabelas XXVIII, XXIX e XXX apresentam as médias, desvios padrão, medianas e os valores de p obtidos com o teste de Kruskal-Wallis ou Mann-Whitney.

Tabela XXVIII: Comparação entre as medianas do **IMC (Kg/m^2)** entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados, em relação aos sete polimorfismos estudados. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%, obtidos por meio do teste Kruskal-Wallis^a e Mann-Whitney^b; DP=Desvio Padrão).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>										
		Mulheres					Homens			
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	p
modelo codominante	A/A	25,27	4,57	25,35	46		22,82	2,21	22,18	46
	A/G	25,74	5,29	24,82	190		23,22	3,06	22,70	145
	G/G	24,83	4,42	24,18	188	0,338 ^a	23,17	2,78	22,88	157 0,713 ^a
modelo recessivo	A/A	25,27	4,57	25,35	46		22,82	2,21	22,18	46
	A/G + G/G	25,29	4,85	24,72	424	0,764 ^b	23,19	2,91	22,86	302 0,471 ^b
modelo dominante	A/A + A/G	25,65	5,15	25,03	236		23,12	2,88	22,63	191
	G/G	24,83	4,42	24,18	188	0,143 ^b	23,17	2,78	22,88	157 0,531 ^b

Tabela XXVIII: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Gln/Gln	25,50	4,90	24,80	164		23,17	2,97	22,64	144	
	Gln/Arg	25,49	4,78	25,10	199		23,04	2,59	22,77	160	
	Arg/Arg	24,40	4,84	23,96	62	0,235 ^a	23,58	3,29	23,47	42	0,878 ^a
modelo recessivo	Gln/Gln + Gln/Arg	25,49	4,83	25,03	363		23,10	2,77	22,68	304	
	Arg/Arg	24,40	4,84	23,96	62	0,092 ^b	23,58	3,29	23,47	42	0,610 ^b
modelo dominante	Gln/Gln	25,50	4,90	24,80	164		23,17	2,97	22,64	144	
	Gln/Arg + Arg/Arg	25,23	4,81	24,72	261	0,735 ^b	23,15	2,75	22,96	202	0,870 ^b
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Arg/Arg	24,74	4,59	24,15	71		23,25	2,67	23,25	49	
	Arg/Gly	25,41	4,60	24,82	201		23,35	2,93	22,96	180	
	Gly/Gly	25,31	5,32	24,60	140	0,461 ^a	22,84	2,70	22,50	110	0,363 ^a
modelo recessivo	Arg/Arg	24,74	4,59	24,15	71		23,25	2,67	23,25	49	
	Arg/Gly + Gly/Gly	25,37	4,90	24,75	341	0,286 ^b	23,16	2,85	22,84	290	0,757 ^b
modelo dominante	Arg/Arg + Arg/Gly	25,24	4,60	24,72	272		23,33	2,87	23,00	229,00	
	Gly/Gly	25,31	5,32	24,60	140	0,799 ^b	22,84	2,70	22,50	110,00	0,155 ^b
Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Pro/Pro	24,99	4,72	24,66	317		23,22	2,79	22,83	257	
	Pro/Ala	26,41	5,35	24,91	86		23,25	2,87	23,25	75	
	Ala/Ala	24,83	3,29	24,92	9	0,119 ^a	21,10	2,03	21,02	9	0,067 ^a
modelo recessivo	Pro/Pro + Pro/Ala	25,29	4,89	24,72	403		23,22	2,81	22,91	332	
	Ala/Ala	24,83	3,29	24,92	9	0,965 ^b	21,10	2,03	21,02	9	0,021 ^{*b}
modelo dominante	Pro/Pro	24,99	4,72	24,66	317		23,22	2,79	22,83	257	
	Pro/Ala + Ala/Ala	26,26	5,20	24,92	95	0,048 ^{*b}	23,02	2,86	22,99	84	0,751 ^b

Tabela XXVIII: Continuação.

Polimorfismo 6209T>C no Gene <i>PLIN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	A/A	25,44	4,93	24,66	93	0,999 ^a	23,40	2,74	23,43	74	0,317 ^a
	A/G	25,29	4,87	24,64	176		23,32	2,96	23,09	155	
	G/G	25,18	4,76	25,07	162		22,86	2,67	22,35	128	
modelo recessivo	A/A	25,44	4,93	24,66	93	0,965 ^b	23,40	2,74	23,43	74	0,363 ^b
	A/G + G/G	25,24	4,81	24,86	338		23,11	2,83	22,65	283	
	A/A + A/G	25,34	4,89	24,66	269		23,35	2,88	23,25	229	
modelo dominante	G/G	25,18	4,76	25,07	162	0,968 ^b	22,86	2,67	22,35	128	0,142 ^b
Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	C/C	24,76	4,64	24,24	184	0,106 ^a	23,45	3,03	23,14	143	0,238 ^a
	G/C	25,73	5,03	24,95	195		22,93	2,78	22,29	157	
	G/G	25,94	4,55	25,50	46		22,98	2,23	23,00	47	
modelo recessivo	C/C + G/C	25,26	4,86	24,66	379	0,231 ^b	23,18	2,90	22,80	300	0,976 ^b
	G/G	25,94	4,55	25,50	46		22,98	2,23	23,00	47	
modelo dominante	C/C	24,76	4,64	24,24	184	0,042 ^{*b}	23,45	3,03	23,14	143	0,112 ^b
	G/C + G/G	25,77	4,93	25,11	241		22,94	2,66	22,55	204	
Polimorfismo rs7566605 no Gene <i>INS/G2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	G/G	25,51	4,92	24,91	306	0,095 ^a	23,19	2,67	22,87	244	0,082 ^a
	C/G	24,45	4,61	24,28	101		22,96	3,19	22,52	99	
	C/C	26,81	3,93	25,50	14		24,86	2,19	24,63	8	
modelo recessivo	G/G + C/G	25,25	4,86	24,73	407	0,155 ^b	23,13	2,83	22,85	343	0,046 ^{*b}
	C/C	26,81	3,93	25,50	14		24,86	2,19	24,63	8	
modelo dominante	G/G	25,51	4,92	24,91	306	0,258 ^b	23,19	2,67	22,87	244	0,592 ^b
	C/G + C/C	24,74	4,59	24,70	115		23,10	3,16	22,98	107	

Analisando a Tabela XXVIII, observamos que, em relação ao polimorfismo *PPARG* Pro12Ala, o IMC é significativamente maior ($p=0,048$) no grupo das mulheres portadoras dos genótipos Pro/Ala e Ala/Ala ($24,92 \text{ Kg/m}^2$) que nas portadoras do genótipo Pro/Pro ($24,66 \text{ Kg/m}^2$). Ainda em relação a esse polimorfismo, os homens portadores do genótipos Pro/Pro e Pro/Ala ($22,91 \text{ Kg/m}^2$) têm IMC significativamente maior ($p=0,021$) que os portadores do genótipo Ala/Ala ($21,02 \text{ Kg/m}^2$). Em relação ao polimorfismo *RETN* -420C>G observamos que, entre as mulheres, o IMC é significativamente maior ($p=0,042$) nas portadoras dos genótipos G/C e G/G ($25,11 \text{ Kg/m}^2$) que nas do genótipo C/C ($24,24 \text{ Kg/m}^2$). Já em relação ao polimorfismo *INSIG2* rs7566605, nos grupo dos homens, aqueles com genótipo C/C têm IMC significativamente maior que os com genótipo G/G e C/G ($24,63 \text{ Kg/m}^2$ e $22,85 \text{ Kg/m}^2$, respectivamente, $p=0,046$).

A seguir, na Tabela XXIX, são apresentadas as comparações entre as medianas da Circunferência da cintura (Cc).

Tabela XXIX: Comparação entre as medianas da **Cc (cm)** entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados, em relação aos sete polimorfismos estudados. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%, obtidos por meio do teste Kruskal-Wallis^a e Mann-Whitney^b. DP=Desvio Padrão).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	A/A	83,04	12,35	84,42	36		79,43	6,09	81,00	31	
	A/G	84,15	11,46	83,17	141		80,84	8,23	79,14	104	
	G/G	84,66	11,13	84,40	141	0,707 ^a	80,98	7,52	80,00	112	0,776 ^a
modelo recessivo	A/A	83,04	12,35	84,42	36		79,43	6,09	81,00	31	
	A/G +	84,40	11,28	84,00	282	0,488 ^b	80,91	7,85	79,59	216	0,504 ^b
	G/G										
modelo dominante	A/A +	83,92	11,62	83,33	177		80,52	7,79	79,27	135	
	A/G										
	G/G	84,66	11,13	84,40	141	0,510 ^b	80,98	7,52	80,00	112	0,646 ^b

Tabela XXIX: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Gln/Gln	83,82	10,88	84,00	119	0,352 ^a	81,05	8,36	79,83	93	0,803 ^a
	Gln/Arg	85,02	11,26	84,50	150		80,46	7,39	79,92	122	
	Arg/Arg	82,88	12,69	80,00	50		81,44	6,68	79,84	32	
modelo recessivo	Gln/Gln + Gln/Arg	84,49	11,09	84,00	269	0,268 ^b	80,72	7,81	79,83	215	0,513 ^b
	Arg/Arg	82,88	12,69	80,00	50		81,44	6,68	79,84	32	
modelo dominante	Gln/Gln	83,82	10,88	84,00	119	0,613 ^b	81,05	8,36	79,83	93	0,922 ^b
	Gln/Arg + Arg/Arg	84,48	11,64	84,20	200		80,66	7,24	79,92	154	
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Arg/Arg	82,11	10,64	81,93	53	0,388 ^a	81,94	6,48	81,00	37	0,061 ^a
	Arg/Gly	84,32	10,79	84,40	151		81,69	7,85	80,00	127	
	Gly/Gly	84,69	12,29	84,00	107		79,34	7,54	78,67	78	
modelo recessivo	Arg/Arg	82,11	10,64	81,93	53	0,169 ^b	81,94	6,48	81,00	37	0,236 ^b
	Arg/Gly + Gly/Gly	84,47	11,42	84,33	258		80,80	7,80	79,50	205	
modelo dominante	Arg/Arg + Arg/Gly	83,74	10,77	84,00	204	0,653 ^b	81,75	7,54	80,45	164	0,021 ^{*b}
	Gly/Gly	84,69	12,29	84,00	107		79,34	7,54	78,67	78	
Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Pro/Pro	83,34	11,29	83,50	236	0,136 ^a	81,23	7,48	80,00	187	0,135 ^a
	Pro/Ala	86,77	11,83	85,42	70		79,99	8,09	78,83	55	
	Ala/Ala	84,14	7,49	84,83	7		75,89	4,37	75,67	5	
modelo recessivo	Pro/Pro + Pro/Ala	84,13	11,48	83,90	306	0,871 ^b	80,95	7,62	80,00	242	0,089 ^b
	Ala/Ala	84,14	7,49	84,83	7		75,89	4,37	75,67	5	
modelo dominante	Pro/Pro	83,34	11,29	83,50	236	0,050 ^{*b}	81,23	7,48	80,00	187	0,145 ^b
	Pro/Ala + Ala/Ala	86,53	11,49	84,83	77		79,65	7,91	78,00	60	

Tabela XXIX: Continuação.

Polimorfismo 6209T>C no Gene <i>PLIN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	A/A	86,83	12,30	88,92	66		80,79	7,21	79,00	58	
	A/G	84,08	11,53	84,00	133		81,27	8,61	80,00	103	
	G/G	83,00	10,43	83,33	125	0,104 ^a	80,25	6,56	79,92	92	0,949 ^a
modelo recessivo	A/A	86,83	12,30	88,92	66		80,79	7,21	79,00	58	
	A/G + G/G	83,56	11,00	83,50	258	0,037 ^{*b}	80,79	7,71	80,00	195	0,932 ^b
	A/A + A/G	84,99	11,83	84,50	199		81,09	8,12	79,83	161	
modelo dominante	G/G	83,00	10,43	83,33	125	0,217 ^b	80,25	6,56	79,92	92	0,802 ^b
Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	C/C	83,38	10,56	83,17	148		80,89	7,28	80,17	105	
	G/C	85,15	12,01	84,33	139		80,87	8,34	79,50	105	
	G/G	84,40	11,39	85,00	33	0,491 ^a	79,99	6,35	79,50	36	0,828 ^a
modelo recessivo	C/C + G/C	84,24	11,30	84,00	287		80,88	7,81	79,83	210	
	G/G	84,40	11,39	85,00	33	0,779 ^b	79,99	6,35	79,50	36	0,649 ^b
	C/C	83,38	10,56	83,17	148		80,89	7,28	80,17	105	
modelo dominante	G/C + G/G	85,01	11,87	84,42	172	0,235 ^b	80,64	7,87	79,50	141	0,584 ^b
Polimorfismo rs7566605 no Gene <i>INS/G2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	G/G	84,80	11,29	84,33	226		80,37	7,28	79,00	174	
	C/G	81,53	11,39	80,17	80		81,62	8,54	80,54	68	
	C/C	89,17	10,18	88,08	12	0,022 ^{*a}	83,93	6,16	81,67	7	0,185 ^a
modelo recessivo	G/G + C/G	83,95	11,39	83,65	306		80,73	7,65	79,83	242	
	C/C	89,17	10,18	88,08	12	0,127 ^b	83,93	6,16	81,67	7	0,170 ^b
	G/G	84,80	11,29	84,33	226		80,37	7,28	79,00	174	
modelo dominante	C/G + C/C	82,53	11,48	81,88	92	0,085 ^b	81,84	8,34	81,00	75	0,125 ^b

Ao observarmos a Tabela XXIX, notamos que, em relação ao polimorfismo *ADRB2* Arg16Gly, a Cc dos homens portadores dos genótipos Arg/Arg e Arg/Gly (80,45 cm) é significativamente maior ($p=0,021$) que a dos homens portadores do genótipo Gly/Gly (78,67 cm). Em relação ao polimorfismo Pro12Ala no gene *PPARG*, entre as mulheres, aquelas que possuem os genótipos Pro/Ala e Ala/Ala têm Cc maior (84,83 cm) que as portadoras do genótipo Pro/Pro (83,50 cm), sendo essa diferença significativa ($p=0,050$). Ainda no grupo das mulheres, em relação ao polimorfismo *PLIN* 6209T>C, a Cc é significativamente maior ($p=0,037$) nas portadoras do genótipo A/A (88,92 cm) que nas dos genótipos A/G e G/G (83,50 cm). Por fim, considerando o polimorfismo *INSIG2* rs7566605, também entre as mulheres, a Cc é significativamente diferente entre as portadoras dos três genótipos ($p=0,022$). O teste de Kruskal-Wallis fornecesse um valor de p que revela a existência de diferença significativa entre os três genótipos, mas não aponta que grupos, dentre os três testados, são diferentes entre si. Assim, quando encontramos, com o teste de Kruskal-Wallis, diferenças significativas entre os grupos, realizamos também o teste de múltiplas comparações de Dunn, a fim de verificar quais são os grupos de genótipos que são significativamente diferentes. Embora possamos verificar que a mediana da Cc das homozigotas C/C (88,08 cm) é maior que a das homozigotas G/G (84,33 cm) e ainda maior que a das heterozigotas C/G (80,17 cm), o teste de múltiplas comparações de Dunn não indicou diferença significativa entre nenhum par de genótipo (diferenças das medianas: CCxCG=61,65; CCxGG=34,05; CGxGG=-27,59, valores de $p>0,05$). Esse resultado negativo deve-se muito provavelmente ao pequeno número de portadoras do genótipo C/C em relação aos outros dois genótipos, ocasionando perda de poder estatístico do teste.

A seguir, na Tabela XXX, estão os resultados das comparações entre as medianas da RCQ em função dos genótipos.

Tabela XXX: Comparação entre as medianas da **RCQ** entre os indivíduos com cada um dos três genótipos e com os genótipos agrupados, em relação aos sete polimorfismos estudados. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%, obtidos por meio do teste Kruskal-Wallis^a e Mann-Whitney^b. DP=Desvio Padrão).

Polimorfismo A19G no Gene <i>LEP</i>										
Mulheres						Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	p
modelo codominante	A/A	0,85	0,05	0,85	36		0,92	0,05	0,94	31
	A/G	0,86	0,05	0,86	139		0,93	0,08	0,96	104
	G/G	0,88	0,07	0,87	140	0,183 ^a	0,93	0,06	0,93	111 0,501 ^a
modelo recessivo	A/A	0,85	0,05	0,85	36		0,92	0,05	0,94	31
	A/G + G/G	0,87	0,06	0,86	279	0,261 ^b	0,93	0,07	0,94	215 0,433 ^b
modelo dominante	A/A + A/G	0,86	0,05	0,86	175		0,93	0,08	0,95	135
	G/G	0,88	0,07	0,87	140	0,081 ^b	0,93	0,06	0,93	111 0,581 ^b

Tabela XXX: Continuação.

Polimorfismo Gln223Arg no Gene <i>LEPR</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Gln/Gln	0,87	0,06	0,86	118		0,94	0,07	0,95	93	
	Gln/Arg	0,87	0,06	0,86	149		0,93	0,06	0,94	121	
	Arg/Arg	0,86	0,08	0,88	49	0,939 ^a	0,90	0,07	0,91	32	0,025 ^{*a}
modelo recessivo	Gln/Gln + Gln/Arg	0,87	0,06	0,86	267		0,93	0,07	0,95	214	
	Arg/Arg	0,86	0,08	0,88	49	0,729 ^b	0,90	0,07	0,91	32	0,027 ^{*b}
modelo dominante	Gln/Gln	0,87	0,06	0,86	118		0,94	0,07	0,95	93	
	Gln/Arg + Arg/Arg	0,87	0,06	0,87	198	0,969 ^b	0,92	0,06	0,93	153	0,029 ^{*b}
Polimorfismo Arg16Gly no gene <i>ADRB2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Arg/Arg	0,86	0,06	0,86	53		0,94	0,06	0,95	37	
	Arg/Gly	0,86	0,06	0,86	149		0,94	0,07	0,95	127	
	Gly/Gly	0,87	0,07	0,87	106	0,428 ^a	0,92	0,06	0,92	77	0,098 ^a
modelo recessivo	Arg/Arg	0,86	0,06	0,86	53		0,94	0,06	0,95	37	
	Arg/Gly + Gly/Gly	0,87	0,06	0,86	255	0,655 ^b	0,93	0,07	0,94	204	0,335 ^b
modelo dominante	Arg/Arg + Arg/Gly	0,86	0,06	0,86	202		0,94	0,07	0,95	164	
	Gly/Gly	0,87	0,07	0,87	106	0,193 ^b	0,92	0,06	0,92	77	0,033 ^{*b}
Polimorfismo Pro12Ala no Gene <i>PPARG</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	Pro/Pro	0,86	0,06	0,86	233		0,93	0,07	0,94	186	
	Pro/Ala	0,88	0,07	0,87	70		0,93	0,06	0,95	55	
	Ala/Ala	0,89	0,02	0,89	7	0,137 ^a	0,95	0,07	0,99	5	0,453 ^a
modelo recessivo	Pro/Pro + Pro/Ala	0,87	0,06	0,86	303		0,93	0,07	0,94	241	
	Ala/Ala	0,89	0,02	0,89	7	0,121 ^b	0,95	0,07	0,99	5	0,363 ^b
modelo dominante	Pro/Pro	0,86	0,06	0,86	233		0,93	0,07	0,94	186	
	Pro/Ala + Ala/Ala	0,88	0,07	0,87	77	0,105 ^b	0,94	0,06	0,95	60	0,284 ^b

Tabela XXX: Continuação.

Polimorfismo 6209T>C no Gene <i>PLIN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	A/A	0,87	0,07	0,88	66		0,92	0,09	0,92	58	
	A/G	0,87	0,06	0,86	132		0,93	0,06	0,95	103	
	G/G	0,86	0,06	0,86	123	0,928 ^a	0,94	0,06	0,95	91	0,093 ^a
modelo recessivo	A/A	0,87	0,07	0,88	66		0,92	0,09	0,92	58	
	A/G + G/G	0,87	0,06	0,86	255	0,706 ^b	0,93	0,06	0,95	194	0,034 ^{*b}
	A/A + A/G	0,87	0,06	0,87	198		0,93	0,08	0,94	161	
modelo dominante	G/G	0,86	0,06	0,86	123	0,819 ^b	0,94	0,06	0,95	91	0,186 ^b
Polimorfismo -420C>G no gene <i>RETN</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	C/C	0,87	0,06	0,87	147		0,94	0,07	0,95	105	
	G/C	0,87	0,06	0,86	137		0,93	0,06	0,95	104	
	G/G	0,85	0,06	0,85	33	0,509 ^a	0,91	0,07	0,92	36	0,285 ^a
modelo recessivo	C/C + G/C	0,87	0,06	0,87	284		0,93	0,07	0,95	209	
	G/G	0,85	0,06	0,85	33	0,245 ^b	0,91	0,07	0,92	36	0,136 ^b
modelo dominante	C/C	0,87	0,06	0,87	147		0,94	0,07	0,95	105	
	G/C + G/G	0,87	0,06	0,86	170	0,692 ^b	0,93	0,06	0,94	140	0,301 ^b
Polimorfismo rs7566605 no Gene <i>INS/G2</i>											
		Mulheres					Homens				
		Média	DP	Mediana	N	p	Média	DP	Mediana	N	p
modelo codominante	G/G	0,87	0,06	0,86	224		0,93	0,07	0,94	174	
	C/G	0,86	0,06	0,85	79		0,94	0,08	0,95	67	
	C/C	0,89	0,03	0,89	12	0,058 ^a	0,90	0,05	0,90	7	0,211 ^a
modelo recessivo	G/G + C/G	0,86	0,06	0,86	303		0,93	0,07	0,95	241	
	C/C	0,89	0,03	0,89	12	0,074 ^b	0,90	0,05	0,90	7	0,114 ^b
modelo dominante	G/G	0,87	0,06	0,86	224		0,93	0,07	0,94	174	
	C/G + C/C	0,86	0,06	0,86	91	0,341 ^b	0,94	0,08	0,95	74	0,730 ^b

Os resultados da Tabela XXX mostram que, em relação ao polimorfismo Gln223Arg no gene *LEPR*, existe diferença significativa dos valores da RCQ entre os homens portadores dos três genótipos ($p=0,025$). O teste de múltiplas comparações de Dunn mostrou que existe diferença estatisticamente significativa dos valores de RCQ entre indivíduos Gln/Gln e Arg/Arg (diferença das medianas=38,55; $p<0,05$), mas não entre os demais genótipos (Gln/Gln x Gln/Arg, diferença das medianas=15,64; Gln/Arg x Arg/Arg, diferença média=22,910, valores de $p>0,05$). Observando os valores da média e mediana da RCQ verificamos que os portadores do genótipo Gln/Gln têm RCQ significativamente maior que os portadores Arg/Arg. Ao agruparmos os genótipos segundo os modelos de dominância, verificamos que os homens portadores dos genótipos Gln/Gln e Gln/Arg têm a mediana da RCQ significativamente maior que os portadores do genótipo Arg/Arg ($0,95 \times 0,91$, $p=0,027$) e que os portadores dos genótipos Gln/Gln têm a mediana da RCQ significativamente maior que o o grupo de indivíduos Arg/Arg + Gln/Arg ($0,95 \times 0,93$, $p=0,029$). Em relação ao polimorfismo *ADRB2* Arg16Gly, a mediana da RCQ dos homens portadores dos genótipos Arg/Arg e Arg/Gly (0,94) é significativamente maior ($p=0,033$) que nos homens portadores do genótipo Gly/Gly (0,92). Ainda no grupo dos homens, em relação ao polimorfismo *PLIN* 6209T>C, o valor da RCQ é significativamente maior ($p=0,034$) nos portadores do genótipo A/A e A/G (0,93) que nos portadores do genótipo A/A (0,92).

IV.7. Análise de regressão linear múltipla incluindo os genótipos

Para averiguarmos a influência das variáveis sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e dos genótipos na variação do IMC, da Circunferência da cintura (Cc) e da Razão cintura/quadril (RCQ) realizamos análises de regressão linear múltipla. As variáveis dependentes foram IMC, Cc e RCQ. As variáveis independentes foram o sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os genótipos. A Tabela XXXI resume as análises de regressão realizadas em relação ao IMC, à Cc e à RCQ totalizando vinte e uma análises, utilizando em cada uma os genótipos de cada um dos sete polimorfismos, além das demais variáveis independentes (sexo, idade, GAF, tabagismo e consumo de bebida alcoólica). Já a Tabela XXXII apresenta os resultados de três análises de regressão, em relação ao IMC, à Cc e à RCQ, considerando os sete genótipos de forma conjunta em uma única análise.

Ao observarmos as Tabelas XXXI e XXXII podemos verificar que nenhum dos sete polimorfismos explica de modo significativo as variações no IMC. Sua variação parece estar apenas sob influência do sexo e do tabagismo. Não pudemos, portanto, confirmar a associação do IMC ao polimorfismo *LEPR* Gln223Arg encontrada na análise caso-controle no item IV.5.

Já nas análises de regressão linear que utilizaram como variável dependente a Cc observamos que o polimorfismo *PLIN* 6209T>C explica de forma significativa, juntamente com o sexo, a idade e o tabagismo, as variações na Cc ($p=0,028$, Tabela XXXI).

Ao observarmos os resultados das análises de regressão linear realizadas com a RCQ como variável dependente, notamos que a variação na RCQ é explicada, além de pelo sexo e pela idade, pelo polimorfismo *PPARG Pro12Ala* e *LEPR Gln223Arg*, embora o valor de *p* deste último não seja significativo (*p*=0,039 e *p*=0,052, respectivamente, Tabela XXXI). Não pudemos confirmar a associação do polimorfismo *LEP A19G* à RCQ encontrada na análise caso-controle no item IV.5.

Tabela XXXI: Valores de *p* para cada variável independente (sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos), *R*² ajustado, estatística *F* e sua significância *p* obtidos nas análises de regressão linear múltipla que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ. Análises realizadas independentemente para cada polimorfismo (*valores de *p* considerados significativos adotando-se I.C. de 95%)

Variável dependente: IMC							
Variáveis independentes	<i>LEP</i>	<i>LEPR</i>	<i>ADRB2</i>	<i>PPARG</i>	<i>PLIN</i>	<i>RETN</i>	<i>INSIG2</i>
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Sexo	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Idade	0,131	0,216	0,185	0,212	0,127	0,193	0,123
GAF	0,312	0,338	0,331	0,320	0,348	0,268	0,265
Tabagismo	0,019*	0,015*	0,019*	0,013*	0,016*	0,037*	0,018*
Consumo de bebida alcoólica	0,597	0,669	0,731	0,584	0,754	0,838	0,698
Loco	0,531	0,612	0,655	0,720	0,078	0,448	0,298
<i>R</i> ² ajustado	0,080	0,083	0,078	0,082	0,087	0,084	0,084
<i>F</i>	8,942	9,342	8,558	9,121	9,937	9,363	9,461
<i>p</i> (referente a <i>F</i>)	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Variável dependente: Cc							
Variáveis independentes	<i>LEP</i>	<i>LEPR</i>	<i>ADRB2</i>	<i>PPARG</i>	<i>PLIN</i>	<i>RETN</i>	<i>INSIG2</i>
	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Sexo	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Idade	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
GAF	0,505	0,604	0,569	0,609	0,618	0,359	0,538
Tabagismo	0,034*	0,029*	0,028*	0,033*	0,039*	0,067	0,034*
Consumo de bebida alcoólica	0,332	0,327	0,319	0,298	0,412	0,440	0,333
Loco	0,405	0,880	0,829	0,668	0,028*	0,444	0,906
<i>R</i> ² ajustado	0,091	0,088	0,083	0,085	0,098	0,091	0,089
<i>F</i>	10,117	9,750	9,015	9,301	10,986	10,021	9,870
<i>p</i> (referente a <i>F</i>)	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

Tabela XXXI: Continuação.

Variáveis independentes	Variável dependente: RCQ						
	<i>LEP</i>	<i>LEPR</i>	<i>ADRB2</i>	<i>PPARG</i>	<i>PLIN</i>	<i>RETN</i>	<i>INSIG2</i>
Sexo	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Idade	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
GAF	0,124	0,084	0,142	0,125	0,146	0,258	0,127
Tabagismo	0,549	0,774	0,603	0,568	0,456	0,383	0,622
Consumo de bebida alcoólica	0,723	0,786	0,582	0,722	0,609	0,659	0,829
Loco	0,229	0,052	0,985	0,039*	0,807	0,212	0,861
R ² ajustado	0,245	0,249	0,251	0,248	0,246	0,254	0,257
F	30,320	31,019	30,591	30,521	31,118	32,682	32,252
p (referente a F)	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

Tabela XXXII: Valores de p para cada variável independente (sexo, idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada um dos sete polimorfismos estudados), R² ajustado, estatística F e sua significância **p** obtidos nas análises de regressão linear múltipla que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ (*valores de p considerados significativos adotando-se I.C. de 95%).

Variáveis independentes	Variável dependente		
	IMC	Cc	RCQ
	p	p	p
Sexo	0,000*	0,002*	0,000*
Idade	0,234	0,000*	0,000*
GAF	0,477	0,666	0,198
Tabagismo	0,038*	0,042*	0,831
Consumo de bebida alcoólica	0,548	0,222	0,707
<i>LEP</i>	0,677	0,332	0,340
<i>LEPR</i>	0,969	0,761	0,091
<i>ADRB2</i>	0,590	0,819	0,884
<i>PPARG</i>	0,853	0,562	0,063
<i>PLIN</i>	0,164	0,143	0,793
<i>RETN</i>	0,743	0,437	0,385
<i>INSIG2</i>	0,418	0,698	0,532
R ² ajustado	0,066	0,074	0,239
F	3,848	4,185	13,419
p (referente a F)	0,000*	0,000*	0,000*

Como foi verificado que o sexo exerce grande influência na variação dos três parâmetros analisados como variáveis dependentes, optamos por repetir as análises de regressão para cada sexo em separado. A intenção foi verificar para qual dos dois sexos as associações encontradas poderiam se aplicar isoladamente. Os resultados das análises de regressão realizadas para homens e mulheres em separado, utilizando como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ, e como variáveis independentes idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada um dos sete polimorfismos encontram-se nas Tabelas XXXIII e XXXIV.

Tabela XXXIII: Valores de *p* para cada variável independente (idade, GAF, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e os polimorfismos), R^2 ajustado, estatística *F* e sua significância *p*, em homens e mulheres, obtidos nas análises de regressão linear múltipla que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ. Análises realizadas independentemente para cada polimorfismo (*valores de *p* considerados significativos adotando-se I.C. de 95%).

		Variável dependente: IMC						
Variáveis independentes		<i>LEP</i>	<i>LEPR</i>	<i>ADRB2</i>	<i>PPARG</i>	<i>PLIN</i>	<i>RETN</i>	<i>INSIG2</i>
		<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>	<i>p</i>
Homens	Idade	0,350	0,319	0,513	0,448	0,329	0,428	0,313
	GAF	0,130	0,223	0,200	0,193	0,240	0,243	0,194
	Tabagismo	0,591	0,543	0,633	0,602	0,537	0,549	0,496
	Consumo de bebida alcoólica	0,463	0,450	0,492	0,498	0,418	0,366	0,471
	Loco	0,818	0,623	0,161	0,246	0,249	0,174	0,595
	R^2 ajustado	-0,003	-0,005	0,000	-0,002	0,000	0,002	-0,003
	<i>F</i>	0,841	0,780	1,022	0,901	1,024	1,118	0,843
	<i>p</i> (referente a <i>F</i>)	0,521	0,565	0,406	0,481	0,404	0,352	0,420
Mulheres	Idade	0,213	0,351	0,280	0,308	0,231	0,260	0,235
	GAF	0,626	0,596	0,601	0,646	0,536	0,563	0,428
	Tabagismo	0,008*	0,009*	0,009*	0,007*	0,011*	0,023*	0,010*
	Consumo de bebida alcoólica	0,227	0,286	0,358	0,274	0,344	0,402	0,319
	Loco	0,384	0,394	0,883	0,365	0,215	0,099	0,34
	R^2 ajustado	0,014	0,011	0,011	0,017	0,016	0,014	0,017
	<i>F</i>	1,875	1,721	1,643	2,037	2,003	1,855	2,081
	<i>p</i> (referente a <i>F</i>)	0,098	0,130	0,149	0,073	0,078	0,102	0,068

Tabela XXXIII: Continuação.

		Variável dependente: Cc						
Variáveis independentes		LEP	LEPR	ADRB2	PPARG	PLIN	RETN	INSIG2
Homens	Idade	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	GAF	0,449	0,588	0,529	0,667	0,615	0,572	0,553
	Tabagismo	0,487	0,483	0,463	0,557	0,507	0,493	0,359
	Consumo de bebida alcoólica	0,910	0,982	0,885	0,954	0,896	0,850	0,994
	Loco	0,465	0,895	0,096	0,105	0,405	0,429	0,111
	R ² ajustado	0,097	0,097	0,097	0,099	0,099	0,094	0,111
	F	6,102	6,088	5,967	6,229	6,327	5,879	6,966
	p (referente a F)	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
Mulheres	Idade	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	GAF	0,584	0,608	0,629	0,674	0,578	0,396	0,516
	Tabagismo	0,024*	0,022*	0,024*	0,021*	0,035*	0,053	0,030*
	Consumo de bebida alcoólica	0,108	0,138	0,159	0,130	0,195	0,187	0,145
	Loco	0,589	0,932	0,480	0,202	0,056	0,189	0,428
	R ² ajustado	0,049	0,045	0,048	0,054	0,058	0,052	0,048
	F	4,154	3,863	4,016	4,393	4,844	4,329	4,102
	p (referente a F)	0,001*	0,002*	0,002*	0,001*	0,000*	0,001*	0,001*
		Variável dependente: RCQ						
Variáveis independentes		LEP	LEPR	ADRB2	PPARG	PLIN	RETN	INSIG2
Homens		p	p	p	p	p	p	p
	Idade	0,011*	0,010*	0,009*	0,009*	0,009*	0,018*	0,005*
	GAF	0,080	0,067	0,095	0,101	0,118	0,065	0,082
	Tabagismo	0,574	0,889	0,769	0,671	0,574	0,674	0,836
	Consumo de bebida alcoólica	0,357	0,422	0,306	0,267	0,262	0,316	0,408
	Loco	0,626	0,003*	0,233	0,573	0,178	0,145	0,566
	R ² ajustado	0,030	0,074	0,045	0,035	0,042	0,038	0,038
	F	2,467	4,757	3,193	2,703	3,105	2,862	2,892
	p (referente a F)	0,034*	0,000*	0,008*	0,021*	0,010*	0,016*	0,015*
Mulheres		p	p	p	p	p	p	p
	Idade	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*
	GAF	0,915	0,861	0,896	0,746	0,849	0,733	0,906
	Tabagismo	0,922	0,936	0,742	0,903	0,687	0,569	0,753
	Consumo de bebida alcoólica	0,188	0,234	0,275	0,128	0,332	0,260	0,236
	Loco	0,017*	0,770	0,286	0,036*	0,304	0,763	0,693
	R ² ajustado	0,159	0,146	0,144	0,157	0,145	0,164	0,147
	F	12,599	11,481	11,011	12,187	11,564	13,065	11,483
	p (referente a F)	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

Observando-se as Tabelas XXXIII e XXXIV notamos que ao separarmos os sexos, a análise de regressão que utilizou o IMC como variável dependente tem valores de p referentes a F não significativos e valores de R^2 muito pequenos e até negativos. Isso significa que nenhum dos parâmetros utilizados como variáveis independentes explicam as variações no IMC. Esse resultado já era esperado uma vez que, como visto nas análises anteriores, é justamente o sexo o parâmetro que melhor explica as variações no IMC. Quando realizamos a análise de regressão múltipla em homens e mulheres separadamente, notamos que as demais variáveis independentes (exceto pelo tabagismo nas mulheres) não têm efeito sobre as variações do IMC. O mesmo não aconteceu nas análises que utilizaram a Cc e a RCQ, uma vez que, a variação nesses dois parâmetros é explicada de modo significativo por outras variáveis independentes, como a idade, o tabagismo e o genótipo, em alguns casos.

Em relação às análises que utilizaram a Cc como variável dependente, ao separarmos os sexos, observamos que o polimorfismo no gene *PLIN* exerce efeito marginalmente significativo sobre essa variável nas mulheres. A idade, o tabagismo e o polimorfismo *PLIN 6209T>C* ($p=0,056$) explicam 5,8% ($R^2=0,058$, Tabela XXXIII) da variação da circunferência da cintura nas mulheres quando se analisam os polimorfismos separadamente. Quando esses são tratados juntos na mesma análise, a associação com o polimorfismo *PLIN 6209T>C* desaparece e observa-se que o polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* passa a ter valor de p significativo ($p=0,033$, Tabela XXXIV) explicando juntamente com a idade 10% da variação da circunferência da cintura nos homens ($R^2=0,100$, Tabela XXXIV).

Ao analisarmos as regressões que utilizaram a RCQ como variável dependente notamos o efeito do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* sobre esse parâmetro entre os homens. No grupo dos homens, a regressão mostrou que a idade juntamente a esse polimorfismo são responsáveis por 7,4% da variação na RCQ ($R^2=0,074$, Tabela XXXIII). Já, entre as mulheres, apenas a idade explica as variações na RCQ, considerando esse loco somente. Em relação ao polimorfismo *LEPA19G* verificamos um valor de p estatisticamente significativo mostrando que esse polimorfismo explica, juntamente com a idade, 15,9% ($R^2=0,159$, Tabela XXXIII) da variação da RCQ nas mulheres ($p=0,017$; Tabela XXXIV). Ainda utilizando a RCQ como variável dependente verificamos valor de p estatisticamente significativo em relação ao polimorfismo *PPARG Pro12Ala* ($p=0,036$, Tabela XXXIII). Esse, juntamente com a idade, explicam 15,7% da variação na RCQ ($R^2=0,157$, Tabela XXXIII).

Tabela XXXIV: Valores de p para cada variável independente (sexo, idade, GAF e cada um dos sete polimorfismos estudados), R^2 ajustado, estatística F e sua significância p obtidos nas análises de regressão linear múltipla que utilizaram como variável dependente o IMC, a Cc e a RCQ (*valores de p considerados significativos adotando-se I.C. de 95%).

Variáveis independentes	Variável dependente		
	IMC p	Cc p	RCQ p
Idade	0,778	0,000*	0,019*
GAF	0,340	0,687	0,116
Tabagismo	0,462	0,224	0,773
Consumo de bebida alcoólica	0,575	0,819	0,636
<i>LEP</i>	0,477	0,114	0,961
<i>LEPR</i>	0,641	0,964	0,010*
<i>ADRB2</i>	0,072	0,033*	0,166
<i>PPARG</i>	0,251	0,202	0,964
<i>PLIN</i>	0,114	0,204	0,455
<i>RETN</i>	0,121	0,346	0,126
<i>INSIG2</i>	0,445	0,062	0,459
R^2 ajustado	0,005	0,100	0,060
F	1,092	3,131	2,213
p (referente a F)	0,369	0,001*	0,015*
Idade	0,270	0,000*	0,000*
GAF	0,874	0,823	0,998
Tabagismo	0,015*	0,046*	0,960
Consumo de bebida alcoólica	0,266	0,121	0,073
<i>LEP</i>	0,391	0,742	0,049*
<i>LEPR</i>	0,649	0,873	0,844
<i>ADRB2</i>	0,910	0,418	0,283
<i>PPARG</i>	0,390	0,178	0,020*
<i>PLIN</i>	0,588	0,466	0,795
<i>RETN</i>	0,146	0,107	0,871
<i>INSIG2</i>	0,157	0,464	0,981
R^2 ajustado	0,010	0,051	0,161
F	1,243	2,287	5,600
p (referente a F)	0,259	0,011*	0,000*

IV.8. Análise de Regressão Logística incluindo os genótipos

Em resumo, utilizando as análises estatísticas realizadas até o momento encontramos oito resultados de associações positivas de diferentes parâmetros relacionados a obesidade a diferentes polimorfismos. São eles: polimorfismo *LEPR Gln223Arg* em relação ao IMC no estudo caso-controle e em relação a RCQ na análise de regressão linear múltipla; polimorfismo *INSIG2 rs7566605* em relação a Cc no estudo caso-controle; polimorfismo *LEP A19G* em relação à RCQ no estudo caso-controle e na análise de regressão linear múltipla; polimorfismo *PLIN 6209T>C* em relação a Cc na análise de regressão linear múltipla; polimorfismo *PPARG Pro12Ala* em relação a RCQ na análise de regressão linear múltipla e polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* em relação a Cc também na análise de regressão linear múltipla.

Com a intenção de estudar com mais detalhe de que maneira os genótipos desses polimorfismos podem estar influenciando as variações no IMC, na Cc e na RCQ, realizamos análises de regressão logística adotando como variáveis dependentes o *status* do IMC: IMC < 25 ou IMC ≥ 25 para ambos os sexos e IMC < 30 ou IMC ≥ 30, somente para o sexo feminino; o *status* da Circunferência da cintura : Cc < 80 ou Cc ≥ 80, para mulheres e Cc < 94 ou Cc ≥ 94, para homens e o *status* da RCQ: RCQ < 0,81 ou RCQ ≥ 0,81, para as mulheres e RCQ < 0,96 ou RCQ ≥ 0,96, para os homens. Como variáveis independentes utilizamos a idade, o tabagismo, o consumo de bebida alcoólica e os genótipos dos polimorfismos. Como alguns resultados encontrados nas análises de caso-controle e de regressão múltipla foram diferentes entre os sexos, optamos por analisar homens e mulheres separadamente. A seleção dos genótipos de risco e dos considerados de referência no cálculo do *Odds Ratio* foi feita com base nas freqüências dos genótipos nos grupos caso e controle, calculadas nas análises caso-controle no item IV.5. O valor do *odds ratio* refere-se ao risco dos indivíduos apresentarem IMC ≥ 25 Kg/m² e IMC ≥ 30 Kg/m², Cc ≥ 80cm para mulheres e Cc ≥ 94cm para homens e RCQ ≥ 0,81 para mulheres e RCQ ≥ 0,96 para homens.

Os resultados das análises de regressão logística encontram-se na Tabela XXXV, no caso do *status* do IMC < 25 ou IMC ≥ 25 usado como variável dependente, na Tabela XXXVI quando a variável dependente foi o *status* do IMC < 30 ou IMC ≥ 30, na Tabela XXXVII, quando a Cc foi usada como variável dependente e na Tabela XXXVIII, quando a variável dependente utilizada foi a RCQ. A fim de facilitar a visualização optamos por colorir nas tabelas que se seguem as células em que foram encontrados valores de p significativos. Quando obtivemos resultados estatisticamente significativos em relação aos polimorfismos colorimos de vermelho toda a linha da tabela. Os valores significativos para as demais variáveis independentes foram coloridos de cinza.

Tabela XXXV: Resultados das análises de regressão logística com **IMC** como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado. Os valores de *Odds Ratio* referem-se ao risco de apresentar **IMC $\geq 25\text{Kg/m}^2$** .(*valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo <i>LEP A19G</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Homens	Idade	0,390	1,008	0,990 1,027
	<i>LEP A/A</i>	0,842	0,903	0,329 2,475
	<i>LEP A/G</i>	0,975	0,989	0,505 1,936
	<i>LEP G/G</i>	0,980	-	- -
	Não fumar	0,993	0,996	0,457 2,170
	Consumir bebida alcoólica	0,302	0,690	0,341 1,396
Mulheres	Idade	0,099	1,011	0,998 1,024
	<i>LEP A/A</i>	0,115	1,862	0,860 4,035
	<i>LEP A/G</i>	0,948	1,016	0,625 1,652
	<i>LEP G/G</i>	0,261	-	- -
	Não fumar	0,003*	2,993	1,446 6,194
	Consumir bebida alcoólica	0,020*	3,440	1,213 9,756
Homens	Idade	0,393	1,008	0,990 1,027
	<i>LEP A/A +A/G</i>	0,921	0,969	0,515 1,822
	<i>LEP G/G</i>	-	-	- -
	Não fumar	0,999	1,000	0,460 2,175
	Consumir bebida alcoólica	0,302	0,690	0,341 1,396
Mulheres	Idade	0,088	1,011	0,998 1,025
	<i>LEP A/A +A/G</i>	0,546	1,152	0,728 1,824
	<i>LEP G/G</i>	-	-	- -
	Não fumar	0,003*	2,964	1,437 6,112
	Consumir bebida alcoólica	0,023*	3,313	1,176 9,333

Tabela XXXV: Continuação.

Polimorfismo <i>LEPR Gln223Arg</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Homens	Idade	0,428	1,007	0,989 1,026
	<i>LEPR Gln/Gln</i>	0,763	0,859	0,320 2,305
	<i>LEPR Gln/Arg</i>	0,969	0,982	0,380 2,534
	<i>LEPR Arg/Arg</i>	0,914	-	- -
	Não fumar	0,900	0,952	0,441 2,056
	Consumir bebida alcoólica	0,214	0,641	0,318 1,292
Mulheres	Idade	0,107	1,011	0,998 1,024
	<i>LEPR Gln/Gln</i>	0,090	1,843	0,909 3,737
	<i>LEPR Gln/Arg</i>	0,020*	2,263	1,137 4,505
	<i>LEPR Arg/Arg</i>	0,067	-	- -
	Não fumar	0,002*	3,087	1,516 6,287
	Consumir bebida alcoólica	0,020*	3,235	1,199 8,729
Homens	Idade	0,437	1,007	0,989 1,025
	<i>LEPR Gln/Gln + Gln/Arg</i>	0,871	0,928	0,375 2,297
	<i>LEPR Arg/Arg</i>	-	-	- -
	Não fumar	0,906	0,955	0,442 2,062
	Consumir bebida alcoólica	0,219	0,645	0,320 1,299
Mulheres	Idade	0,113	1,010	0,998 1,024
	<i>LEPR Gln/Gln + Gln/Arg</i>	0,029*	2,066	1,077 3,961
	<i>LEPR Arg/Arg</i>	--	-	- -
	Não fumar	0,002*	3,096	1,521 6,301
	Consumir bebida alcoólica	0,021*	3,232	1,198 8,725
Polimorfismo <i>ADRB2 Arg16Gly</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Homens	Idade	0,348	1,009	0,990 1,029
	<i>ADRB2 Arg/Arg</i>	0,679	0,786	0,252 2,452
	<i>ADRB2 Arg/Gly</i>	0,093	1,857	0,901 3,829
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	0,115	-	- -
	Não fumar	0,943	1,029	0,469 2,257
	Consumir bebida alcoólica	0,266	0,667	0,326 1,362

Tabela XXXV: Continuação.

Mulheres	Idade	0,142	1,010	0,997	1,023
	<i>ADRB2 Arg/Arg</i>	0,991	1,004	0,507	1,988
	<i>ADRB2 Arg/Gly</i>	0,606	1,145	0,685	1,912
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	0,850	-	-	-
	Não fumar	0,004*	2,921	1,404	6,077
	Consumir bebida alcoólica	0,028*	3,172	1,133	8,884
Homens	Idade	0,551	1,006	0,987	1,024
	<i>ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly</i>	0,203	1,576	0,782	3,173
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,976	0,988	0,455	2,148
	Consumir bebida alcoólica	0,306	0,692	0,341	1,402
Mulheres	Idade	0,139	1,010	0,997	1,023
	<i>ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly</i>	0,682	1,107	0,681	1,798
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,004*	2,944	1,416	6,123
	Consumir bebida alcoólica	0,028*	3,162	1,131	8,839
Polimorfismo <i>PPARG Pro12Ala</i>					
Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%		
			Inferior	Superior	
Homens	Idade	0,453	1,007	0,989	1,026
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,999	0,000	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,999	0,000	-	-
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,985	-	-	-
	Não fumar	0,868	0,936	0,430	2,040
	Consumir bebida alcoólica	0,225	0,645	0,318	1,310
Mulheres	Idade	0,147	1,010	0,997	1,023
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,382	0,000	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,173	3,287	0,594	18,196
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,169	3,432	0,591	19,930
	Não fumar	0,003*	2,966	1,456	6,042
	Consumir bebida alcoólica	0,047*	2,919	1,014	8,406
Homens	Idade	0,452	1,007	0,989	1,026
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	0,999	0,000	0,000	-
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,858	0,932	0,428	2,026
	Consumir bebida alcoólica	0,223	0,644	0,318	1,307

Tabela XXXV: Continuação.

Mulheres	Idade	0,142	1,010	0,997	1,023
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	0,168	3,321	0,603	18,296
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,980	1,466	6,055
	Consumir bebida alcoólica	0,046*	2,932	1,020	8,429
Polimorfismo <i>PLIN 6209T>C</i>					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,415	1,008	0,989	1,026
	<i>PLIN A/A</i>	0,448	1,404	0,584	3,377
	<i>PLIN A/G</i>	0,047*	2,079	1,011	4,279
	<i>PLIN G/G</i>	0,132	-	-	-
	Não fumar	0,904	0,953	0,438	2,074
	Consumir bebida alcoólica	0,200	0,631	0,312	1,276
Mulheres	Idade	0,085	1,011	0,998	1,024
	<i>PLIN A/A</i>	0,732	1,113	0,604	2,052
	<i>PLIN A/G</i>	0,307	0,766	0,460	1,277
	<i>PLIN G/G</i>	0,412	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,813	1,413	5,599
	Consumir bebida alcoólica	0,024*	3,114	1,164	8,334
Homens	Idade	0,415	1,008	0,989	1,026
	<i>PLIN A/A + A/G</i>	0,081	1,830	0,928	3,608
	<i>PLIN G/G</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,984	0,992	0,459	2,146
	Consumir bebida alcoólica	0,207	0,636	0,315	1,285
Mulheres	Idade	0,099	1,011	0,998	1,024
	<i>PLIN A/A + A/G</i>	0,565	0,873	0,548	1,388
	<i>PLIN G/G</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,843	1,428	5,661
	Consumir bebida alcoólica	0,027*	3,008	1,136	7,967
Polimorfismo <i>RETN -420C>G</i>					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,564	1,005	0,987	1,024
	<i>RETN G/G</i>	0,514	0,730	0,283	1,881
	<i>RETN G/C</i>	0,249	0,672	0,342	1,320
	<i>RETN C/C</i>	0,494	-	-	-
	Não fumar	0,984	0,992	0,456	2,158
	Consumir bebida alcoólica	0,241	0,655	0,323	1,329

Tabela XXXV: Continuação.

Mulheres	Idade	0,119	1,010	0,997	1,024
	RETN G/G	0,380	1,428	0,645	3,164
	RETN G/C	0,125	1,455	0,901	2,350
	RETN C/C	0,280	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,825	1,407	5,670
	Consumir bebida alcoólica	0,039*	2,778	1,054	7,324
Homens	Idade	0,569	1,005	0,987	1,024
	RETN G/G + G/C	0,239	0,686	0,366	1,285
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,980	0,990	0,456	2,151
	Consumir bebida alcoólica	0,243	0,656	0,324	1,331
Mulheres	Idade	0,105	1,011	0,998	1,024
	RETN G/G + G/C	0,123	1,431	0,908	2,258
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,841	1,418	5,692
	Consumir bebida alcoólica	0,039*	2,769	1,051	7,297
Polimorfismo <i>INSIG2 rs7566605</i>					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,442	1,007	0,989	1,026
	<i>INSIG2 C/C</i>	0,384	2,201	0,373	12,991
	<i>INSIG2 C/G</i>	0,741	1,123	0,564	2,237
	<i>INSIG2 G/G</i>	0,667	-	-	-
	Não fumar	0,917	1,043	0,475	2,289
	Consumir bebida alcoólica	0,248	0,660	0,326	1,336
Mulheres	Idade	0,095	1,011	0,998	1,024
	<i>INSIG2 C/C</i>	0,894	1,085	0,325	3,622
	<i>INSIG2 C/G</i>	0,253	0,732	0,429	1,249
	<i>INSIG2 G/G</i>	0,502	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,827	1,418	5,636
	Consumir bebida alcoólica	0,035*	2,842	1,075	7,514
Homens	Idade	0,429	1,007	0,989	1,026
	<i>INSIG2 G/G + C/G</i>	-	-	-	-
	<i>INSIG2 C/C</i>	0,402	2,123	0,365	12,364
	Não fumar	0,932	1,035	0,472	2,267
	Consumir bebida alcoólica	0,248	0,660	0,326	1,336

Tabela XXXV: Continuação.

Mulheres	Idade	0,093	1,011	0,998	1,024
	INSIG2 G/G + C/G	0,794	1,173	0,354	3,888
	INSIG2 C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,867	1,439	5,708
	Consumir bebida alcoólica	0,033*	2,876	1,091	7,585

Tabela XXXVI: Resultados das análises de regressão logística, realizada **somente com as mulheres**, utilizando o **IMC** como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado. Os valores de *Odds Ratio* referem-se ao risco de apresentar **IMC ≥ 30 Kg/m²**.(*valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo <i>LEP A19G</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,279	1,009	0,993	1,025
<i>LEP A/A</i>	0,704	1,200	0,468	3,072
<i>LEP A/G</i>	0,410	1,294	0,701	2,390
<i>LEP G/G</i>	0,709	-	-	-
Não fumar	0,188	1,915	0,727	5,044
Consumir bebida alcoólica	0,311	1,785	0,582	5,470
Idade	0,282	1,009	0,993	1,025
<i>LEP A/A + A/G</i>	0,416	1,274	0,711	2,281
<i>LEP G/G</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,188	1,915	0,727	5,039
Consumir bebida alcoólica	0,307	1,791	0,585	5,483
Polimorfismo <i>LEPR Gln223Arg</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,498	1,005	0,990	1,021
<i>LEPR Gln/Gln</i>	0,670	1,213	0,498	2,954
<i>LEPR Gln/Arg</i>	0,592	1,266	0,534	3,001
<i>LEPR Arg/Arg</i>	0,866	-	-	-
Não fumar	0,322	1,568	0,643	3,819
Consumir bebida alcoólica	0,545	1,396	0,474	4,107
Idade	0,500	1,005	0,990	1,021
<i>LEPR Gln/Gln + Gln/Arg</i>	0,604	1,243	0,547	2,825
<i>LEPR Arg/Arg</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,321	1,569	0,644	3,821
Consumir bebida alcoólica	0,544	1,396	0,475	4,106

Tabela XXXVI: Continuação.

Polimorfismo <i>ADRB2 Arg16Gly</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,428	1,006	0,991	1,023
<i>ADRB2 Arg/Arg</i>	0,217	-	-	-
<i>ADRB2 Arg/Gly</i>	0,109	2,284	0,832	6,266
<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	0,087	2,479	0,878	7,000
Não fumar	0,192	1,960	0,713	5,386
Consumir bebida alcoólica	0,647	1,318	0,403	4,310
Idade	0,386	1,007	0,991	1,023
<i>ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly</i>	-	-	-	-
<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	0,411	1,283	0,708	2,325
Não fumar	0,160	2,066	0,750	5,690
Consumir bebida alcoólica	0,634	1,332	0,409	4,343
Polimorfismo <i>PPARG Pro12Ala</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,443	1,006	0,990	1,023
<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,426	-	-	-
<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,218	1,505	0,786	2,885
<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,746	0,700	0,081	6,065
Não fumar	0,193	1,883	0,726	4,883
Consumir bebida alcoólica	0,576	1,412	0,422	4,726
Idade	0,412	1,007	0,991	1,023
<i>PPARG Pro/Pro</i>	-	-	-	-
<i>PPARG Pro/Ala + Ala/Ala</i>	0,281	1,417	0,751	2,673
Não fumar	0,205	1,847	0,714	4,776
Consumir bebida alcoólica	0,609	1,369	0,411	4,561
Polimorfismo <i>PLIN 6209T>C</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,257	1,009	0,993	1,026
<i>PLIN A/A</i>	0,029*	2,270	1,087	4,740
<i>PLIN A/G</i>	0,524	1,248	0,631	2,467
<i>PLIN G/G</i>	0,079	-	-	-
Não fumar	0,370	1,500	0,618	3,641
Consumir bebida alcoólica	0,585	1,354	0,456	4,021

Tabela XXXVI: Continuação.

Idade	0,254	1,009	0,993	1,026
<i>PLIN A/A</i>	0,030*	2,017	1,070	3,799
<i>PLIN A/G + G/G</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,362	1,510	0,623	3,660
Consumir bebida alcoólica	0,525	1,419	0,482	4,179
Polimorfismo <i>RETN -420C>G</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,385	1,007	0,991	1,023
<i>RETN G/G</i>	0,359	1,574	0,597	4,148
<i>RETN G/C</i>	0,121	1,618	0,881	2,969
<i>RETN C/C</i>	0,277	-	-	-
Não fumar	0,301	1,609	0,653	3,960
Consumir bebida alcoólica	0,554	1,390	0,467	4,138
Idade	0,378	1,007	0,991	1,023
<i>RETN G/G + G/C</i>	0,110	1,610	0,899	2,884
<i>RETN C/C</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,302	1,605	0,654	3,940
Consumir bebida alcoólica	0,556	1,386	0,468	4,104
Polimorfismo <i>INSIG2 rs7566605</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,422	1,006	0,991	1,022
<i>INSIG2 C/C</i>	0,783	1,210	0,312	4,690
<i>INSIG2 C/G</i>	0,407	0,744	0,370	1,496
<i>INSIG2 G/G</i>	0,662	-	-	-
Não fumar	0,282	1,628	0,670	3,955
Consumir bebida alcoólica	0,570	1,367	0,465	4,016
Idade	0,416	1,007	0,991	1,022
<i>INSIG2 G/G + C/G</i>	-	-	-	-
<i>INSIG2 C/C</i>	0,708	1,294	0,336	4,978
Não fumar	0,267	1,653	0,681	4,010
Consumir bebida alcoólica	0,554	1,385	0,472	4,064

Tabela XXXVII: Resultados das análises de regressão logística com **Circunferência da cintura (Cc)** como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado. Os valores de *Odds Ratio* referem-se ao risco dos indivíduos apresentarem **Cc≥80 cm**, para mulheres e **Cc≥94 cm**, para homens. (*valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo <i>LEP A19G</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,137	1,022	0,993	1,053
<i>LEP A/A</i>	0,931	-	-	-
<i>LEP A/G</i>	0,998	0,000	0,000	-
<i>LEP G/G</i>	0,998	0,000	0,000	-
Não fumar	0,882	0,909	0,257	3,221
Consumir bebida alcoólica	0,515	0,678	0,211	2,180
Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
<i>LEP A/A</i>	0,840	-	-	-
<i>LEP A/G</i>	0,556	1,268	0,575	2,795
<i>LEP G/G</i>	0,629	1,215	0,552	2,676
Não fumar	0,002*	2,963	1,466	5,989
Consumir bebida alcoólica	0,096	2,505	0,850	7,380
Idade	0,145	1,022	0,993	1,052
<i>LEP G/G +A/G</i>	0,998	0,000	0,000	-
<i>LEP A/A</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,926	0,942	0,270	3,285
Consumir bebida alcoólica	0,509	0,675	0,210	2,166
Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
<i>LEP G/G +A/G</i>	0,570	1,241	0,589	2,618
<i>LEP A/A</i>	-	-	-	-
Não fumar	0,002*	2,965	1,467	5,993
Consumir bebida alcoólica	0,092	2,523	0,858	7,415
Polimorfismo <i>LEPR Gln223Arg</i>				
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,135	1,022	0,993	1,052
<i>LEPR Gln/Gln</i>	0,265	3,337	0,401	27,797
<i>LEPR Gln/Arg</i>	0,544	1,944	0,227	16,632
<i>LEPR Arg/Arg</i>	0,391	-	-	-
Não fumar	0,840	0,878	0,247	3,117
Consumir bebida alcoólica	0,504	0,670	0,207	2,166

Tabela XXXVII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,027	1,012	1,042
	LEPR Gln/Gln	0,263	1,516	0,732	3,138
	LEPR Gln/Arg	0,089	1,850	0,910	3,760
	LEPR Arg/Arg	0,233	-	-	-
	Não fumar	0,002*	2,987	1,488	5,994
	Consumir bebida alcoólica	0,053	2,858	0,989	8,265
Homens	Idade	0,128	1,023	0,994	1,053
	LEPR Gln/Gln + Gln/Arg	0,376	2,545	0,322	20,148
	LEPR Arg/Arg	-	-	-	-
	Não fumar	0,829	0,870	0,246	3,079
	Consumir bebida alcoólica	0,504	0,671	0,208	2,165
Mulheres	Idade	0,001*	1,026	1,011	1,042
	LEPR Gln/Gln + Gln/Arg	0,122	1,692	0,869	3,296
	LEPR Arg/Arg	-	-	-	-
	Não fumar	0,002*	3,007	1,498	6,036
	Consumir bebida alcoólica	0,053	2,853	0,986	8,254
Polimorfismo ADRB2 Arg16Gly					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,121	1,025	0,994	1,057
	ADRB2 Arg/Arg	0,877	0,869	0,146	5,170
	ADRB2 Arg/Gly	0,269	1,970	0,592	6,555
	ADRB2 Gly/Gly	0,412	-	-	-
	Não fumar	0,958	1,034	0,296	3,616
	Consumir bebida alcoólica	0,464	0,648	0,203	2,067
Mulheres	Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
	ADRB2 Arg/Arg	0,661	0,853	0,420	1,732
	ADRB2 Arg/Gly	0,414	1,257	0,726	2,178
	ADRB2 Gly/Gly	0,478	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,905	1,422	5,935
	Consumir bebida alcoólica	0,120	2,356	0,800	6,939
Homens	Idade	0,178	1,020	0,991	1,051
	ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly	0,400	1,647	0,515	5,271
	ADRB2 Gly/Gly	-	-	-	-
	Não fumar	0,963	0,971	0,281	3,350
	Consumir bebida alcoólica	0,501	0,673	0,213	2,129

Tabela XXXVII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
	<i>ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly</i>	0,639	1,131	0,676	1,893
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,922	1,432	5,962
	Consumir bebida alcoólica	0,125	2,318	0,792	6,785
Polimorfismo <i>PPARG Pro12Ala</i>					
	Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Lower	Upper
Homens	Idade	0,129	1,023	Inferior	Superior
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,916	-	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,676	0,758	0,207	2,775
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,999	0,000	0,000	-
	Não fumar	0,936	0,950	0,273	3,302
	Consumir bebida alcoólica	0,459	0,646	0,203	2,056
Mulheres	Idade	0,003*	1,023	1,008	1,038
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,438	-	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,213	1,484	0,797	2,766
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,681	1,428	0,262	7,792
	Não fumar	0,002*	2,997	1,485	6,049
	Consumir bebida alcoólica	0,084	2,775	0,872	8,828
Homens	Idade	0,123	1,023	0,994	1,053
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	-	-	-	-
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,999	0,000	0,000	-
	Não fumar	0,917	0,936	0,270	3,246
	Consumir bebida alcoólica	0,448	0,639	0,201	2,031
Mulheres	Idade	0,002*	1,024	1,009	1,039
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	-	-	-	-
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,752	1,314	0,241	7,147
	Não fumar	0,001*	3,111	1,546	6,260
	Consumir bebida alcoólica	0,071	2,891	0,912	9,168
Polimorfismo <i>PLIN6209T>C</i>					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,103	1,025	0,995	1,056
	<i>PLIN A/A</i>	0,483	1,805	0,347	9,391
	<i>PLIN A/G</i>	0,044*	3,904	1,035	14,733
	<i>PLIN G/G</i>	0,106	-	-	-
	Não fumar	0,813	0,859	0,244	3,029
	Consumir bebida alcoólica	0,453	0,640	0,199	2,055

Tabela XXXVII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
	PLIN A/A	0,640	1,170	0,607	2,256
	PLIN A/G	0,810	0,936	0,544	1,610
	PLIN G/G	0,798	-	-	-
	Não fumar	0,003*	2,844	1,443	5,604
	Consumir bebida alcoólica	0,066	2,702	0,936	7,799
Homens	Idade	0,116	1,024	0,994	1,055
	PLIN A/A + A/G	0,084	3,111	0,860	11,259
	PLIN G/G	-	-	-	-
	Não fumar	0,914	0,934	0,269	3,244
	Consumir bebida alcoólica	0,491	0,665	0,209	2,123
Mulheres	Idade	0,001*	1,026	1,011	1,041
	PLIN A/A + A/G	0,967	1,011	0,616	1,658
	PLIN G/G	-	-	-	-
	Não fumar	0,002*	2,859	1,451	5,633
	Consumir bebida alcoólica	0,070	2,649	0,924	7,597
Polimorfismo RETN-420C>G					
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%		
			Inferior	Superior	
Homens	Idade	0,139	1,022	0,993	1,053
	RETN G/G	0,582	0,541	0,061	4,829
	RETN G/C	0,149	2,263	0,746	6,864
	RETN C/C	0,193	-	-	-
	Não fumar	0,837	0,878	0,254	3,035
	Consumir bebida alcoólica	0,570	0,714	0,224	2,281
Mulheres	Idade	0,000*	1,027	1,012	1,043
	RETN G/G	0,118	1,999	0,838	4,768
	RETN G/C	0,066	1,619	0,968	2,709
	RETN C/C	0,101	-	-	-
	Não fumar	0,008*	2,556	1,282	5,096
	Consumir bebida alcoólica	0,100	2,419	0,843	6,937
Homens	Idade	0,139	1,022	0,993	1,051
	RETN G/G + G/C	0,299	1,779	0,600	5,276
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,874	0,904	0,261	3,139
	Consumir bebida alcoólica	0,496	0,669	0,210	2,127

Tabela XXXVII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,027	1,012	1,042
	RETN G/G + G/C	0,039*	1,671	1,025	2,723
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,006*	2,604	1,308	5,183
	Consumir bebida alcoólica	0,098	2,431	0,850	6,953
Polimorfismo <i>INSIG2</i> rs7566605					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,140	1,022	0,993	1,052
	<i>INSIG2</i> C/C	0,216	4,320	0,425	43,902
	<i>INSIG2</i> C/G	0,169	2,080	0,732	5,912
	<i>INSIG2</i> G/G	0,240	-	-	-
	Não fumar	0,877	1,105	0,311	3,934
	Consumir bebida alcoólica	0,482	0,659	0,206	2,106
Mulheres	Idade	0,001*	1,025	1,010	1,040
	<i>INSIG2</i> C/C	0,124	5,143	0,639	41,402
	<i>INSIG2</i> C/G	0,134	0,656	0,378	1,138
	<i>INSIG2</i> G/G	0,083	-	-	-
	Não fumar	0,005*	2,687	1,354	5,333
	Consumir bebida alcoólica	0,067	2,683	0,933	7,716
Homens	Idade	0,125	1,023	0,994	1,053
	<i>INSIG2</i> G/G + C/G	-	-	-	-
	<i>INSIG2</i> C/C	0,304	3,289	0,339	31,894
	Não fumar	0,931	1,057	0,301	3,717
	Consumir bebida alcoólica	0,502	0,673	0,212	2,134
Mulheres	Idade	0,001*	1,024	1,010	1,040
	<i>INSIG2</i> G/G + C/G	-	-	-	-
	<i>INSIG2</i> C/C	0,099	5,757	0,719	46,074
	Não fumar	0,004*	2,739	1,383	5,424
	Consumir bebida alcoólica	0,061	2,727	0,954	7,798

Tabela XXXVIII: Resultados das análises de regressão logística com a **RCQ** como variável dependente e como variáveis independentes a idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica e cada polimorfismo estudado. Os valores de *Odds Ratio* referem-se ao risco dos indivíduos apresentarem **RCQ $\geq$ 0,81**, para mulheres e **Cc $\geq$ 0,96**, para homens. (*valores de p significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Polimorfismo <i>LEP A19G</i>					
	Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,697	1,003	0,987	1,020
	<i>LEP A/A</i>	0,778	0,880	0,363	2,136
	<i>LEP A/G</i>	0,016*	2,029	1,143	3,601
	<i>LEP G/G</i>	0,027	-	-	-
	Não fumar	0,790	0,915	0,478	1,754
	Consumir bebida alcoólica	0,240	0,704	0,393	1,263
Mulheres	Idade	0,000*	1,049	1,024	1,073
	<i>LEP A/A</i>	0,962	0,974	0,323	2,938
	<i>LEP A/G</i>	0,499	0,789	0,398	1,566
	<i>LEP G/G</i>	0,779	-	-	-
	Não fumar	0,646	1,239	0,496	3,095
	Consumir bebida alcoólica	0,908	0,930	0,269	3,209
Homens	Idade	0,704	1,003	0,987	1,019
	<i>LEP A/A +A/G</i>	0,058	1,689	0,982	2,905
	<i>LEP G/G</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,882	0,952	0,500	1,814
	Consumir bebida alcoólica	0,249	0,711	0,399	1,269
Mulheres	Idade	0,000*	1,049	1,025	1,073
	<i>LEP A/A +A/G</i>	0,556	0,821	0,425	1,585
	<i>LEP G/G</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,640	1,244	0,499	3,103
	Consumir bebida alcoólica	0,907	0,929	0,269	3,207
Polimorfismo <i>LEPR Gln223Arg</i>					
	Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,640	1,004	0,988	1,020
	<i>LEPR Gln/Gln</i>	0,151	1,916	0,789	4,653
	<i>LEPR Gln/Arg</i>	0,405	1,445	0,608	3,436
	<i>LEPR Arg/Arg</i>	0,314	-	-	-
	Não fumar	0,590	1,197	0,622	2,306
	Consumir bebida alcoólica	0,201	0,683	0,381	1,225

Tabela XXXVIII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,051	1,027	1,076
	LEPR Gln/Gln	0,483	1,392	0,553	3,506
	LEPR Gln/Arg	0,285	1,636	0,664	4,028
	LEPR Arg/Arg	0,563	-	-	-
	Não fumar	0,548	1,321	0,533	3,275
	Consumir bebida alcoólica	0,944	1,045	0,310	3,526
Homens	Idade	0,607	1,004	0,988	1,020
	LEPR Gln/Gln + Gln/Arg	0,245	1,635	0,713	3,747
	LEPR Arg/Arg	-	--	-	-
	Não fumar	0,602	1,190	0,619	2,288
	Consumir bebida alcoólica	0,178	0,671	0,375	1,200
Mulheres	Idade	0,000*	1,051	1,026	1,076
	LEPR Gln/Gln + Gln/Arg	0,327	1,522	0,657	3,526
	LEPR Arg/Arg	-	-	-	-
	Não fumar	0,553	1,317	0,531	3,269
	Consumir bebida alcoólica	0,958	1,033	0,306	3,486
Polimorfismo ADRB2 Arg16Gly					
Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%		
			Inferior	Superior	
Homens	Idade	0,495	1,006	0,989	1,023
	ADRB2 Arg/Arg	0,198	1,747	0,748	4,082
	ADRB2 Arg/Gly	0,134	1,594	0,867	2,931
	ADRB2 Gly/Gly	0,256	-	-	-
	Não fumar	0,737	1,119	0,581	2,155
	Consumir bebida alcoólica	0,211	0,687	0,381	1,238
Mulheres	Idade	0,000*	1,048	1,024	1,073
	ADRB2 Arg/Arg	0,316	0,619	0,242	1,582
	ADRB2 Arg/Gly	0,394	0,719	0,337	1,534
	ADRB2 Gly/Gly	0,561	-	-	-
	Não fumar	0,568	1,307	0,521	3,276
	Consumir bebida alcoólica	0,952	0,963	0,278	3,338
Homens	Idade	0,454	1,006	0,990	1,023
	ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly	0,102	1,627	0,908	2,915
	ADRB2 Gly/Gly	-	-	-	-
	Não fumar	0,726	1,124	0,584	2,163
	Consumir bebida alcoólica	0,205	0,684	0,380	1,230

Tabela XXXVIII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,048	1,024	1,073
	<i>ADRB2 Arg/Arg + Arg/Gly</i>	0,310	0,690	0,337	1,413
	<i>ADRB2 Gly/Gly</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,566	1,308	0,522	3,275
	Consumir bebida alcoólica	0,952	0,963	0,278	3,332
Polimorfismo <i>PPARG Pro12Ala</i>					
Homens	Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
	Idade	0,729	1,003	0,987	1,019
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,471	-	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,304	1,389	0,743	2,596
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,455	2,013	0,321	12,632
	Não fumar	0,912	0,964	0,503	1,848
	Consumir bebida alcoólica	0,114	0,625	0,348	1,120
Mulheres	Idade	0,000*	1,047	1,022	1,072
	<i>PPARG Pro/Pro</i>	0,955	-	-	-
	<i>PPARG Pro/Ala</i>	0,763	1,140	0,487	2,671
	<i>PPARG Ala/Ala</i>	0,999	0,000	0,000	-
	Não fumar	0,454	1,414	0,571	3,501
	Consumir bebida alcoólica	0,430	1,906	0,384	9,445
Homens	Idade	0,763	1,002	0,987	1,019
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	0,503	1,870	0,300	11,673
	<i>PPARG Ala /Ala</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,969	0,987	0,516	1,887
	Consumir bebida alcoólica	0,122	0,632	0,353	1,131
Mulheres	Idade	0,000*	1,047	1,023	1,072
	<i>PPARG Pro/Pro + Pro/Ala</i>	0,999	0,000	0,000	-
	<i>PPARG Ala /Ala</i>	-	-	-	-
	Não fumar	0,434	1,434	0,582	3,535
	Consumir bebida alcoólica	0,413	1,948	0,395	9,596
Polimorfismo <i>PLIN 6209T>C</i>					
Homens	Variáveis independentes	p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
	Idade	0,686	1,003	0,988	1,019
	<i>PLIN A/A</i>	0,210	-	-	-
	<i>PLIN A/G</i>	0,138	1,715	0,840	3,500
	<i>PLIN G/G</i>	0,087	1,882	0,911	3,884
	Não fumar	0,887	0,955	0,507	1,800
	Consumir bebida alcoólica	0,133	0,646	0,364	1,143

Tabela XXXVIII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,047	1,023	1,072
	PLIN A/A	0,815	-	-	-
	PLIN A/G	0,539	1,299	0,564	2,990
	PLIN G/G	0,611	1,243	0,537	2,878
	Não fumar	0,566	1,301	0,530	3,195
	Consumir bebida alcoólica	0,913	0,934	0,276	3,160
Homens	Idade	0,704	1,003	0,987	1,019
	PLIN A/A + A/G	-	-	-	-
	PLIN G/G	0,319	1,311	0,769	2,234
	Não fumar	0,990	0,996	0,531	1,866
	Consumir bebida alcoólica	0,138	0,650	0,368	1,149
Mulheres	Idade	0,000*	1,047	1,023	1,072
	PLIN A/A + A/G	-	-	-	-
	PLIN G/G	0,870	1,058	0,539	2,077
	Não fumar	0,584	1,285	0,523	3,160
	Consumir bebida alcoólica	0,922	0,941	0,278	3,187
Polimorfismo RETN-420C>G					
	Variáveis independentes	p	Odds Ratio	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,814	1,002	0,986	1,018
	RETN G/G	0,637	-	-	-
	RETN G/C	0,377	1,436	0,644	3,201
	RETN C/C	0,373	1,442	0,644	3,229
	Não fumar	0,990	0,996	0,524	1,892
	Consumir bebida alcoólica	0,123	0,635	0,357	1,131
Mulheres	Idade	0,000*	1,053	1,027	1,079
	RETN G/G	0,300	-	-	-
	RETN G/C	0,436	1,466	0,560	3,834
	RETN C/C	0,137	2,103	0,789	5,603
	Não fumar	0,770	1,153	0,445	2,987
	Consumir bebida alcoólica	0,873	0,906	0,269	3,048
Homens	Idade	0,818	1,002	0,986	1,018
	RETN G/G + G/C	0,721	1,102	0,647	1,877
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,979	1,008	0,532	1,913
	Consumir bebida alcoólica	0,120	0,633	0,356	1,127

Tabela XXXVIII: Continuação.

Mulheres	Idade	0,000*	1,049	1,025	1,074
	RETN G/G + G/C	0,258	1,462	0,757	2,822
	RETN C/C	-	-	-	-
	Não fumar	0,889	1,070	0,417	2,746
	Consumir bebida alcoólica	0,867	0,902	0,269	3,018
Polimorfismo <i>INSIG2</i> rs7566605					
Variáveis independentes		p	<i>Odds Ratio</i>	Intervalo de confiança de 95%	
				Inferior	Superior
Homens	Idade	0,615	1,004	0,988	1,020
	<i>INSIG2</i> C/C	0,999	0,000	0,000	-
	<i>INSIG2</i> C/G	0,416	1,274	0,711	2,280
	<i>INSIG2</i> G/G	0,718	-	-	-
	Não fumar	0,985	0,994	0,517	1,911
	Consumir bebida alcoólica	0,167	0,662	0,369	1,188
Mulheres	Idade	0,000*	1,048	1,024	1,073
	<i>INSIG2</i> C/C	0,999	0,000	0,000	-
	<i>INSIG2</i> C/G	0,985	0,993	0,475	2,077
	<i>INSIG2</i> G/G	1,000	-	-	-
	Não fumar	0,743	1,162	0,473	2,855
	Consumir bebida alcoólica	0,976	0,982	0,293	3,290
Homens	Idade	0,602	1,004	0,988	1,020
	<i>INSIG2</i> G/G + C/G	-	-	-	-
	<i>INSIG2</i> C/C	0,999	0,000	0,000	-
	Não fumar	0,936	0,974	0,508	1,867
	Consumir bebida alcoólica	0,168	0,663	0,370	1,189
Mulheres	Idade	0,000*	1,048	1,024	1,073
	<i>INSIG2</i> G/G + C/G	-	-	-	-
	<i>INSIG2</i> C/C	0,999	0,000	0,000	-
	Não fumar	0,742	1,163	0,474	2,853
	Consumir bebida alcoólica	0,977	0,982	0,293	3,289

Os valores de *odds ratio* foram considerados significativos quando os limites inferiores de seus intervalos de confiança eram superiores a 1. Muitas das análises cujos resultados estão apresentados nas Tabelas XXXV, XXXVI, XXXVII e XXXVIII não possuem valores de *odds ratio* e nem de p estatisticamente significativos. Por esse motivo, iremos comentar apenas os resultados em que os valores *odds ratio* foram significativos.

Quando realizamos as análises de regressão logística utilizando o IMC como variável dependente ($IMC < \text{ou} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), encontramos valores estatisticamente significativos de p

do *odds ratio* em relação aos polimorfismos *LEPR Gln223Arg* e *PLIN 6209T>C*. Em relação ao polimorfismo do gene *LEPR*, observamos que, no grupo das mulheres, aqueles indivíduos que apresentam o genótipo Gln/Arg têm uma probabilidade cerca de 2,26 vezes maior de ter IMC ≥ 25 Kg/m² do que os indivíduos com o genótipo Arg/Arg (*odds ratio* = 2,263; p=0,020, Tabela XXXV). Além disso, o fato da mulher não ser fumante e ingerir bebida alcoólica aumenta em 3,08 e 3,23 vezes a chance dela ter IMC ≥ 25 Kg/m², respectivamente (*odds ratio*=3,087, p=0,002 para fumar; *odds ratio*=3,235, p=0,020 para ingerir álcool, Tabela XXXV). Quando agrupamos os genótipos notamos que a probabilidade das portadoras dos genótipos Gln/Gln e Gln/Arg apresentarem IMC ≥ 25 Kg/m² é cerca de 2,06 vezes maior que as portadoras do genótipo Arg/Arg (*odds ratio*=2,066; p=0,029, Tabela XXXV). Nos homens, os valores não são significativos. Esse resultado confirma os achados encontrados no estudo caso-controle em relação ao IMC e sugere que o polimorfismo *LEPR Gln223Arg* esteja realmente relacionado ao risco para a obesidade somente nas mulheres dessa população. Já em relação ao polimorfismo do gene *PLIN* notamos que, entre os homens, os portadores do genótipo A/G têm cerca de 2,08 vezes mais chance de possuir IMC ≥ 25 Kg/m² que os portadores do genótipo G/G (*odds ratio*=0,079, p=0,047, Tabela XXXV). Na análise caso-controle usando o IMC < ou ≥ 25 Kg/m², não observamos resultado semelhante em relação ao polimorfismo do gene *PLIN* (item IV.5). As análises de regressão logística que forneceram o risco (*odds ratio*) referente ao indivíduo possuir IMC ≥ 30 Kg/m², realizadas apenas no grupo das mulheres, mostraram que, em relação ao polimorfismo *PLIN 6209T>C*, as mulheres com o genótipo A/A têm cerca de 2,7 vezes mais chance de apresentar IMC ≥ 30 Kg/m² que as com o genótipo G/G (*odds ratio*=2,27, p=0,029, Tabela XXXVI). Ao agrupamos os genótipos, observamos que homozigotas A/A têm cerca de 2,01 vezes mais chance de apresentar IMC ≥ 30 Kg/m², que as portadoras dos genótipos A/G e G/G em conjunto (*odds ratio*=2,017, p=0,030, Tabela XXXVI).

Nas análises que utilizaram a circunferência da cintura como variável dependente, pudemos observar valores de p do *odds ratio* estatisticamente significativos em relação aos polimorfismos *PLIN 6209T>C* e *RETN -420C>G*. Nos homens, em relação ao polimorfismo no gene *PLIN*, observamos que os portadores do genótipo A/G têm 3,9 vezes mais chance de ter a medida da Cc ≥ 94 cm do que os portadores do genótipo G/G (*odds ratio*=3,904, p=0,044, Tabela XXXVII). Esse resultado concorda com aquele encontrado para esse mesmo polimorfismo quando utilizamos como variável dependente o IMC, conforme descrito acima. Embora não tenhamos encontrado resultados de associação estatisticamente significativos do polimorfismo do gene *PLIN* com o IMC e a Cc nas análises caso-controle, os resultados concordantes das análises de regressão logística que associam de forma estatisticamente significativa esse polimorfismo a duas variáveis dependentes diferentes (IMC e Cc) sugerem que o polimorfismo *PLIN 6209T>C* esteja realmente relacionado ao risco para obesidade entre os homens dessas populações. Em relação ao polimorfismo no gene *RETN*, pudemos observar que as mulheres portadoras dos genótipos GG + GC têm 1,67 vezes mais chance de possuir Cc ≥ 80 cm do que as portadoras do genótipo C/C (*odds ratio*=1,671, p=0,039, Tabela XXXVII). Não observamos resultados semelhantes em relação a esse polimorfismo na análise caso-

controle. Não pudemos confirmar com a análise de regressão logística a associação do polimorfismo *INSIG2 rs7566605* à Cc como encontrado no estudo caso-controle (item IV.5).

Por fim, nas análises que utilizaram a RCQ como variável dependente encontramos valores de p do *odds ratio* estatisticamente significativos em relação ao polimorfismo *LEP A19G* nos homens. Homens portadores do genótipo A/G têm uma chance cerca de 2,03 vezes maior de possuir RCQ $\geq$ 0,96 que os portadores do genótipo G/G (*odds ratio*=2,029, p=0,016, Tabela XXXVIII). Ao agruparmos os indivíduos com os genótipos A/A + A/G observamos que estes têm 1,6 vezes mais chance de possuir RCQ $\geq$ 0,96 que os portadores do genótipo G/G, embora o valor de p para o *odds ratio* seja apenas marginalmente significativo (*odds ratio*=1,689, p=0,058, Tabela XXXVIII). Esses resultados estão de acordo com os resultados obtidos na análise caso-controle em relação a RCQ, em que observamos uma frequência estatisticamente maior do genótipo A/G no grupo dos homens com RCQ $\geq$ 0,96 (item IV.5).

IV 9. Análise de segregação nas genealogias

Conforme descrito no item III.4.2.4, primeiramente, as variáveis fenotípicas Cc e RCQ foram corrigidas para sexo e idade. O IMC foi corrigido apenas em relação ao sexo, uma vez que a idade não está relacionada às variações desse parâmetro, conforme descrito no item IV.3.

Utilizando o programa PEDSTATS (Wigginton & Abecasis, 2005) analisamos as genealogias em relação as variáveis fenotípicas, IMC, Cc e RCQ, a co-variável idade e os genótipos dos sete polimorfismos em estudo.

A Figura 19 apresenta a distribuição de cada uma dessas variáveis, antes e depois da correção por sexo e idade. A análise da figura 19 permite concluir que a distribuição das variáveis IMC, Cc e RCQ não diferem de uma distribuição normal, portanto, são variáveis às quais podem ser empregadas nas análises subsequentes.

A Tabela XXXIX resume as informações a respeito do número de indivíduos, de famílias e de gerações presentes em todas as genealogias. O número de 1399 indivíduos refere-se a todos os indivíduos presentes em todas as famílias. Entretanto, cerca de metade desses indivíduos foram incluídos para fazer as conexões de parentesco dentro das famílias, mas não foram clinicamente ou genotipicamente avaliados. O número de indivíduos, dos quais temos os genótipos e que foram efetivamente avaliados é de cerca de 720. Os indivíduos fundadores são aqueles que não possuem ancestrais, ou seja, são os indivíduos das primeiras gerações, cujos pais não estão presentes nas genealogias.

A Tabela XL apresenta, para cada sexo e na amostra total, a descrição das variáveis fenotípicas, IMC, Cc e RCQ, e dessas mesmas variáveis corrigidas, o coeficiente de correlação entre pares de irmãos para cada uma delas e o coeficiente de correlação entre pares de primos em primeiro grau. O programa PEDSTATS não fornece o coeficiente de correlação entre pares de primos com indivíduos de ambos os sexos no par.

Figura 19: Distribuição das variáveis IMC, e IMC após correção para o sexo; Cc e Cc após correção para o sexo e idade; RCQ e RCQ após correção corrigida para sexo e idade nos indivíduos utilizados nas análises de associação baseadas nas genealogias.

Tabela XXXIX: Descrição do número de indivíduos e caracterização das famílias utilizadas nas análises de segregação nas genealogias.

nºtotal de indivíduos: 1399								
fundadores		não-fundadores		Homens		Mulheres		
473 (33,8%)		926 (66,2%)		694 (49,6%)		705 (50,4%)		
nº total de famílias: 53								
nº de indivíduos por família						nº de gerações		
médio	mínimo	máximo				médio	mínimo	máximo
26,4	3	179				3,17	2	7

Tabela XL: Número total de indivíduos (N), média, valores mínimo e máximo, variância (Var), coeficiente de correlação entre pares de irmãos e entre pares de primos em primeiro grau obtidos em relação às variáveis fenotípicas IMC, Cc e RCQ, e essas mesmas variáveis corrigidas pelo sexo e idade(a) ou só pelo sexo(b). A análise foi feita também separadamente para cada sexo.

	N	Média	Mínimo	Máximo	Var	Coeficiente de correlação entre pares de irmãos	Coeficiente de correlação entre pares de primos
Todos							
IMC	739	24,26	14,72	40,79	16,41	0,22	-
IMC corrig. ^b	739	0,001	-10,52	15,55	15,30	0,23	-
Cc	546	82,41	60,50	119,33	93,29	0,27	-
Cc corrig. ^a	542	0,013	-22,86	32,82	86,65	0,27	-
RCQ	550	0,89	0,72	1,05	0,005	0,16	-
RCQ corrig. ^a	546	0,004	-0,12	0,20	0,003	0,11	-
Mulheres							
IMC	397	25,37	14,72	40,79	21,99	0,29	-0,09
IMC corrig. ^b	397	0,001	-10,52	15,55	21,99	0,29	-0,09
Cc	300	83,92	60,50	119,33	123,04	0,27	0,17
Cc corrig. ^a	298	0,013	-22,86	32,82	119,22	0,28	0,17
RCQ	304	0,87	0,72	1,05	0,003	0,28	0,29
RCQ corrig. ^a	302	0,004	-0,12	0,20	0,003	0,24	0,28
Homens							
IMC	342	23,13	16,73	33,88	7,58	0,17	0,03
IMC corrig. ^b	342	0,001	-6,40	10,75	7,58	0,17	0,03
Cc	246	80,56	64,50	110,17	51,12	0,33	0,15
Cc corrig. ^a	244	0,013	-17,98	29,53	47,20	0,24	0,08
RCQ	246	0,93	0,79	1,05	0,004	0,54	0,59
RCQ corrig. ^a	244	0,004	-0,12	0,12	0,004	0,53	0,58

O coeficiente de correlação entre pares de irmãos pode ser analisado como uma estimativa indireta da herdabilidade dos caracteres fenotípicos. O valor de r indica, em última instância, qual a chance de prever o valor do carácter fenotípico de um indivíduo sabendo-se o valor desse carácter em seu irmão. Quando um carácter fenotípico apresenta valores de correlação entre indivíduos de uma mesma família que diminuem à medida que diminui o grau de parentesco, é provável que essa variável seja herdável e sua variação possa ser explicada por fatores genéticos. Em nossos dados observamos que o coeficiente de correlação entre pares de irmãos em relação ao IMC é de 0,23 e entre pares de primos esse coeficiente é 0,03 para primo-primo e -0,09 para prima-prima, ou seja, houve uma diminuição do coeficiente de correlação à medida que o grau de parentesco entre os indivíduos diminuiu. Em relação à Cc pudemos observar a mesma tendência. Porém, em relação à RCQ, os valores de correlação entre pares irmão-irmão não são maiores que os de primos-primos, o que pode indicar que a RCQ não é um traço com herdabilidade suficientemente alta para permitir análises de ligação fenótipo-genótipo em dados familiares. Na Tabela XLI estão apresentados os coeficientes de correlação entre irmãos e entre primos em relação à idade, que é um exemplo clássico de como se comporta uma variável não-herdável. Podemos perceber, que assim como a RCQ, os coeficientes de correlação da idade entre pares de irmãos e entre pares de primos é muito semelhante.

Tabela XLI: Número total de indivíduos (N), média, valores mínimo e máximo, variância (Var, coeficiente de correlação entre pares de irmãos e entre pares de primos obtidos em relação à co-variável idade, em todos os indivíduos e em cada sexo separadamente.

	N	Média	Mínimo	Máximo	Var	Coeficiente de correlação entre pares de irmãos	Coeficiente de correlação entre pares de primos
Todos							
Idade	737	42,02	16,90	91,10	313,01	0,80	-
Homens							
Idade	339	41,29	17,00	86,90	302,93	0,84	0,77
Mulheres							
Idade	398	42,64	16,90	91,10	321,54	0,79	0,62

A Tabela XLII apresenta o número de total de indivíduos, o número de homens e de mulheres, o número total de indivíduos fundadores, o número de fundadores homens e de fundadoras mulheres, analisados para cada um dos sete polimorfismos estudados, bem como a frequência de heterozigose observada em cada loco.

Antes de proceder às análises de associação das variáveis fenotípicas aos polimorfismos, dentro das famílias, estimamos os valores de herdabilidade de cada variável fenotípica, ou seja, verificamos que porcentagem da variação do IMC, Cc e RCQ decorrem de fatores genéticos. Para isso, utilizando o programa QTDT, estimamos a significância do

componente de variância poligênico, por meio da comparação de um modelo com apenas uma variância ambiental (modelo nulo) com um modelo com as variâncias ambiental e poligênica (modelo a ser testado). Os valores de p obtidos das comparações entre esses dois modelos, quando significativos, indicam que as variações do caráter em questão podem ser explicadas por fatores genéticos. A herdabilidade do caráter fenotípico é calculada pela razão entre a variância poligênica (V_g) e a variância total (V_t), ou seja, a porcentagem da variância total que é atribuída aos fatores genéticos. A Tabela XLIII apresenta as variâncias totais, as atribuídas ao componente ambiental e ao componente poligênico, bem como os valores calculados das herdabilidades e seus respectivos os valores de p, referentes aos valores corrigidos dos caracteres fenotípicos IMC, Cc e RCQ. Devido à variância da RCQ após a correção ser muito pequena, multiplicamos seu valor por 1000 a fim de que os valores da variância aumentem e essa possa ser decomposta na variância ambiental (V_e) e poligênica (V_g).

Tabela XLII: Número total de indivíduos e de indivíduos fundadores analisados para cada um dos sete polimorfismos estudados e a frequência de heterozigose observada em cada loco. A análise foi realizada também em separado para homens e mulheres.

	LEP A19G	LEPR Gln223Arg	ADRB2 Arg16Gly	PPARG Pro12Ala	PLIN 6209T>C	RETN -420C>G	INSIG2 rs7566605
Total	713	709	687	678	724	693	677
Fundadores	53	53	53	50	54	53	48
Heterozigose	43,6%	45,8%	52,0%	22,4%	42,0%	44,3%	24,8%
Homens	329	325	316	315	336	320	313
Fundadores	22	22	22	22	22	21	21
Heterozigose	41,6%	46,2%	55,7%	22,5%	42,9%	44,4%	27,5%
Mulheres	384	384	371	363	388	373	364
Fundadoras	31	31	31	28	32	32	27
Heterozigose	45,3%	45,6%	48,8%	22,3%	41,2%	44,2%	22,5%

Tabela XLIII: Variância total (V_t), variância atribuída ao componente ambiental (V_e), variância atribuída ao componente poligênico (V_g), herdabilidades e valores de p referentes aos valores corrigidos dos caracteres fenotípicos IMC, Cc e RCQ. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

Traços fenotípicos	V_t	V_e	V_g	Herdabilidade do traço	p
IMC	15,27	9,05	6,22	40,72%	$4 \times 10^{-10*}$
Cc	86,35	52,11	34,24	39,65%	$2 \times 10^{-6*}$
RCQ	0,003	0,003	0,000	-	-
RCQ*1000	3251,45	2755,90	495,55	15,24%	0,016*

Os resultados da Tabela XLIII mostram que o IMC e a Cc possuem herdabilidades de 40,73% e 39,63%, respectivamente. Já em relação à RCQ, não pudemos calcular o valor da herdabilidade para a RCQ, pois a variância atribuída ao componente genético é muito baixa, próxima de zero. Observamos que 15,24% da variação da RCQ (valores multiplicados por 1000) decorrem de fatores genéticos, o que é um valor de herdabilidade baixo, conforme já sugeriam os coeficientes de correlação, mas permite que essa variável seja utilizada em estudos de associação.

Para caracteres fenotípicos quantitativos, a essência do teste de desequilíbrio de transmissão (QTD) é examinar as diferenças dos valores médios dos caracteres fenotípicos entre os filhos com diferentes alelos transmitidos de um pai heterozigoto (Allison, 1997). Sob um modelo flexível de componentes de variância, testes de estratificação populacional e associação dentro de famílias entre cada polimorfismo e os caracteres fenotípicos, IMC, Cc e RCQ, foram realizados analisados por meio do programa estatístico QTD. Realizamos também com o programa QTD um teste para verificar a presença de associação total nos dados conjuntos das 53 famílias. Essa análise não é um TDT, mas sim utiliza todos os indivíduos com genótipo de todas as famílias em conjunto, como indivíduos independentes.

No modelo utilizado, o escore genotípico foi decomposto nos componentes interfamiliar (B) e intrafamiliar (W). A estratificação populacional foi examinada testando se $B=W$. Para testar a presença de associação dentro das famílias, utilizamos o modelo de Fulker de col. (1999), analisado no programa QTD. Esse modelo utiliza matrizes IBD (*Identity by Descent*) e componentes de variância para modelar as similaridades fenotípicas que são comuns nos dados familiares, utilizando as irmandades para construir controles e não levando em consideração os genótipos dos pais. Esse teste de associação consistiu em contrapor os seguintes modelos:

Modelo nulo: Médias dos traços fenotípicos = M_{μ} + idade + sexo + B

Variâncias = $V_e + V_g + V_a$

Modelo a ser testado: Médias dos traços fenotípicos = M_{μ} + idade + sexo + B + W

Variâncias = $V_e + V_g + V_a$

M_{μ} representa a média do caráter testado, B é o componente de associação interfamiliar, W é o componente de associação intrafamiliar, V_e o componente ambiental da variância, V_g o componente poligênico da variância e V_a o componente aditivo da variância.

A Tabela XLIV apresenta os resultados da análise que testou a presença de estratificação populacional nos dados conjuntos das 53 famílias. Não pudemos observar valores de $p < 0,05$, para nenhum dos sete polimorfismos testados em relação ao IMC, Cc e RCQ, o que indica que não deve existir estratificação populacional entre as genealogias da amostra. A amostra não pôde ser testada em relação aos polimorfismos nos genes *PPARG* e

INSIG2 devido ao número reduzido de indivíduos com genótipos informativos em relação a esses dois polimorfismos.

Tabela XLIV: Resultado da análise que testou a presença de estratificação populacional na amostra constituída pelas 53 famílias.

	IMC	Cc	RCQ
	p	p	p
LEP A19G	0,162	0,301	0,377
LEPR Gln223Arg	0,677	0,495	0,411
ADRB2 Arg16Gly	0,610	0,411	0,330
PPARG Pro12Ala	-	-	-
PLIN 6209T>C	0,288	0,585	0,202
RETN -420C>G	0,128	0,749	0,947
INSIG2 rs7566605	0,442	-	-

(IMC corrigido para sexo; Cc e RCQ corrigidos para sexo e idade).

A Tabela XLV apresenta os resultados da análise que testou associação por meio do modelo de componentes de variância de Fulker, utilizando pares de irmãos das 53 famílias, sem levar em consideração os genótipos dos pais. Pudemos observar apenas um resultado estatisticamente significativo de associação, do polimorfismo *LEPA19G* ao IMC. O alelo G causou efeito positivo sobre a média desse parâmetro. Novamente, a amostra não pôde ser testada em relação aos polimorfismos nos genes *PPARG* e *INSIG2* devido ao número reduzido de indivíduos com genótipos informativos em relação a esses polimorfismos.

Tabela XLV: Resultado das análises de associação de cada um dos sete polimorfismos ao IMC, RCQ e Cc, realizadas por meio do modelo de componentes de variância de Fulker, que utilizaram pares de irmãos das 53 famílias estudadas. N=número de pares de irmãos informativos. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

	IMC		Cc		RCQ	
	p	N	p	N	p	N
LEP A19G	0,039*	46	0,085	33	0,422	33
LEPR Gln223Arg	0,444	58	0,147	43	0,960	42
ADRB2 Arg16Gly	0,386	52	0,322	37	0,060	37
PPARG Pro12Ala	-	12	-	11	-	11
PLIN 6209T>C	0,232	46	0,647	32	0,266	32
RETN -420C>G	0,477	50	0,983	39	0,899	38
INSIG2 rs7566605	-	25	-	17	-	18

(IMC corrigido para sexo; Cc e RCQ corrigidos para sexo e idade).

A Tabela XLVI apresenta os resultados da análise que testou a presença de associação total em todos os indivíduos das 53 famílias. Pudemos observar resultado positivo de associação do polimorfismo no gene *LEPR* à RCQ. Nesse caso o alelo Gln causou efeito positivo sobre a média da RCQ. Já em relação ao polimorfismo no gene *PLIN*, observamos um resultado marginalmente significativo de associação à Cc, estando o alelo A associado a valores maiores de Cc.

Tabela XLVI: Resultado da análise que testou a associação total na amostra constituída de todos os indivíduos genotipados presentes nas 53 famílias. N=número de indivíduos analisados. (*valores de p considerados significativos adotando-se intervalo de confiança de 95%).

	IMC		Cc		RCQ	
	p	N	p	N	p	N
<i>LEP</i> A19G	0,623	712	0,248	518	0,242	522
<i>LEPR</i> Gln223Arg	0,201	708	0,749	518	0,018*	522
<i>ADRB2</i> Arg16Gly	0,713	686	0,355	500	0,961	504
<i>PPARG</i> Pro12Ala	0,750	677	0,796	503	0,173	507
<i>PLIN</i> 6209T>C	0,380	723	0,071	529	0,142	533
<i>RETN</i> -420C>G	0,499	692	0,979	506	0,417	509
<i>INSIG2</i> rs7566605	0,773	376	0,950	493	0,824	497

(IMC corrigido para sexo; Cc e RCQ corrigidos para sexo e idade).

V. Discussão

Para facilitar a compreensão da discussão apresentamos de forma resumida os principais resultados obtidos. Destacaremos aqui apenas os principais tópicos que serão discutidos nesse capítulo:

- A média do IMC e das pregas cutâneas são maiores entre as mulheres em comparação aos homens, indicando que, nessas populações, as mulheres têm maior predisposição ao acúmulo de gordura corporal do que os homens.
- Os escores Z de todas as medidas antropométricas, nos homens e mulheres, são negativos, indicando valores menores que referências internacionais. Porém, nas mulheres, o escore Z médios do IMC e da prega subescapular têm valores positivos, indicando discreto aumento do acúmulo de gordura corporal em comparação às referências internacionais. A média do escore Z referente à altura indica que essa população tem baixa estatura em comparação a populações de referência, dado que 22,4% dos homens e 18,9% das mulheres têm altura abaixo dos padrões de referência internacionais (escores $Z < -2$).
- O sobrepeso e a obesidade atingem altas frequências apenas nas mulheres: 52% da população feminina têm sobrepeso e 17,5% é obesa. Entre os homens, apenas 2,7% são obesos e 17,5% têm sobrepeso.
- O padrão de frequências de sobrepeso e obesidade, de modo geral, não difere entre as diferentes populações estudadas, exceto pela população de Maria Rosa, que possui frequência aumentada do sobrepeso nos homens e de sobrepeso + obesidade nas mulheres.
- Os valores do GAF são maiores entre os homens do que entre as mulheres. A maior parte das mulheres, 53,6%, têm GAF 2 e poucas, 4,1%, têm, GAF 4. Entre os homens o cenário é contrastante: 59,9% têm GAF 4 e 5,7% GAF 2.
- A distribuição do GAF não é diferente entre os grupos de indivíduos (mulheres ou homens) com $IMC < 25$ e $IMC \geq 25$, indicando que aparentemente o IMC não está sendo influenciado pelo grau de atividade física.
- As análises de regressão linear indicaram que os parâmetros não-genéticos que parecem melhor explicar as variações do IMC são o sexo e o fato do indivíduo fumar ou não. Em relação à Cc e à RCQ, os parâmetros que parecem melhor explicar as suas variações são o sexo e a idade, exceto no caso da Cc, em que o tabagismo também explica de forma significativa as variações desse parâmetro. O GAF não parece estar relacionado às variações do IMC, da RCQ, nem da Cc.
- As análises de regressão logística mostraram que a idade maior não aumenta o risco de o indivíduo possuir $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. Indivíduos com GAF 1, 2 e 3 não têm risco aumentado em relação àqueles com GAF 4 de possuírem $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$. Entre as mulheres, as que não fumam e consomem bebida alcoólica têm maior chance de possuir $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ em comparação com as que fumam e não consomem álcool. Em relação à Cc, as mulheres que não fumam têm mais chance de ter $Cc \geq 80 \text{ cm}$. Em relação à RCQ, os homens com GAF 3 têm mais chance de ter $RCQ \geq 0,96$ do que aqueles com GAF 4. Entre as mulheres, apenas a idade está relacionada ao risco de apresentar valores de RCQ mais elevados.

Devido ao grande volume de resultados referentes aos estudos de associação dos fenótipos relacionados à obesidade aos polimorfismos, optamos por construir uma tabela em que separamos os resultados por tipo de análise. A Tabela XLVII apresenta um resumo de todos os achados positivos e negativos de associação em relação aos sete polimorfismos estudados.

Tabela XLVII: Resumo dos resultados positivos e negativos de associação dos fenótipos relativos à obesidade aos polimorfismos presentes nos sete genes estudados, obtidos por meio das diferentes metodologias de análise (H=homens; M=mulheres)

Gene	Tipo de análise										
	Caso-controle		Comparação entre medianas		Regressão Linear Múltipla			Regressão Logística		Análises de associação com QTD	
	H	M	H	M	H	M	Todos	H	M	Todos os indivíduos	Pares de irmãos
<i>LEP</i>	+ RCQ	-	-	-	-	+ RCQ	-	+ RCQ	-	-	+ IMC
<i>LEPR</i>	-	+ IMC $\geq$ 25	+ RCQ	-	+ RCQ	-	+ RCQ	-	+ IMC $\geq$ 25	+ RCQ	-
<i>ADRB2</i>	-	-	+ Cc RCQ	-	+ Cc	-	-	-	-	-	-
<i>PPARG</i>	-	+ IMC $\geq$ 30	+ IMC	+ IMC Cc	-	+ RCQ	+ RCQ	-	-	-	-
<i>PLIN</i>	-	-	+ RCQ	+ Cc	-	+ Cc	+ Cc	+ IMC $\geq$ 25 Cc	+ IMC $\geq$ 30	+ Cc (marginal)	-
<i>RETN</i>	-	-	-	+ IMC	-	-	-	-	+ Cc	-	-
<i>INSIG2</i>	-	+ Cc	+ IMC	+ Cc	-	-	-	-	-	-	-

V.1. Caracterização Antropométrica das Populações Remanescentes de Quilombos do Vale do Ribeira

Observamos que nas populações remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira, as médias da altura, do peso e da RCQ são maiores no grupo dos homens no que no das mulheres, um resultado esperado devido às diferenças de constituição física entre os sexos. Porém, observamos que as mulheres possuem valores médios do IMC e das pregas cutâneas

significativamente maiores em comparação aos homens, indicando que as mulheres das populações quilombolas do Vale do Ribeira têm maior predisposição ao acúmulo de gordura corporal. Essas diferenças entre os sexos podem também ser identificadas por meio da frequência aumentada do sobrepeso e da obesidade encontrada apenas entre as mulheres dessas populações.

De acordo com o último levantamento realizado pelo IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) nos anos de 2002 e 2003 (Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil), o padrão de distribuição das frequências de sobrepeso e obesidade descritos para as populações brasileiras rurais masculina e feminina (obtidas das cinco grandes regiões brasileiras), é muito semelhante às frequências observadas em nossa população, para ambos os sexos. Entretanto, em relação à população feminina do Vale do Ribeira, pudemos observar que a frequência do sobrepeso e da obesidade é maior que a observada tanto na população rural como na população urbana brasileira. Para melhor visualização, construímos a Figura 20 que apresenta as frequências, para cada sexo, de indivíduos normais, com sobrepeso e obesos nas populações brasileiras, urbana e rural, e nas populações remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira. Essa comparação evidencia ainda mais o problema do sobrepeso e da obesidade nos quilombos e que acomete as mulheres de forma acentuada.

Uma das explicações para a elevada frequência de sobrepeso e obesidade entre as mulheres dessas populações, em comparação aos homens, pode ter origem na diferença em relação ao Grau de Atividade Física. A maior parte das mulheres têm GAF 2 e poucas GAF 4. Entretanto, entre os homens esse cenário se inverte, uma vez que, a maior parte têm GAF 4 e poucos têm GAF 2 (Tabela XIX, pág. 75). A diferença no grau de atividade física entre os sexos é decorrente das atividades diárias praticadas por homens e mulheres, que são reflexos do estilo de vida dessas populações rurais. De fato, na ocasião das visitas às populações e por meio das entrevistas pudemos observar que enquanto os homens trabalham diariamente na lavoura, fazendo esforço físico e carregando peso, a maioria das mulheres permanece em casa ocupando-se dos afazeres domésticos e de suas hortas. Apenas uma pequena parte das mulheres divide seu tempo entre os afazeres da casa e o trabalho na lavoura. Mesmo quando isso acontece, elas acabam deixando para os homens os trabalhos mais pesados da atividade de agricultura. Vale a pena colocar que a agricultura praticada por essas populações rurais é do tipo de subsistência e não utiliza maquinaria ou equipamentos que diminuam o esforço físico e o trabalho braçal do agricultor. Além disso, são raros os indivíduos que têm algum tipo de emprego, formal ou informal, e muitos indivíduos trabalham em suas próprias roças de subsistência. Quando os indivíduos têm emprego, esses também exigem esforço físico, tais como os trabalhos em fazendas de banana, a operação da balsa que atravessa o Rio Ribeira, entre outros.

Figura 20 Frequência de indivíduos com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$, $25 \leq IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ nas populações brasileiras urbana e rural e nas populações remanescentes de quilombo do Vale do Ribeira.

Embora não tenhamos realizado estudo longitudinal sobre o sobrepeso e a obesidade nessas populações, relatos dos próprios quilombolas indicam que, nos últimos 30 anos, o número de mulheres acima do peso e obesas tem aumentado consideravelmente nessas populações. Também a partir desses relatos, foi-nos informado que após a construção das escolas de educação infantil e ensino fundamental, que anteriormente não existiam ou localizavam-se apenas em bairros distantes, as mulheres tenderam a permanecer mais em casa, trocando o trabalho na lavoura pelo trabalho doméstico e na horta, para garantir que seus filhos freqüentassem a escola.

Esse aumento da frequência de sobrepeso e obesidade encontrada entre as mulheres pode indicar que as populações de quilombos do Vale do Ribeira atravessam um processo de transição nutricional, que é característico de países de terceiro mundo. O processo de transição demográfica e nutricional pelo qual o Brasil (Batista Filho & Rissin 2003; Bogin & Keep, 1999; Mendonça & Anjos 2004; Uauy e col., 2001) e outros países latino-americanos vêm passando (Bermudez & Tucker 2003; Kain e col., 2003) mostra uma tendência à diminuição da desnutrição e aumento da obesidade. A transição nutricional caracteriza-se por uma rápida alteração na estrutura da dieta e nos padrões de atividade física da população, relacionada a mudanças sócio-econômicas e demográficas (Popkin, 2001). Além disso, outro fator que pode ter um papel importante no aumento da frequência de obesidade em populações de baixa renda da América Latina é o aumento do consumo de alimentos processados e de alto valor calórico em substituição à alimentação tradicional (Mendonça & Anjos, 2004; Popkin, 2003).

De fato, a partir de informações adquiridas durante as entrevistas, principalmente com indivíduos idosos, constatamos que o consumo de produtos alimentícios industrializados é recente. Os indivíduos contam que antigamente não utilizavam açúcar refinado, utilizavam banha e não óleo vegetal, e viviam da caça, pesca e cultivo de frutas, hortaliças e grãos. Apesar de grande parte de esses indivíduos viverem em relativo isolamento, os alimentos industrializados (tais como óleo, açúcar refinado, refrigerantes, cerveja, massas, etc) podem ser adquiridos hoje muito mais facilmente que há 30 anos devido à melhoria do acesso e do transporte até as cidades. Após a conclusão e o asfaltamento da rodovia que liga os municípios de Eldorado e Iporanga, na década de 70, houve uma sensível melhoria da locomoção na região, que antes só podia ser feita a pé. A recente limitação de caça e pesca na região do Vale do Ribeira, que está situada dentro de áreas de proteção ambiental, teve grande contribuição para as mudanças nutricionais que essas populações sofreram, levando os indivíduos a substituir seus hábitos alimentares por hábitos mais semelhantes ao de populações urbanas de baixa renda.

Muitos indivíduos, principalmente das populações de André Lopes e Sapatu, vivem às margens da rodovia que liga os municípios de Eldorado e Iporanga e podem, portanto, ter acesso muito mais fácil aos alimentos industrializados. Entretanto, essas populações não apresentaram frequências de sobrepeso e obesidade maiores que as demais populações (Figura 16, pág. 70). Curiosamente, encontramos uma maior frequência dessas condições, em ambos os sexos, na população de Maria Rosa, que dentre as populações por nós estudadas, é aquela que se encontra mais distante da rodovia e cujo acesso é o mais difícil. Uma possível explicação para esse resultado poderia estar relacionada ao pequeno número de habitantes dessa população. A quase totalidade dos habitantes de Maria Rosa pertencem a poucas famílias que possuem hábitos alimentares e de atividade física muito semelhantes. É possível que tenhamos amostrado indivíduos de uma mesma família em que o sobrepeso ou a obesidade sejam frequentes, aumentando assim a prevalência dessas duas condições na população. Outra possibilidade pode ser o fato de que, por estarem localizados em um local de

difícil acesso mas, que é possível chegar de carro ou ônibus, esses indivíduos fiquem mais isolados, não saiam com frequência de seu núcleo e conseqüentemente não percorram longas distancias a pé, como fazem os indivíduos de populações menos isoladas.

Outro fator que poderia explicar a frequência aumentada do sobrepeso e obesidade nas populações quilombolas do Vale do Ribeira estaria relacionado à incidência de desnutrição durante a infância. Estudos mostram que as populações que atravessam o processo de transição nutricional possuem altas prevalências de crianças abaixo do peso, de ambos os sexos, que vão sendo substituídas por porcentagens mais altas de adolescentes com peso normal e uma população adulta com taxas relativamente altas de indivíduos com sobrepeso e obesos (Monteiro e col., 2002; Popkin, 2003). Estudos em populações brasileiras, em sua maioria urbanas, mostram que a obesidade que ocorre em populações que vivem o processo de transição nutricional pode ser uma seqüela da desnutrição na infância (Florêncio e col., 2001; Ferreira, 2006; Martins & Sawaya, 2006; Sawaya, 2006; Sawaya & Roberts, 2006). Foi demonstrado ainda que, a desnutrição durante o desenvolvimento fetal e a primeira infância pode aumentar a propensão dos indivíduos a desenvolverem doenças cardiovasculares e pressão alta na idade adulta (Huxley e col., 2000).

Nos estudos realizados pelo médico de nossa equipe de pesquisa foi demonstrado que 7,8% das crianças e adolescentes (menores de 20 anos) das populações de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira possui escore Z referente à estatura abaixo dos valores de referência internacionais; 5,1% tem valores de escore Z referente ao peso abaixo desses valores e 2,1% tem escore Z referente ao IMC abaixo dos padrões de referência internacionais (Vicente, 2004). Esse déficit estatural foi observado entre os adultos, uma vez que no presente estudo observamos que 22,4% dos homens e 18,9% das mulheres têm escore Z referente à altura abaixo dos padrões de referência internacionais (escores $Z < -2$). Além disso, segundo Vicente (2004), 27% dessas crianças e adolescentes têm anemia, o que pode comprometer o crescimento dos indivíduos. Além da anemia, a alta prevalência de doenças parasitárias é outro problema que afeta as crianças dessas populações. Segundo Vicente (2002), 72,2% delas apresenta sorologia positiva para a toxocaríase, uma parasitose intestinal transmitida por cães. Ainda que essas crianças ingerissem quantidades satisfatórias de nutrientes, altos níveis de poliparasitismo poderiam perfeitamente comprometer o crescimento, sobretudo nos primeiros anos de vida (Silva, 2001, 2006). Em conjunto, esses dados indicam que as crianças das populações remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira, apesar de não apresentarem déficit de peso, o que é indicativo de desnutrição, têm déficit estatural possivelmente ocasionado por deficiências nutricionais agravadas pelas parasitoses. Na época em que os adultos por nós avaliados eram crianças, é possível que a desnutrição e as parasitoses fossem ainda mais prevalentes que na atualidade. Esses problemas podem estar relacionados às altas frequências de sobrepeso e obesidade encontradas na população adulta. O motivo de essas altas frequências ocorrerem somente entre as mulheres reside provavelmente no fato de os homens, devido à prática constante de atividade física, não estarem tão susceptíveis às

mudanças adaptativas geradas em prol da economia de energia. Desse modo, as mulheres, que possuem menor grau de atividade física, tornam-se susceptíveis ao acúmulo de gordura.

Apesar de o grau de atividade física parecer estar ligado às diferenças encontradas em homens e mulheres em relação ao IMC, dentro de cada sexo não pudemos verificar a influência significativa do GAF sobre o IMC. Observamos que a distribuição do GAF não é diferente entre os grupos de indivíduos (mulheres ou homens) com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ (Tabela XX, pág. 75). Além disso, as regressões lineares indicaram que o GAF não está relacionado às variáveis usadas para descrever o fenótipo da obesidade, IMC, Cc e RCQ (Tabela XXI, pág. 76) e as análises de regressão logística mostraram que indivíduos de ambos os sexos que têm menor atividade física (GAF 1, 2 ou 3) não têm risco aumentado de apresentar valores de IMC, CC e RCQ indicativos de sobrepeso em relação aos indivíduos com maior grau de atividade física (GAF 4) (Tabela XXII, pág. 78). A única exceção foi o resultado encontrado na regressão logística, em que observamos que homens com GAF 3 têm mais chance de ter $RCQ \geq 0,96$ do que aqueles com GAF 4 (Tabela XXII, pág. 78). Acreditamos que esse resultado decorra do acaso, uma vez que não observamos nada semelhante em nenhum outro tipo de análise. Uma possível explicação para o fato de o GAF não estar relacionado ao risco de desenvolvimento da obesidade em cada sexo separadamente relaciona-se à relativa homogeneidade da prática de atividade física dentro dos grupos de homens e mulheres. Mais da metade dos homens e das mulheres têm atividade física semelhante (GAF 4 e 2, respectivamente), restando poucos indivíduos nos outros grupos para que se possa detectar um efeito estatisticamente significativo do GAF sobre o IMC, a Cc ou a RCQ.

As análises de regressão linear indicaram que os parâmetros não-genéticos que parecem melhor explicar as variações do IMC são o sexo e o tabagismo (Tabela XXI, pág. 76). Esse resultado foi confirmado pela análise de regressão logística, que indicou, apenas no grupo das mulheres, que as fumantes e as que consomem bebida alcoólica têm maior chance de possuir $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ em comparação com as não-fumantes e que não consomem álcool (Tabela XXII, pág. 78). Já em relação à Cc, os parâmetros que parecem melhor explicar as suas variações são o sexo, a idade e o tabagismo, resultado esse confirmado pela regressão logística que indicou, entre as mulheres, um risco maior de apresentar $Cc \geq 80 \text{ cm}$ entre as não-fumantes e com maior idade (Tabela XXII, pág. 78). Em relação à RCQ, os parâmetros não-genéticos que melhor explicam a sua variação são apenas o sexo e a idade (Tabela XXI, pág. 76). Com a regressão logística observamos que as mulheres com mais idade possuem maior risco de apresentarem $RCQ \geq 0,81$. No grupo dos homens não observamos resultados semelhantes, e parece que nenhum desses parâmetros (idade, tabagismo e consumo de álcool) está relacionado ao risco para sobrepeso ou obesidade. Isso se deve, provavelmente, à baixa frequência de sobrepeso e obesidade no grupo dos homens, o que dificulta a verificação de resultados estatisticamente significativos.

O fato de as mulheres mais velhas terem maior risco de apresentarem valores maiores de Cc e RCQ deve-se provavelmente a fatores hormonais característicos do organismo feminino, que acabam propiciando um maior acúmulo de gordura na região abdominal,

principalmente nas mulheres nas idades de pré-menopausa e menopausa. Verificamos que o consumo de bebida alcoólica aumenta de forma significativa o risco das mulheres apresentarem valores maiores de Cc, o que pode ser explicado pelo maior consumo calórico nas consumidoras de álcool. Nenhuma mulher relatou consumo diário de álcool, o que nos permite supor que entre elas não exista alcoolismo, uma condição sabidamente associada ao baixo peso. O consumo de álcool entre essas mulheres é esporádico, apenas contribuindo para aumentar seu consumo calórico e, conseqüentemente, o risco de apresentar sobrepeso ou obesidade.

Nosso resultado sobre o maior risco de obesidade encontrado entre as mulheres não-fumantes está de acordo com a literatura. A inter-relação entre tabagismo e peso corporal já está sedimentada por meio de vários estudos, principalmente aqueles que avaliaram as conseqüências da cessação do hábito de fumar (Klesges e col., 1997; Froom e col., 1998). Indivíduos fumantes freqüentemente apresentam valores menores de IMC, quando comparados a não-fumantes, pareados por sexo e idade. Além disso, grandes estudos epidemiológicos transversais, alguns clássicos neste assunto, observaram relação inversa entre o uso regular de tabaco e o peso corporal (Albanes e col., 1987; Klesges e col., 1998). Acredita-se que ação do fumo no peso corporal seja mediada pela nicotina. Estudos experimentais em animais indicam que a administração desta substância induz à diminuição do peso corporal, provavelmente em conseqüência da supressão do apetite (Chen e col., 2005). Em humanos, o tabagismo aumenta a atividade adrenérgica, o que induz termogênese e a conseqüente redução de peso corporal. A inalação de nicotina através da fumaça do cigarro promove a elevação da concentração no cérebro de alguns neurotransmissores, como dopamina e serotonina, substâncias inibidoras da ingestão de alimentos (Klein e col., 2004). Apesar de o detalhamento desses mecanismos não estar completo, a maioria dos estudos mostra que a cessação do tabagismo parece resultar em ganho de peso principalmente através do aumento da ingestão calórica, embora esse aumento possa ocorrer sem aumento de calorias ingeridas (Filozof e col., 2004). Outro aspecto a ser considerado é o efeito direto da nicotina sobre o metabolismo do tecido adiposo, ocorrendo maior oxidação de lipídios nos fumantes em relação aos não fumantes, o que ajuda a explicar seus valores menores de IMC (Ferrara e col., 2001; Filozof e col., 2004).

V.2. Estudos de associação dos polimorfismos aos fenótipos de obesidade

V.2.1. Polimorfismo A19G no gene *LEP*

As freqüências alélicas das variantes do polimorfismo *LEP* A19G (rs2167270) encontradas em nosso estudo (A=33,6%, G=66,4%; Tabela XXIII, pág. 81) são semelhantes às descritas para populações afro-americanas (A=37,5%, G=62,5%), de acordo com informações contidas no *HapMap* (<http://www.hapmap.org>).

Observamos associação do polimorfismo *LEP A19G* ao parâmetro RCQ em ambos os sexos. Esse resultado foi obtido por meio de diferentes metodologias de análise: no estudo caso-controle, nas análises de regressão linear múltipla, nas análises de regressão logística. Além disso, encontramos associação desse polimorfismo ao IMC por meio da análise de segregação nas genealogias (Tabela XLVII, pág. 147).

As diversas análises de regressão e caso-controle indicaram que o alelo A está relacionado ao aumento da RCQ. A análise de segregação nas genealogias, utilizando pares de irmãos, mostrou que o polimorfismo *LEPA19G* está significativamente associado ao IMC, mesmo após correção pelo sexo. Entretanto, diferentemente das análises que utilizaram indivíduos independentes, encontramos o alelo G associado ao IMC aumentado (Tabela XLV, pág. 143). Esses resultados em conjunto apontam que, em nossa amostra, os homens que possuem ao menos uma cópia do alelo A têm maior chance de desenvolver RCQ igual ou acima de 0,96, sendo, portanto mais propensos ao acúmulo de gordura, pelo menos na região abdominal. Entretanto, os indivíduos portadores do G possuem maior IMC. Em relação aos dados da literatura, os poucos estudos de associação do polimorfismo *LEP A19G* a fenótipos relacionados à obesidade mostram resultados de associação que indicaram que o alelo G é o que predispõe à obesidade.

Li e col. (1999) ao estudarem mulheres caucasianas encontraram uma maior frequência do alelo G no grupo de obesas mórbidas que no grupo de mulheres com sobrepeso. Hart-Sailors e col. (2007) observaram que as mulheres afro-americanas e caucasianas portadoras dos alelos *LEP A19* e *MC4R I103* possuíam menor chance de serem obesas que as portadoras do alelo G, apresentando valores menores de peso, IMC e concentrações plasmáticas de leptina. Hager e col. (1998) estudaram indivíduos obesos mórbidos que foram comparados a indivíduos-controle magros e não encontraram evidência de associação dessa variante ao IMC. Entretanto, indivíduos obesos homozigotos G/G apresentaram concentrações plasmáticas de leptina significativamente menores que indivíduos obesos portadores dos outros dois genótipos, A/A e A/G, após correção pelo IMC.

Outros estudos falharam em detectar associações do polimorfismo *LEP A19G* a fenótipos de obesidade. Por exemplo, Mammès e col. (1998) não encontraram associação desse polimorfismo a níveis plasmáticos de leptina, enquanto Mattevi e col. (2002), estudando uma amostra brasileira de indivíduos caucásios, não observaram diferença significativa entre as frequências dos alelos e genótipos desse polimorfismo entre uma amostra de indivíduos normais e uma amostra de indivíduos com obesidade e com sobrepeso.

O resultado positivo de associação do alelo G do polimorfismo *LEPA19G* ao IMC aumentado na análise de segregação nas genealogias pode ser considerado o resultado mais confiável por nós obtido, uma vez que pudemos com essa análise contornar diversos possíveis vieses, tais como a estratificação populacional, o viés causado pelo sexo e o mais importante deles, o viés causado pelo grau de parentesco entre os indivíduos. Assim, podemos supor que a associação encontrada do alelo A a valores maiores de RCQ possa ser uma associação

espúria. Conforme mostrado no item IV.9, a RCQ é um traço aumentar a probabilidade de encontrarmos resultados de associação falsos.

Não temos conhecimento de nenhum trabalho que tenha verificado efeito funcional do polimorfismo *LEP A19G*. De fato, esse polimorfismo não está localizado em uma região codificadora e sim na porção 5' não-traduzida do exon 1, o que diminui a probabilidade de que ele exerça um efeito na função do gene. Esse fato somado ao fato de que a literatura traz resultados controvertidos em relação à presença de associação desse polimorfismo a caracteres relacionados à obesidade nos leva a supor que o polimorfismo *LEP A19G* esteja em desequilíbrio de ligação com outra variante presente no gene *LEP*, que seja diretamente responsável por aumentar a predisposição à obesidade e esse desequilíbrio pode estar presente em determinadas populações, mas não em outras.

V.2.2. Polimorfismo Gln223Arg no gene *LEPR*

As freqüências alélicas das variantes do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* (rs1137101) encontradas em nosso estudo (Gln=63,2%, Arg=36,8%; Tabela XXIII, pág. 81) são diferentes das freqüências descritas no *HapMap* para afro-americanos (Gln=45,7%, Arg=54,3%), africanos (Gln=39%, Arg=61%), europeus (Gln=44,9%, Arg=55,1%) e asiáticos (Gln=11,1%, Arg=89,9%) (<http://www.hapmap.org>). Em comparação a outras populações, observamos uma freqüência relativamente baixa do alelo Arg, embora ela seja similar às freqüências obtidas para diversas populações caucasianas em estudos que analisaram a associação do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* à obesidade (Paracchini e col., 2005). Estudos realizados por nosso grupo de pesquisa, utilizando marcadores genéticos em autossomos, cromossomo Y, cromossomo X e DNA mitocondrial mostram que as populações remanescentes de quilombos do Vale de Ribeira, apesar de terem predominantemente origem africana, revelam contribuição de outros grupos étnicos, freqüentemente européia e em uma menor proporção indígena (Macedo-Souza, 2003; Angeli, 2003; Cotrim e col., 2004). Essa mistura étnica nas populações remanescentes de quilombos acarreta um padrão de freqüências que é particular dessas populações e, conseqüentemente, pode ser diferente dos descritos para africanos, afro-americanos (dos EUA), ameríndios ou asiáticos. O tamanho pequeno dessas populações pode afetar também seus padrões de freqüências alélicas.

Obtivemos resultados positivos de associação do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* ao IMC, nas mulheres, e à RCQ, nos homens (Tabela XLVII, pág. 147). No estudo caso-controle, observamos que a freqüência do genótipo Gln/Gln foi significativamente maior no grupo das mulheres com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ quando comparado ao grupo com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$, tanto sob o modelo codominante como recessivo (Tabela XXIV, pág. 85). Esse resultado foi confirmado pela análise de regressão logística em que observamos que as mulheres portadoras do genótipo Gln/Arg têm 2,26 vezes mais chance de possuir $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ que as portadoras do genótipo Arg/Arg, enquanto que as portadoras dos genótipos Gln/Gln + Gln/Arg têm cerca de

2,06 vezes mais chance de ter $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ que as homozigotas Arg/Arg. A associação desse polimorfismo ao IMC em mulheres confirma-se mesmo após correção pela idade, tabagismo e consumo de bebida alcoólica (Tabela XXXV, pág. 118).

Observamos também associação positiva da RCQ ao polimorfismo *LEPR Gln223Arg* nos homens. A análise de comparação entre as medianas da RCQ em cada grupo de genótipos mostrou que a mediana da RCQ é maior no grupo de indivíduos com genótipo Gln/Gln que no grupo de indivíduos com os outros dois genótipos agrupados (Tabela XXX, pág. 107). Esse resultado foi confirmado por meio da análise de regressão linear múltipla, na qual observamos que os alelos desse polimorfismo são responsáveis, juntamente com a idade, por cerca de 7% da variação da RCQ no grupo dos homens (Tabela XXXIII, pág. 113). Além disso, a análise realizada com o programa QTDI, que utilizou todos os indivíduos das 53 famílias como independentes, revelou que o alelo Gln tem efeito positivo sobre o valor médio da RCQ, após correção pelo sexo e pela idade (Tabela XLVI, pag. 144).

O polimorfismo *LEPR Gln223Arg* é uma substituição não-sinonima de um A por G, ocasionando a troca do aminoácido glutamina por arginina na proteína LEPR. Acredita-se que essa substituição tenha um papel funcional, modificando a conformação e, conseqüentemente, a ação do receptor da leptina. Entretanto, os resultados dos numerosos estudos epidemiológicos que analisaram a associação desse polimorfismo à obesidade são controversos. Parece não existir um consenso em relação a qual alelo estaria proporcionando maior risco para desenvolvimento da obesidade. Em nosso estudo, observamos associação do alelo Gln ao IMC e à RCQ aumentados, embora na literatura existam inúmeros estudos que associam tanto o alelo Gln como o alelo Arg, e outros que não encontram associação desse polimorfismo à obesidade.

Como exemplos de estudos que encontraram resultados semelhantes ao nosso, ou seja, o alelo Gln associado a fenótipos de obesidade, podemos citar um recente estudo realizado na população espanhola (Portolés e col., 2006). Quinton e col. (2001) também observaram associação significativa do alelo Arg a valores menores de IMC em 220 mulheres britânicas. Além disso, os autores observaram que a média da massa de gordura era maior nas portadoras do alelo Gln em comparação as mulheres Arg/Arg. Outro estudo que apóia a observação de menor risco para obesidade em indivíduos Arg/Arg foi realizado por Wauters e col. (2001), que estudando mulheres belgas obesas ou com sobrepeso, mostraram que as portadoras do alelo Arg tinham valores significativamente menores de gordura abdominal total em comparação com as homozigotas Gln/Gln. Ukkola e col. (2000b), estudando o papel do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* no metabolismo e nas mudanças na composição corporal em resposta a uma dieta hipercalórica realizada em pares de gêmeos, observaram que a superalimentação induzia um maior aumento das concentrações plasmáticas de leptina e insulina e uma maior tendência ao ganho massa de gordura em indivíduos Gln/Gln, em comparação aos indivíduos com os outros genótipos. Mais um estudo que concorda com nossos resultados é o recente trabalho de Guizar-Mendoza e col. (2005), que entre adolescentes mexicanos observaram que portadores do alelo Gln possuíam maior

porcentagem de gordura corporal e maiores níveis circulantes de leptina que homozigotos Arg/Arg.

Outros estudos na literatura encontraram resultados distintos dos nossos. Alguns evidenciaram associação com o alelo Arg e outros, ausência de associação. Como exemplo, Chagnon e col. (2000) analisaram indivíduos caucasóides e negróides e observaram que os indivíduos caucasóides do sexo masculino, portadores do alelo Arg, possuíam valores maiores de IMC, soma das pregas cutâneas, massa de gordura, porcentagem de gordura e níveis de leptina que indivíduos portadores do alelo Gln. Esses autores não encontraram associação entre indivíduos negróides. Em outro estudo, que comparou a distribuição dos genótipos entre indivíduos normais e indivíduos obesos e com sobrepeso de uma população brasileira de origem caucasóide, observou-se que os indivíduos com genótipo Arg/Arg possuíam a média do IMC maior que os indivíduos Gln/Gln, e que os heterozigotos Gln/Arg possuíam valores médios de IMC intermediários entre os dois grupos de homozigotos. Os autores observaram também, que em indivíduos não-fumantes, o efeito desse polimorfismo sobre o IMC era ainda maior (Mattevi e col., 2002). Ross e col. (2004) compararam o IMC de indivíduos Arg/Arg com aqueles que possuíam ao menos uma cópia do alelo Gln e observaram que as mulheres com $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ tinham uma maior chance de serem portadoras do genótipo Arg/Arg que as mulheres com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, sendo essa diferença ausente entre os homens. Stefan e col. (2002) estudando índios Pima não-diabéticos observaram que os portadores do genótipo Arg/Arg apresentaram menor gasto de energia em 24 horas, menor nível de atividade física nesse mesmo período e mostraram possuir o tamanho médio dos adipócitos abdominais subcutâneos maiores que indivíduos Gln/Gln e Gln/Arg. Yiannakouris e col. (2001) compararam a distribuição dos genótipos do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* em indivíduos com $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ e $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$, tendo encontrado uma maior frequência do genótipo Arg/Arg no grupo de indivíduos obesos e com sobrepeso que no grupo dos indivíduos normais. Além disso, análises de regressão revelaram que nesses indivíduos, o genótipo Arg/Arg explicava 4,5% da variação na porcentagem de gordura e 5% da variação no IMC. Outro estudo realizado em uma população multiétnica brasileira do Rio de Janeiro comparou a distribuição dos alelos e genótipos desse polimorfismo em indivíduos obesos ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) e normais ($IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$). Os autores encontraram uma frequência significativamente maior do alelo Arg, do genótipo Gln/Arg, sob o modelo co-dominante, e dos genótipos Gln/Arg + Arg/Arg, sob o modelo dominante, no grupo de indivíduos obesos em comparação ao grupo de indivíduos normais (Duarte e col. 2006).

Estudos que não encontraram associação do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* a fenótipos relacionados à obesidade também existem na literatura. Como exemplo, podemos citar um recente estudo do tipo metanálise (Paracchini e col., 2005), que incluiu dados conjuntos de dez publicações (Silver e col., 1997; Gotoda e col., 1997; Mammes e col., 2001; Echwald e col., 1997; Yiannakouris e col., 2001; Matsuoka e col., 1997; Endo e col., 2000; Thompson e col., 1997; Chung e col., 1997; Mattevi e col., 2002), além de estudos de metanálise anteriores (Heo e col., 2001, 2002), que falharam em detectar associações positivas

desse polimorfismo à obesidade. Ao interpretar esses estudos de metanálise devemos levar em consideração que alguns trabalhos exibem diferenças em relação à nomenclatura dos alelos do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* (Thompson e col., 1997; Stefan e col., 2002), o que complica a sua reunião em um mesmo estudo. Além disso, os valores dos parâmetros que definem os grupos caso e controle, por exemplo, o valor de $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$, que separa indivíduos obesos de não-obesos, diferem entre os estudos. Alguns tamanhos amostrais são muito pequenos e poucos estudos incluem grupos caso e controle da mesma população e que tenham sido alocados com o devido cuidado, evitando possíveis problemas de estratificação populacional.

Acreditamos que os resultados positivos de associação do polimorfismo *LEPR Gln223Arg* ao IMC, em mulheres e à RCQ, em homens, obtidos no presente trabalho, sejam reais indicativos do papel desse gene na origem do acúmulo de gordura nessas populações, uma vez que, mecanismos fisiológicos e resultados epidemiológicos de estudos recentes apóiam nossos achados. Devido à grande controvérsia presente na literatura, fica claro que para compreender o verdadeiro papel desse polimorfismo na predisposição à obesidade, existe a necessidade de realização de estudos populacionais mais cuidadosos em que se evitem associações espúrias e também de estudos funcionais.

V.2.3. Polimorfismo Arg16Gly no gene ADRB2

As frequências alélicas das variantes do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* (rs1042713) encontradas em nosso estudo (Arg=41,4%, Gly=58,6%; Tabela XXIII, pág. 81) são semelhantes às descritas para populações afro-americanas (Arg=39,1%, Gly=60,9%), de acordo com informações contidas no *HapMap* (<http://www.hapmap.org>).

Encontramos associação positiva do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly*, nos homens, em relação à Cc e à RCQ (Tabela XLVII, pág.147). Na análise que comparou a mediana da Cc e da RCQ entre os homens com cada um dos três diferentes genótipos, observamos que a mediana desses dois parâmetros é significativamente maior nos portadores dos genótipos Arg/Arg + Arg/Gly que nos portadores do genótipo Gly/Gly (Tabela XXIX, pág. 104; Tabela XXX, pág. 107). Na análise de regressão linear múltipla obtivemos resultados significativamente positivos de associação desse polimorfismo à Cc, em homens, apenas quando realizamos a análise com todos os polimorfismos simultaneamente. A idade e o polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* explicam 10% da variação da Cc nos homens (Tabela XXXIV, pág. 116).

O polimorfismo Arg16Gly localiza-se na região codificadora do gene *ADRB2*, resultando da troca de uma base adenina por guanina. Por se tratar de um polimorfismo com possível efeito funcional, postula-se que as suas variantes possam estar associadas à obesidade e a diferentes caracteres a ela relacionados. Existem na literatura diversos estudos que avaliaram essa associação. Alguns estudos encontram o alelo Arg como sendo o alelo de

predisposição à obesidade, outros detectaram o alelo Gly e ainda alguns outros estudos falham em detectar qualquer tipo de associação.

Em nosso estudo, o alelo Arg parece ser o alelo de predisposição à obesidade entre os indivíduos do sexo masculino, uma vez que, os portadores de ao menos uma cópia desse alelo possuem valores médios de Cc e RCQ maiores que os indivíduos que não possuem nenhuma cópia. Vários estudos na literatura encontraram resultados semelhantes aos nossos. Como exemplo, Pereira e col. (2003) estudaram uma população brasileira urbana etnicamente mista, da cidade de Vitória-ES, tendo encontrado o genótipo Gly/Gly associado a valores maiores de pressão arterial e o alelo Arg associado a valores maiores de IMC. Garenc e col. (2003) investigaram a associação do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* com mudanças em fenótipos de distribuição de gordura corporal em resposta a um programa de exercícios físicos de 20 semanas, em indivíduos caucasóides e negróides. Análises realizadas separadamente em indivíduos obesos e não-obesos mostraram que, entre as mulheres obesas caucasianas, as homozigotas Gly/Gly tinham menor acúmulo de gordura que as portadoras dos genótipos Arg/Gly e Arg/Arg. Porém, em resposta aos exercícios físicos, as mulheres caucasianas portadoras do alelo Arg/Arg mostraram uma maior redução no IMC, na massa de gordura e na porcentagem de gordura corporal que as portadoras dos outros dois genótipos. Os resultados obtidos com os indivíduos negróides não foram significativos. Ishiyama-Shigemoto e col. (1999) ao compararem a distribuição dos alelos e genótipos do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* em indivíduos normais e obesos japoneses observaram que a frequência do genótipo Gly/Gly foi significativamente menor entre as mulheres obesas que entre as não-obesas. Meirhaeghe e col. (2001) estudaram em uma amostra de indivíduos caucasianos, a associação dos alelos e genótipos do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* ao IMC, níveis circulantes de ácidos graxos não-esterificados e níveis lipídicos. Os autores verificaram que as mulheres portadoras do alelo Arg tinham valores maiores de IMC que as homozigotas Gly/Gly, as portadoras do genótipo Arg/Arg possuíam níveis plasmáticos de ácidos graxos não-esterificados mais baixos e maior supressão desses ácidos graxos após administração oral de glicose que as mulheres portadoras do alelo Gly. Rosmond e col. (2000) ao investigarem indivíduos suecos do sexo masculino à procura de associações com o IMC, RCQ, e circunferência abdominal, observaram que indivíduos com o genótipo heterozigoto Arg/Gly, apresentavam valores maiores de RCQ e pressão arterial sistólica que os indivíduos com os outros dois genótipos. Ukkola e col. (2000a) encontraram resultados positivos de associação desse polimorfismo ao IMC em homens canadenses: a frequência do alelo Arg foi maior no grupo de indivíduos com $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ que no grupo de indivíduos com $IMC < 35 \text{ Kg/m}^2$. Van Rossum e col. (2002), estudando indivíduos alemães, encontraram resultados de associação do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* ao ganho de peso, ocorrido no período de sete anos, contrários nos dois sexos. Eles observaram que os homens que ganharam peso possuíam mais frequentemente os genótipos homozigotos Gly/Gly ou Arg/Arg do que o genótipo heterozigoto Gln/Arg. Já entre as mulheres, observou-se que a porcentagem de homozigotas Gly/Gly era maior no grupo de mulheres que ganharam peso do que no grupo de mulheres que não ganharam peso. Meirhaeghe e col. (2000b) verificaram, em

uma amostra de indivíduos franceses, que os polimorfismos Gln27Glu e Arg16Gly no gene *ADRB2* estavam em completo desequilíbrio de ligação e que os homens portadores do genótipo Gln/Gln (do polimorfismo Gln27Glu) apresentavam maior peso corporal, IMC, circunferências da cintura, do quadril e RCQ que os demais. Além disso, se os homens portadores do genótipo Gln/Gln (do polimorfismo Gln27Glu) também possuísem o alelo Arg (do polimorfismo Arg16Gly) o aumento do IMC e da RCQ eram ainda mais significativos.

Outros estudos encontraram resultados contrários aos nossos, observando associação do alelo Gly aos diferentes parâmetros relacionados à obesidade. Alguns exemplos desses estudos incluem o trabalho de Ehrenborg e col. (2000) que ao estudarem indivíduos suecos do sexo masculino, observaram que os portadores do alelo Gly possuíam valores de IMC significativamente maiores que os indivíduos Arg/Arg. Em 2002, Ellsworth e col. estudaram os efeitos desse polimorfismo em mudanças longitudinais de parâmetros relativos à obesidade, desde a infância até a idade adulta, em amostras de indivíduos afro-americanos e caucasóides de ambos os sexos. Esses autores encontraram, apenas nos homens, associações positivas do alelo Gly ao IMC e à prega cutânea subescapular, sendo essa associação dependente da idade.

Existem ainda estudos que falharam em detectar associações desse polimorfismo à obesidade. Podemos citar o estudo de Lange e col. (1997), que estudando uma amostra de mulheres suecas, verificaram que o polimorfismo Arg16Gly mostrou associação positiva com a alteração de função do receptor *ADRB2*, sendo que as portadoras do alelo Gly mostraram um aumento cinco vezes maior da sensibilidade agonista desse receptor, sem alteração da expressão do gene *ADRB2*. Entretanto, essa modificação de função não se mostrou relacionada à obesidade. Lange e col. (2005) estudaram indivíduos afro-americanos e hispano-americanos e também não encontraram evidência de associação do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gln* a medidas antropométricas de distribuição de gordura corporal.

Acreditamos que o resultado positivo de associação do alelo Arg do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* que obtivemos no grupo dos homens de nossa população seja real, uma vez que ele concorda com a maioria dos resultados dos estudos presentes na literatura em relação ao alelo de predisposição à obesidade. Além disso, muitos desses estudos encontram associações apenas entre os homens, concordando com nossos resultados. O fato de termos encontrado esse polimorfismo associado à Cc e à RCQ, que são parâmetros que avaliam o depósito de gordura na região abdominal, pode indicar que o polimorfismo Arg16Gly, ou até mesmo uma outra variante do gene *ADRB2* em desequilíbrio de ligação com a Arg16Gly, exerça um efeito sobre o tecido adiposo da região abdominal, que é mais frequentemente encontrado em indivíduos do sexo masculino. De fato, Lange e col. (2005) sugeriram que o gene *ADRB2* parece ter um efeito sobre maior sobre os depósitos de gordura viscerais que subcutâneos.

V.2.4. Polimorfismo Pro12Ala no gene PPARG

As frequências alélicas do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* (rs1801282) encontradas em nosso estudo (Pro=87%, Ala=13%; Tabela XXIII, pág. 81) são diferentes das descritas em populações afro-americanas (Pro=95,7%; Ala=4,3%) de acordo com o *HapMap*. Observamos em nossas populações uma maior frequência da variante Ala em relação a populações afro-americanas e africanas, o que decorre provavelmente da contribuição genética européia em nossas populações, já que em europeus o alelo Ala é mais frequente (Pro=92,5%; Ala=7,5%) que nos demais grupos étnicos (<http://www.hapmap.org>).

Em relação ao polimorfismo *PPARG Pro12Ala*, observamos resultados positivos de associação ao IMC, à Cc e à RCQ nas mulheres e ao IMC nos homens (Tabela XLVII, pág. 147). Entre as mulheres, o estudo caso-controle mostrou que a frequência do genótipo Pro/Ala e também dos genótipos Pro/Ala e Ala/Ala agrupados foram significativamente maiores no grupo de mulheres com $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ que no grupo com $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ (Tabela XXV pág., 88). Esse resultado foi confirmado pela análise que comparou as medianas do IMC em cada grupo de genótipos, indicando que as portadoras dos genótipos Pro/Ala e Ala/Ala têm, em média, IMC significativamente maior que as portadoras do genótipo Pro/Pro (Tabela XXVIII, pág. 101). Além disso, a análise de regressão linear múltipla também mostrou resultado positivo de associação desse polimorfismo à RCQ nas mulheres. Ao separarmos os sexos, essa mesma análise mostrou que essa associação está presente apenas no grupo das mulheres, indicando que, entre as mulheres, a idade e o polimorfismo *PPARG Pro12Ala* explicam 15,7% da variação na RCQ (Tabela XXXIII, pág. 113). Já entre os homens, encontramos resultado positivo de associação desse polimorfismo ao IMC. A análise que comparou as medianas do IMC em cada grupo de genótipos mostrou que esse parâmetro é, em média, significativamente maior nos portadores do genótipos Pro/Pro e Pro/Ala que nos portadores do genótipo Ala/Ala (Tabela XXVIII, pág. 101). Enquanto no grupo das mulheres o alelo Ala parece ser o alelo de predisposição à obesidade, no grupo dos homens esse alelo parece ser o Pro. Devido a termos encontrado, entre os homens, resultado positivo de associação utilizando apenas um tipo de metodologia de análise (comparação entre as medianas em cada grupo de genótipos) e no grupo das mulheres os resultados obtidos terem sido confirmados em mais de um tipo de análise (caso-controle, comparação das medianas e regressão linear múltipla), os resultados obtidos para o grupo das mulheres parecem ser mais robustos. Supomos que os resultados encontrados entre os homens possam ser apenas decorrentes do acaso.

Os dados da literatura em relação ao estudo do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* são numerosos. Existem mais de 100 publicações que avaliaram o impacto desse polimorfismo em vários campos de estudo, que incluem seu papel no diabetes do tipo II, na resistência à insulina, na obesidade, em doenças cardiovasculares e em certos tipos de câncer (Meirhaeghe e col., 2004). Numerosos estudos analisaram a associação desse polimorfismo à obesidade e ao diabetes tipo II, mas infelizmente, mais uma vez, os resultados desses estudos são

extremamente controversos. Parece não haver consenso em relação a qual alelo desse polimorfismo causa a predisposição à obesidade. Ambos os alelos já foram encontrados associados a valores maiores de IMC em diferentes populações. Em nosso estudo observamos que as mulheres portadoras do alelo Ala possuem valores maiores de IMC e Cc em comparação às portadoras do genótipo Pro/Pro. Diversos estudos encontraram resultados semelhantes aos nossos, associando o alelo Ala ao IMC aumentado (Beamer e col., 1998; Ek e col., 1999; Valve e col., 1999; Li e col., 2000; Meirhaeghe e col., 2000a; Cole e col., 2000; Luan e col., 2001; Gonzalez-Sanchez e col., 2002; Koumanis e col., 2002; Rossmund e col., 2003; Masud e col., 2003; Robitaille e col., 2003; Kim e col., 2004; Mattevi e col., 2007; Canizales-Quinteros e col., 2007); outros encontraram resultados contrários, tendo observado associação do alelo Pro ao IMC elevado (Deeb e col., 1998; Ek e col., 1999; Pihlajamaki e col., 2000; Luan e col., 2001; Doney e col., 2002; Franks e col., 2004). Finalmente outros estudos não detectaram associação desse polimorfismo ao IMC (Mori e col., 1998; Koch e col., 1999; Hamann e col., 1999; Mancini e col., 1999; Ringel e col., 1999; Clément e col., 2000; Oh e col., 2000; Hara e col., 2000; Altshuler e col., 2000; Jacob e col., 2000; Mori e col., 2001; Chuang e col., 2001; Swarbrick e col., 2001; Zietz e col., 2002; Hara e col., 2002; Vaccaro e col., 2002; Frederiksen e col., 2002; Memisoglu e col., 2002; Thamer e col., 2002; Yamamoto e col., 2002; Eriksson e col., 2002; Simon e col., 2002; Poulsen e col., 2003; Caramori e col., 2003; Ridker e col., 2003). Alguns estudos evidenciaram um risco significativamente maior de ocorrência de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) em mulheres caucasianas (Li e col., 2000) e em homens espanhóis (Gonzalez-Sanchez e col., 2002) portadores do alelo Ala, embora esses resultados não tenham sido repetidos em franceses (Clément e col., 2000), alemães (Hamann e col., 1999) ou coreanos (Oh e col., 2000).

Essa aparente discrepância envolvendo o impacto do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* em fenótipos relacionados à obesidade foi parcialmente esclarecida por meio da realização de um estudo do tipo metanálise, que utilizou dados de 30 estudos independentes, totalizando 19.136 indivíduos. Esse estudo mostrou que, em indivíduos de ambos os sexos com $IMC \geq 27 \text{ Kg/m}^2$, os portadores de alelo Arg, sob o modelo recessivo, possuíam IMC significativamente maior que os indivíduos que não portavam esse alelo, porém não foi encontrada associação com o IMC entre os indivíduos magros (Masud e col., 2003). Em nosso estudo encontramos associações que estão de acordo com os resultados de Masud e col. (2003). No entanto, encontramos associações positivas apenas no grupo das mulheres. O fato de em nossa amostra existirem poucos homens obesos, sendo essa condição muito mais freqüente entre as mulheres, pode explicar a nossa dificuldade em detectar esse efeito entre os homens. Além disso, entre homens e mulheres não existem apenas diferenças hormonais e de distribuição de gordura corporal, mas também componentes do estilo de vida que são sexo-específicos, tais como diferenças no hábito de fumar, consumo de bebida alcoólica e atividade física, que podem agir como modificadores sobre o efeito dessa variante gênica na determinação do risco para obesidade. Apesar de estudos *in vitro* sugerirem que a variante Ala do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* provoca a redução da capacidade do receptor PPARG em estimular a

adipogênese, estudos *in vivo* indicam a existência de um cenário muito mais complexo, com inúmeras interações entre fatores biológicos e ambientais na determinação do efeito desse polimorfismo (Meirhaeghe e col., 2004). Por outro lado, existe a possibilidade de que a variante do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* que predispõe à obesidade esteja em desequilíbrio de ligação com uma variante desconhecida em algum outro lugar no gene *PPARG* e que isso poderia explicar as discrepâncias entre os resultados de estudos de associação em diferentes populações. Os achados em nossa população reforçam que o alelo Ala desse polimorfismo está associado à predisposição à obesidade entre as mulheres.

V.2.5. Polimorfismo 6209T>C no gene *PLIN*

As frequências dos alelos do polimorfismo *PLIN 6209T>C* (rs2289487) encontradas em nosso estudo (A(T)=42,2%; G(C)=57,8%; Tabela XXIII, pág. 81) são similares às descritas para africanos (A(T)=26,7%; G(C)=73,3%), embora a frequência do alelo A(T) seja maior em nossa população. Esse fato deve-se provavelmente à contribuição européia, uma vez que em europeus, o alelo A(T) têm frequência mais alta que o alelo G(C) (A(T)=55%; G(C)=45%) (<http://www.hapmap.org>).

Pudemos observar resultados positivos de associação do polimorfismo *PLIN 6209T>C* ao IMC, em homens e mulheres, à Cc em mulheres e à RCQ em homens (Tabela XLVII, pág. 147). Em relação ao IMC encontramos resultados positivos de associação a esse polimorfismo na análise de regressão logística. Entre os homens, observamos que os portadores do genótipo A/G (T/C) possuem cerca de 2 vezes mais chance de apresentarem $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ que os portadores do genótipo G/G (C/C) (Tabela XXXV, pág. 118). Já em relação às mulheres, a chance das portadoras do genótipo A/A apresentarem $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ é cerca de 2,2 vezes maior que a das portadoras do genótipo G/G e 2 vezes maior que as portadoras dos genótipos A/G (T/C) e G/G (C/C) agrupadas (Tabela XXXVI, pág. 123).

Em relação à Cc, a análise da comparação entre as medianas em cada grupo de genótipos e a análise de regressão linear múltipla mostraram a existência, entre as mulheres, de associação significativa da Cc a esse polimorfismo. A mediana da Cc das portadoras do genótipo A/A (T/T) é significativamente maior que das portadoras dos genótipos A/G (T/C) + G/G (C/C) (Tabela XXIX, pág. 104). A regressão linear múltipla, realizada com os dois sexos juntos, mostrou que esse polimorfismo, o sexo, a idade, e o tabagismo explicam 9,8% da variação na Cc (Tabela XXXI, pág. 111). Ao realizarmos essa mesma análise em cada sexo, não encontramos associação nos homens. Entretanto, nas mulheres, essa mesma análise apontou um resultado marginalmente significativo, indicando que o polimorfismo *PLIN 6209T>C*, juntamente com a idade e o tabagismo, explicam 5,8% da variação da Cc (Tabela XXXIII, pág. 113) e que o resultado significativo, encontrado na análise que utilizou os sexos juntos, deve-se às mulheres. Além disso, a análise de associação total realizada com o QTDI mostrou que o alelo A têm efeito positivo sobre a média da Cc, após correção pelo sexo e

idade. Podemos, assim, confirmar os resultados da análise que comparou as medianas da Cc e podemos supor que nas mulheres de nossa população, a Cc está significativamente associada ao alelo A(T) do polimorfismo *PLIN 6209 T>C*.

Ainda em relação a Cc, a análise de regressão logística apontou um resultado significativo de associação do polimorfismo *PLIN 6209T>C* à Cc nos homens. Os heterozigotos A/G (T/C) mostraram ter cerca de 4 vezes mais risco de apresentar Cc $\geq$ 94 cm que os portadores do genótipo G/G (C/C). Agrupando os indivíduos A/A (T/T) e A/G (T/C), notamos que estes passam a ter cerca de 3 vezes mais risco de apresentar Cc $\geq$ 94 cm que os indivíduos G/G (C/C), embora esse resultado não tenha sido estatisticamente significativo (Tabela XXXVII, pág. 126). Já em relação à RCQ, a análise comparativa entre as medianas apontou um resultado significativo de associação do polimorfismo no gene *PLIN* a esse parâmetro, nos homens. A mediana da RCQ foi maior entre os indivíduos com os genótipos A/G (T/C) e G/G (C/C) que entre os indivíduos com o genótipo A/A (T/T) (Tabela XXX, pág. 107). Esse resultado, para o sexo masculino, é semelhante ao obtido para a Cc: portadores dos alelos A/G e G/G (T/C e C/C) com maior risco de apresentar fenótipos relativos à obesidade que indivíduos A/A (T/T). Em nossas populações, portanto, parece que o alelo desse polimorfismo que predispõe os indivíduos, de ambos os sexos, à obesidade seria o alelo A (T) e o alelo G (C) seria um alelo protetor.

Existem poucos estudos na literatura que encontram resultados positivos de associação do polimorfismo 6209T>C no gene *PLIN* a fenótipos de obesidade. Podemos citar o estudo de Qi e col. (2004a), que analisando uma amostra de espanhóis, encontraram esse polimorfismo associado ao IMC apenas nas mulheres. Eles observaram que as portadoras do alelo C(G), ou seja, mulheres C/C e T/C (G/G e A/G), tinham IMC significativamente menor que as heterozigotas T/T (A/A). Esse resultado concorda com o que observamos em nosso estudo. Na nossa população encontramos o alelo T (A) em associação ao IMC alto em ambos os sexos.

A literatura traz vários estudos que avaliaram outros polimorfismos no gene *PLIN* e encontraram associação. Podemos citar o polimorfismo rs891460A/G, associado com maior rapidez da lipólise induzida e conteúdo de perilipina nos adipócitos em mulheres (Montagui-Tabar e col. 2003); polimorfismos 13041A>G e 14995A>T associados à porcentagem de gordura corporal e à circunferência da cintura em mulheres (Qi e col., 2004b); polimorfismos 10076C>G / 10171A>T e 11482G>A / 14995A>T, ambos os pares em desequilíbrio de ligação, associados a mudanças no conteúdo de ácidos graxos livres e gordura abdominal após perda de peso (Jang e col., 2006); polimorfismo 11482G>A associado ao peso corporal e à resistência à perda de peso em resposta à dieta (Corella e col., 2005); o haplótipo CAAAT dos polimorfismos 6209C>T, 10171A>T, 11482G>A, 13041A>G e 14995A>T, ao IMC em indivíduos malásios e indianos, mas não em chineses (Qi e col., 2005).

Muitos trabalhos semelhantes não encontraram associações positivas (Qi e col., 2004b; Jang e col., 2006; Corella e col., 2005, Qi e col., 2005). A ausência de resultados positivos somado ao fato de o polimorfismo 6209T>C estar localizado em uma região intrônica do gene

PLIN, não tendo provavelmente um efeito sobre a função do gene, nos leva a supor que o polimorfismo realmente associado à predisposição à obesidade, em nossa população, possa não ser exatamente o polimorfismo 6209C>T, e sim alguma outra variante com a qual ele esteja em desequilíbrio de ligação.

V.2.6. Polimorfismo -420C>G no gene *RETN*

As frequências dos alelos do polimorfismo *RETN* -420C>G (rs1862513) encontradas em nosso estudo (C=65,1%; G=34,9%; Tabela XXIII, pág. 81) são semelhantes às descritas para afro-americanos de acordo com o *HapMap* (C=53,8%; G=46,2%) (<http://www.hapmap.org>).

Encontramos resultados positivos de associação do polimorfismo *RETN* -420C>G ao IMC e à Cc, apenas entre as mulheres (Tabela XLVII, pág. 147). Na análise comparativa das medianas do IMC entre os indivíduos com os diferentes genótipos, observamos que as mulheres portadoras dos genótipos C/G e G/G têm, em média, IMC significativamente maior que as portadoras do genótipo C/C (Tabela XXVIII, pág. 101). Esse resultado foi confirmado na análise de regressão logística, com a qual observamos que o risco das mulheres portadoras dos genótipos C/G e G/G apresentarem Cc≥80 cm é cerca de 1,6 vezes maior que as portadoras do genótipo C/C (Tabela XXXVII, pág. 126), mesmo após correção pela idade, tabagismo e consumo de bebida alcoólica.

Na literatura existem diversos estudos que examinaram a possível associação do polimorfismo *RETN* -420C>G a fenótipos de obesidade e diabetes tipo II (Engert e col., 2002; Ma e col., 2002; Pizzuti e col., 2002; Smith e col., 2003), mas poucos encontraram associações significativas com o IMC. Podemos citar o trabalho de Engert e col. (2002), que estudando fenótipos relacionados ao diabetes tipo II, encontraram evidência de associação do polimorfismo -420C>G com obesidade. Entre indivíduos do sexo masculino não-diabéticos canadenses, os portadores do alelo G apresentaram peso, massa de gordura e circunferência da cintura mais elevados, além de possuírem maior risco de apresentar IMC≥30 Kg/m² que os indivíduos C/C. Apesar do resultado desse estudo apontar a existência de associação no grupo dos homens, ele concorda com o nosso, uma vez que, em nossa amostra, na qual não existem indivíduos diabéticos, também encontramos o alelo C associado a valores menores de IMC e Cc, enquanto o alelo G seria o alelo de predisposição à obesidade sob o modelo dominante. Outro estudo com achados semelhantes aos nossos foi realizado por Conneely e col. (2004), que analisaram a associação de polimorfismos no gene *RETN* ao diabetes tipo II e a caracteres relacionados, em indivíduos finlandeses. Eles não encontraram nenhum polimorfismo associado ao diabetes tipo II. Entretanto, o haplótipo CCG formado pelos polimorfismos -420G>C, +156C>T e +298G>A estava associado ao aumento da quantidade de gordura e do peso corporal nos grupos de indivíduos diabéticos e com aumento da resistência à insulina no grupo controle. Esse mesmo haplótipo também estava associado com valores menores de

peso corporal nos indivíduos controles. Em relação ao polimorfismo -420C>G, esse estudo apontou que o alelo C, presente no haplótipo CCG, estava associado ao menor peso no grupo controle. Smith e col. (2003) investigaram esse mesmo polimorfismo em uma amostra de indivíduos obesos e observaram que os homozigotos G/G possuíam níveis significativamente maiores do mRNA da resistina no tecido adiposo abdominal subcutâneo que os indivíduos com os genótipos C/G ou C/C. Esse resultado concorda com os obtidos no presente trabalho, embora a amostra de Smith e col. (2003) fosse constituída majoritariamente por indivíduos do sexo masculino e o nosso resultado positivo de associação tenha sido obtido apenas entre as mulheres.

Entretanto, alguns outros estudos apontaram o alelo C como o alelo de predisposição à obesidade. Por exemplo, Mattevi e col. (2004) estudando uma amostra brasileira de indivíduos não-diabéticos de ancestralidade européia, encontraram associação desse polimorfismo ao IMC e à circunferência da cintura no grupo de mulheres. Porém, o resultado desse estudo foi contrário ao nosso em relação ao alelo de predisposição, uma vez que, o alelo G foi encontrado em menor frequência no grupo de mulheres com sobrepeso + obesidade que no grupo de mulheres com IMC normal. Um outro estudo também encontrou resultados contrários ao nosso, porém entre os homens (Bouchard e col., 2004). Esses autores, entre canadenses, observaram que os homens não-diabéticos portadores do genótipo G/G, possuíam menos gordura visceral que os portadores do alelo C.

As inconsistências observadas entre esse estudos podem ser explicadas por diferenças em relação ao passado genético das populações estudadas, ou ainda por diferentes condições ambientais experimentadas por cada uma dessas populações. A existência de desequilíbrio de ligação entre o polimorfismo *RETN* -420C>G e alguma outra variante de predisposição localizada no próprio gene *RETN* ou próximo a ele, também não pode ser descartada para explicar os resultados contraditórios.

Os primeiros estudos realizados que com a resistina indicavam que essa proteína poderia ter um papel importante na ligação dos fenótipos de diabetes tipo II e obesidade. (Steppan e col., 2001b). Entretanto, um crescente número de evidências têm mostrado que a relação, descrita em murinos, entre resistina, obesidade e resistência à insulina não pode ser diretamente extrapolada para os humanos (Savage e col., 2001). Está cada vez mais clara a necessidade de mais estudos que procurem determinar o papel específico dessa molécula na patogênese da obesidade. Entre as mulheres desses populações de quilombos, o alelo G do polimorfismo *RETN* -420C>G parece estar associado ao aumento da predisposição à obesidade, ocasionando valores maiores de IMC e Cc em suas portadoras.

V.2.7. Polimorfismo rs7566605 no gene *INSIG2*

As frequências dos alelos do polimorfismo rs7566605 no gene *INSIG2* encontradas em nosso estudo (G=84,3%; C=15,7%; Tabela XXIII, pág. 81) são semelhantes às descritas entre afro-americanos de acordo com o *HapMap* (C=76,1%; G=23,9%) (<http://www.hapmap.org>).

Observamos resultados positivos de associação do polimorfismo rs7566605 no gene *INSIG2* ao IMC nos homens e à Cc nas mulheres. (Tabela XLVII, pág. 147). A comparação entre as medianas do IMC mostrou que os homens, portadores do alelo C/C possuem IMC significativamente maior que os indivíduos com os genótipos C/G e G/G, sob o modelo recessivo (Tabela XXVIII, pág.101). Já entre as mulheres, o estudo caso-controle mostrou que a frequência do genótipo C/C é significativamente maior no grupo que possui com Cc≥80cm que no grupo com Cc<80 cm, tanto sob o modelo co-dominante, como recessivo (Tabela XXVI, pág. 93). Esse resultado foi confirmado pela comparação entre as medianas da Cc em cada grupo de genótipos. Essa análise mostrou que a mediana da Cc é significativamente maior entre as mulheres portadoras do genótipo C/C em comparação com os outros dois genótipos (Tabela XXIX, pág. 104).

Nossos resultados concordam com os achados de Herbert e col. (2006), que foram os primeiros a encontrar associação positiva entre o alelo C do polimorfismo *INSIG2 rs7566605* e o IMC elevado, sob o modelo recessivo, em indivíduos de ancestralidade européia e africana. Outros estudos recentes também confirmaram esses resultados. Rosskopf e col. (2007) ao estudarem indivíduos alemães verificaram que os portadores do alelo C não exibem um risco para obesidade significativamente aumentado, porém esse alelo aumenta significativamente o risco para obesidade em indivíduos que já têm sobrepeso. Lyon e col. (2007) estudaram oito populações de diferentes etnias, utilizando metodologias baseadas em famílias, baseadas em população e metodologias caso-controle e, confirmaram a associação do alelo C ao IMC elevado, sob o modelo recessivo.

A literatura traz ainda estudos que falharam em detectar associações positivas ao IMC ou a outros fenótipos relacionados. Hall e col. (2006) ao estudarem indivíduos caucasóides, não encontraram associação do polimorfismo rs7566605 ao IMC, circunferência da cintura, do quadril, razão cintura/quadril ou níveis plasmáticos de leptina. Loss de col. (2006) estudaram indivíduos britânicos etnicamente homogêneos e observaram uma tendência oposta, na qual os portadores do alelo C tinham IMC significativamente menor que os portadores do alelo G. Dina e col. (2006) tentaram reproduzir sem sucesso os resultados de associação desse polimorfismo ao IMC em indivíduos caucasóides. Ciullo de col. (2007), estudando indivíduos de pequenas populações isoladas italianas não encontraram evidência de associação desse polimorfismo ao IMC. Kumar e col. (2007) em uma amostra de indivíduos indianos observaram que a frequência do genótipo C/C era maior no grupo de indivíduos não-obesos que no grupo de obesos. Smith e col. (2007) estudaram homens caucasianos saudáveis e indivíduos diabéticos de origem caucasóide, afro-caribenha e indiana e não encontraram associação significativa do polimorfismo *INSIG2 rs7566605* a níveis plasmáticos de triglicérides, nem tampouco ao IMC.

A ausência de reprodutibilidade dos resultados positivos de associação do polimorfismo *INSIG2 rs7566605* à obesidade pode ser explicada pela heterogeneidade étnica das diferentes populações estudadas, bem como pela heterogeneidade de ambientes que cada população experimenta. Não podemos, também, deixar de levar em consideração o fato de que esse

polimorfismo pode não ter um papel causal em relação à predisposição à obesidade, e sim esteja em desequilíbrio de ligação com outra variante gênica que assuma esse papel.

Embora a maior parte dos estudos presentes na literatura não encontre evidências de associação desse polimorfismo a fenótipos de obesidade, as associações que observamos desse polimorfismo ao maior IMC nos homens e à maior Cc nas mulheres, parecem válidas uma vez que, foram obtidas em ambos os sexos e utilizando ao menos duas metodologias de análise diferentes. Além disso, eles corroboram os achados de estudos de associação em grandes amostras, que utilizaram diferentes metodologias (Herbert e col, 2006; Roskopf e col. 2006; Lyon e col., 2006).

V.2.8. Análise de segregação nas genealogias

Os estudos de associação que analisaram os indivíduos de forma independente (caso-controle, regressões lineares e múltiplas e comparação entre as medianas), ou seja, sem levar em consideração sua relação de parentesco podem estar sujeitas a um viés causado pela maior representação de um ou outro alelo nos grupos, que pode ser decorrente da estreita relação de parentesco entre os indivíduos. Em outras palavras, é possível que a frequência aumentada de determinados alelos nos grupos de indivíduos com fenótipos de obesidade não decorra da associação genótipo-fenótipo em si, mas sim do fato de esses indivíduos compartilharem outros genes por origem comum. Esse viés pode produzir um efeito semelhante àquele encontrado quando se analisam, em uma mesma amostra, indivíduos de populações distintas com frequências alélicas diferentes. Ambas as situações acabam produzindo uma amostra estratificada. Nas nossas análises, ao considerarmos os indivíduos como independentes, temos ciência de que estamos sujeitos a esse tipo de viés. Fica claro, portanto, que todas as associações encontradas quando tratamos os indivíduos de forma independente devem ser olhadas com cuidado, pois poderiam ser espúrias caso não tenhamos conseguido corrigir a estratificação completamente.

Em uma das análises em que foram utilizados os dados das genealogias, realizamos um teste para verificar a possível ocorrência de estratificação populacional em nossa amostra (intra-familiar e inter-familiar) e não encontramos resultados que apontem existência de estratificação, em relação a nenhum polimorfismo ou caráter fenotípico entre as 53 famílias. Embora esse resultado indique que não há diferenças significativas entre as famílias, isso não pode ser generalizado para os grupos organizados nos estudos caso-controle.

Com a análise de segregação nas genealogias não pudemos reproduzir vários dos resultados positivos de associação encontrados quando analisamos os indivíduos como independentes. Essa discordância pode ser explicada pelo tipo de teste utilizado nas análises das famílias. O teste de associação realizado sob o modelo de Fulker, que utiliza pares de irmãos, analisa apenas indivíduos com genótipo informativo, ou seja, apenas pares de irmãos em que ao menos um genitor seja heterozigoto. Esse fato ocasionou uma diminuição

significativa do número de indivíduos efetivamente testados. Dos cerca de 750 indivíduos que entraram nas análises como independentes, poucos pares de irmãos foram analisados. O número de pares variou de quarenta a cinquenta, dependendo do polimorfismo e do caráter fenotípico testado. Os polimorfismos nos genes *PPARG* e *INSIG2* não puderam ser analisados com esse método devido à ausência de um número suficiente de indivíduos com genótipo informativo, ocasionada pela baixa frequência de heterozigose observada nesses locos (Tabela XLII, pág. 141).

O único resultado positivo de associação obtido com as análises das famílias refere-se ao polimorfismo *LEP A19G* em relação ao IMC. O alelo G tem efeito positivo sobre a média do IMC sendo, portanto, o alelo que aumenta o risco para o desenvolvimento de obesidade em nossas populações. Os demais resultados em relação a esse polimorfismo, obtidos nas análises utilizando os indivíduos como independentes, apontaram o alelo A como de risco, associado a valores maiores de RCQ, que é um caráter com baixa herdabilidade. Assim, acreditamos que em nossa população o polimorfismo *LEP A19G* esteja associado ao IMC e que os portadores do alelo G apresentem maior risco de desenvolvimento de obesidade.

Em resumo, apesar da aparente ausência de associação nos estudos de segregação nas genealogias, os resultados obtidos nas análises que usaram os indivíduos de forma independente sugerem real participação dos genótipos nos locos *LEPR Gln223Arg*, *ADRB2 Arg16Gly*, *PPARG Pro12Ala*, *PLIN 6809T>C*, *RETN -420C>G* e *INSIG2 rs7566605* na origem dos fenótipos relacionados à obesidade nas populações de remanescentes de quilombo do Vale do Ribeira.

VI. Conclusões

O estudo sobre os fatores de risco associados à obesidade, realizado com as populações de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira, permitiu as seguintes conclusões:

- A frequência do sobrepeso e da obesidade é maior entre as mulheres (52% e 17,5%, respectivamente) que entre os homens (17,5% e 2,7%, respectivamente).
- O Grau de Atividade Física (GAF) é maior nos homens do que nas mulheres, devido ao estilo de vida dessas populações. Esse fato pode explicar a maior frequência de sobrepeso e da obesidade encontrada entre as mulheres.
- Apesar de o GAF estar relacionado às diferenças observadas entre homens e mulheres em relação ao IMC, a distribuição do GAF não é diferente entre os grupos de indivíduos do mesmo sexo com $IMC < 25$ ou $IMC \geq 25$, provavelmente devido à homogeneidade das atividades diárias praticadas por indivíduos do mesmo sexo.
- A alta frequência de sobrepeso e obesidade entre os indivíduos quilombolas, principalmente entre as mulheres, pode decorrer do processo de transição nutricional que essas populações atravessam ou ainda ser um reflexo dos problemas epidemiológicos e nutricionais sofridos na infância.
- Os parâmetros não-genéticos que parecem melhor explicar as variações do IMC nessas populações são o sexo e o tabagismo. A idade parece não exercer influência sobre o IMC. Em relação à Cc os parâmetros que melhor explicam suas variações são o sexo, a idade e o tabagismo e em relação à RCQ, apenas o sexo e a idade. O GAF parece não influenciar as variações do IMC, da Cc nem da RCQ.
- Entre as mulheres, o aumento do risco de apresentar fenótipos de sobrepeso medidos pelo IMC, Cc e RCQ está relacionado ao fato de não fumar (IMC e Cc), consumir bebida alcoólica (IMC) e ter mais idade (Cc e RCQ). Entre os homens, nenhum desses parâmetros está relacionado ao maior risco de apresentar sobrepeso.
- O alelo G do polimorfismo *LEPA19G* está associado a valores maiores de IMC, conforme indicado na análise que utilizou pares de irmãos.
- O alelo Gln do polimorfismo *LEPR Gln23Arg* está associado a valores maiores de IMC nas mulheres e RCQ nos homens, conforme indicaram as análises caso-controle, de comparação de medianas e regressões linear e logística.
- O alelo Arg do polimorfismo *ADRB2 Arg16Gly* está associado a valores maiores de Cc e RCQ apenas entre os homens, conforme indicaram as análises de comparação entre as medianas e a regressão linear.
- O alelo Ala do polimorfismo *PPARG Pro12Ala* está associado a valores maiores de IMC, Cc e RCQ nas mulheres, conforme indicado nas análises caso-controle, de comparação de medianas e de regressão linear.
- O alelo A do polimorfismo *PLIN 6209T>C* está associado a valores maiores de IMC e Cc entre as mulheres e a valores maiores de IMC, Cc e RCQ entre os homens, conforme indicaram os resultados obtidos com a análise de comparação entre medianas, regressão linear e regressão logística.

- Apenas entre as mulheres, o alelo G do polimorfismo *RETN* -420C>G está associado a valores mais altos de IMC e Cc, segundo indicaram os resultados obtidos com a comparação de medianas e com a regressão logística.
- Conforme apontaram os resultados das análises caso-controle e de comparação entre medianas, o alelo C do polimorfismo *INSIG2* rs7566605 está associado a valores maiores de Cc nas mulheres e IMC nos homens das populações de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira.
- Nossos resultados indicam papel importante dos genes estudados na origem do sobrepeso e obesidade entre os indivíduos das populações de remanescentes de quilombos do Vale do Ribeira.

VII. Referências Bibliográficas

- Abecasis GR, Cardon LR and Cookson WO** A General Test of Association for Quantitative Traits in Nuclear Families. *Am J Hum Genet* 2000a; 66:279-292
- Abecasis GR, Cherny SS, Cookson WO and Cardon LR.** Merlin-rapid analysis of dense genetic maps using sparse gene flow trees. *Nat Genet* 2002; 30:97-101
- Abecasis GR, Cookson WO and Cardon LR** Pedigree tests of transmission disequilibrium. *Eur J Hum Genet* 2000b; 8:545-51
- Air EL, Strowski MZ, Benoit SC, et al.** Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):179-83. Erratum in: *Nat Med* 2002; 8(3):303.
- Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME.** Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health*. 1987; 77(4):439-44.
- Allison DB, Heo M, Kaplan N, Martin ER.** Sibling-based tests of linkage and association for quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1754-1764
- Allison DB, Heshka S, Neale MC, Heymsfield SB.** Race effects in the genetics of adolescents' body mass index. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18(6):363-8.
- Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K.** The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20(6):501-6.
- Allison DB.** Transmission-disequilibrium tests for quantitative traits. *Am J Hum Genet*. 1997; 60(3):676-90.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al.** The common PPARgamma Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat. Genet*. 2000; 26:76-80.
- Angeli CB.** Variabilidade Genética em Populações Afro-Brasileiras: Estudo dos Locos DXS548, FRAXAC1 e D1S80. Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre, Instituto do Biociências, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Universidade de São Paulo, 2003.
- Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D, Norris RM.** Impaired glucose tolerance is normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care*. 1997 Feb;20(2):188-93. Erratum in: *Diabetes Care* 1998 Apr;21(4):678.
- Arner P, Hoffstedt J.** Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med*. 1999 Jun;245(6):667-72. Review.
- Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R, Ehtesham NZ.** Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Biochemistry*. 2003 Sep 16;42(36):10554-9.
- Barbieri M, Bonafe M, Rizzo MR, et al.** Gender specific association of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)gamma-2 with longevity. *Exp Gerontol*. 2004; 39:1095-100.
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, Agostini M et al.** Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999 Dec 23-30;402(6764):880-3.
- Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S.** Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000 404: 644-51.

- Barsh GS, Schwartz MW.** Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat Rev Genet.* 2002 Aug;3(8):589-600. Review.
- Batista-Filho M, Rissin A.** Transição Nutricional no Brasil: tendências regionais e temporais. *Cad. Saúde Pública.* 2003; 19 (Supl. 1): S181-S191.
- Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, et al.** Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 1998; 47;1806-1808.
- Bell GB, Walley AJ, Froguel P.** The Genetics of Human Obesity. *Nat Gen.* 2005 Mar 6; 221-234 Review.
- Berger J, Bailey P, Biswas C, Cullinan CA et al.** Thiazolidinediones produce a conformational change in peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma: binding and activation correlate with antidiabetic actions in db/db mice. *Endocrinology.* 1996a Oct;137(10):4189-95.
- Berger J, Biswas C, Hayes N, Ventre J, Wu M, Doebber TW.** An antidiabetic thiazolidinedione potentiates insulin stimulation of glycogen synthase in rat adipose tissues. *Endocrinology.* 1996b May;137(5):1984-90.
- Bermudez OL, Tucker KL.** Trends in Dietary Patterns of Latin American Populations. *Cad. Saúde Pública.* 2003; 19 (Supl.1): S87-S99.
- Boehnke M, Langefeld CD.** Genetic association mapping based on discordant sib pairs: the discordant-alleles test. *Am J Hum Genet.* 1998; 62:950-961.
- Bogin B, Keep R.** Eight Thousand Years of Economic and Political History in Latin America Revealed by Anthropometry. *Annals of Human Biology.* 1999; 26(4): 333-351.
- Bouchard L, Weisnagel SJ, Engert JC, Hudson TJ, Bouchard C, Vohl MC, Pérusse L.** Human resistin gene polymorphism is associated with visceral obesity and fasting and oral glucose stimulated C-peptide in the Québec Family Study. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27(11):1003-9.
- Boutin P, Froguel P.** Genetics of human obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001 Sep;15(3):391-404. Review.
- Braissant O, Fofelle F, Scotto C, Dauca M, Wahli W.** Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology.* 1996 Jan;137(1):354-66.
- Brasaemle DL, Rubin B, Harten IA, Gruia-Gray J, Kimmel AR, Londos C.** Perilipin A increases triacylglycerol storage by decreasing the rate of triacylglycerol hydrolysis. *J Biol Chem.* 2000; 275(49):38486-93.
- Bray GA, Tartaglia LA.** Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000 404: 672-77.
- Brun RP, Tontonoz P, Forman BM, Ellis R, Chen J, Evans RM, Spiegelman BM.** Differential activation of adipogenesis by multiple PPAR isoforms. *Genes Dev.* 1996 Apr 15;10(8):974-84.
- Butler MG, Hedges L, Hovis CL, Feurer ID.** Genetic variants of the human obesity (OB) gene in subjects with and without Prader-Willi syndrome: comparison with body mass index and weight. *Clin Genet.* 1998 Nov;54(5):385-93.
- Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ et al.** International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev.* 1994 Jun;46(2):121-36. Review.

- Calle E, Thun M, Petrelli J et al.** Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Méd.* 1999; 341: 1097-105.
- Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, et al.** Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol.* 2007; 79(1):111-9.
- Caramori ML, Canani LH, Costa LA, Gross JL.** The human peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:3010-3013.
- Cardon LR, Carmelli D, Fabsitz RR, Reed T.** Genetic and environmental correlations between obesity and body fat distribution in adult male twins. *Hum Biol.* 1994; 66(3):465-79.
- CarvalhoJJ, Doria SZ, Oliveira ANJ.** O quilombo do Rio das Rãs-histórias tradições e lutas. EDUFBA, BA, 1995.
- Centers for Disease Control and Prevention.** 1997. Update: prevalence of overweight among children and adults- USA, 1988-1994. *JAMA* 277: 1111.
- Chagnon YC, Chung WK, Perusse L, Chagnon M, Leibel RL, Bouchard C.** Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body composition in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23:278–86.
- Chagnon YC, Wilmore JH, Borecki IB, et al.** Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:29 –34.
- Chen H, Vlahos R, Bozinovski S, Jones J, Anderson GP, Morris MJ.** Effect of short-term cigarette smoke exposure on body weight, appetite and brain neuropeptide Y in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30(4):713-9.
- Chuang LM, Hsiung CA, Chen YD, Ho LT, et al.** Sibling-based association study of the PPARgamma2 Pro12Ala polymorphism and metabolic variables in Chinese and Japanese hypertension families: a SAPHIRE study. Stanford Asian-PaciWc Program in Hypertension and Insulin Resistance. *J. Mol. Med.* 2001; 79:656–664.
- Chung W.K., Leibel R.L.** Molecular physiology of syndromic obesities in humans, *Trends Endocrinol. Metab.* 2005; 16:267–272.
- Chung WK, Power-Kehoe L, Chua M, et al.** Exonic and intronic sequence variation in the human leptin receptor gene (LEPR). *Diabetes* 1997; 46:1509–11.
- Ciullo M, Nutile T, Dalmasso C, Sorice R, Bellenguez C, Colonna V, Persico MG, Bourgain C.** Identification and Replication of a Novel Obesity Locus on Chromosome 1q24 in Isolated Populations of Cilento. *Diabetes.* 2007; 27 [Epub ahead of print].
- Clement K, Hercberg S, Passenge B, et al.** The Pro115Gln and Pro12Ala PPAR gamma gene mutations in obesity and type 2 diabetes, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24:391-393.
- Clement K, Ruiz J, Cassard-Doulcier AM, et al.** Additive effect of A-->G (-3826) variant of the uncoupling protein gene and the Trp64Arg mutation of the beta 3-adrenergic receptor gene on weight gain in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996 Dec;20(12):1062-6.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al.** A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392:398–401.
- Clement K, Vaisse C, Manning BS. et al.** Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med.* 1995 Aug 10;333(6):352-4.

- Clement K.** Genetics of human obesity. *C. R. Biologie.* 2006; 329:608–622
- Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC, et al.** The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican Americans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24:522– 4.
- Coleman DL, Hummel KP.** The effects of hypothalamics lesions in genetically diabetic mice. *Diabetologia.* 1970; 6(3):263-7
- Coleman DL, Hummel KP.** Effects of parabiosis of normal with genetically diabetic mice. *Am J Physiol.* 1969; 217(5):1298-304.
- Cone RD.** Haploinsufficiency of the melanocortin-4 receptor: part of a thrifty genotype? *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2):185-7.
- Conneely KN, Silander K, Scott LJ, et al.** Variation in the resistin gene is associated with obesity and insulin-related phenotypes in Finnish subjects. *Diabetologia.* 2004; 47: 1782–8.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5.
- Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA.** Beta(2)-adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr.* 2002 Jun;41(3):114-8.
- Corella D, Qi L, Sorlí JV, Godoy D, Portolés O, Coltell O, Greenberg AS, Ordovas JM.** Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5121-6.
- Cotrim NH.** Variabilidade Genética das Inserções de *Alu* em Remanescentes de Quilombos. Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre, Instituto do Biociências, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Universidade de São Paulo, 2003.
- Cotrim NH, Auricchio MT, Vicente JP, Otto PA, Mingroni-Netto RC.** Polymorphic *Alu* insertions in six Brazilian African-derived populations. *Am J Hum Biol.* 2004; 16(3):264-77.
- Danawati CW, Nagata M, Moriyama H, Hara K, et al.** A possible association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene with obesity in native Javanese in Indonesia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(5):465-9.
- de Silva AM, Walder KR, Boyko EJ, Whitecross KF. Et al.** Genetic variation and obesity in Australian women: a prospective study. *Obes Res.* 2001 Dec;9(12):733-40.
- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, et al.** A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet.* 1998; 20:284 –7.
- Dina C, Meyre D, Samson C, Tichet J et al.** Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science.* 2007 12; 315(5809):187; author reply 187. Comment on: *Science.* 2006; 14;312(5771):279-83.
- Doney A, Fischer B, Frew D, et al.** Haplotype analysis of the PPARgamma Pro12Ala and C1431T variants reveals opposing associations with body weight. *BMC Genet.* 2002; 3:21.
- Duarte SF, Francischetti EA, Genelhu-Abreu V, Barroso SG, Braga JU, Cabello PH, Pimentel MM.** p.Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. *Am J Hum Biol.* 2006 18(4):448-53.

- Duggirala R, Blangero J, Almasy L, Dyer TD et al.** A major susceptibility locus influencing plasma triglyceride concentrations is located on chromosome 15q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet.* 2000 Apr;66(4):1237-45. Epub 2000 Mar 21.
- Echwald SM, Sorensen TD, Sorensen TI, et al.** Amino acid variants in the human leptin receptor: lack of association to juvenile onset obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 233:248–52.
- Ehrenborg E, Skogsberg J, Ruotolo G, Large V, Eriksson P, Arner P, Hamsten A.** The Q/E27 polymorphism in the beta2-adrenoceptor gene is associated with increased body weight and dyslipoproteinaemia involving triglyceride-rich lipoproteins. *J Intern Med.*; 2000. 247(6):651-6.
- Ek J, Urhammer SA, Sorensen TI, Andersen T, Auwerx J, Pedersen O.** Homozygosity of the Pro12Ala variant of the peroxisome proliferation- activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2): divergent modulating effects on body mass index in obese and lean Caucasian men. *Diabetologia.* 1999; 42:892–5.
- Elbrecht A, Chen Y, Cullinan CA, Hayes N, Leibowitz M, Moller DE, Berger J.** Molecular cloning, expression and characterization of human peroxisome proliferator activated receptors gamma 1 and gamma 2. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996 Jul; 224(2):431-7.
- Ellsworth DL, Coady SA, Chen W, et al.** Influence of the beta2-adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism on longitudinal changes in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26:928 – 37.
- Elmquist JK.** Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav.* 2001 Nov-Dec;74(4-5):703-8. Review.
- Endo K, Yanagi H, Hirano C, et al.** Association of Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene and no association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene in Japanese schoolchildren with obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24:443–9.
- Engert JC, Vohl MC, Williams SM et al.** 5' flanking variants of resistin are associated with obesity. *Diabetes.* 2002; 51:1629 –34.
- Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD.** Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature.* 1996 ;381(6581):415-21.
- Eriksson JG, Lindi V, Uusitupa M, et al.** The effects of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene on insulin sensitivity and insulin metabolism interact with size at birth. *Diabetes.* 2002; 51:2321–2324.
- Eriksson P, Dahlman I, Ryden M, Hoffstedt J, Arner P.** Relationship between beta-2 adrenoceptor gene haplotypes and adipocyte lipolysis in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Feb;28(2):185-90.
- Fabsitz RR, Carmelli D, Hewitt JK.** Evidence for independent genetic influences on obesity in middle age. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992; 16(9):657-66.
- Fajas, L., Auboeuf, D., Raspe, E., Schoonjans, K. et al.** The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR-gamma gene. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 18779-18789.
- Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S.** Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1085–95.

- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, et al.** Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002; 110:1093–103.
- Farooqi IS, O’Rahilly S.** Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004; 59:409–424.
- Farooqi IS, O’Rahilly S.** Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med.* 2005; 56:443–58.
- Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al.** Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest.* 2000; 106:271–9.
- Feitosa MF, Krieger H.** O futuro da epidemiologia genética de características complexas. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2002; 7(1):73-83.
- Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S, Goldberg AP.** Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(9):1322-6.
- Ferreira HS.** Mulheres Obesas de Baixa Estatura e seus Filhos Desnutridos. *Estudos Avançados.* 2006; 20 (58): 159-166.
- Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernandez-Cruz A.** Smoking cessation and weight gain. *Obes Rev.* 2004; 5(2):95-103.
- Flegal KM, Carroll MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL.** Overweight and obesity in United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes* 1998; 22: 39-47.
- Flier JS, Harris M, Hollenberg AN.** Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest.* 2000 Apr;105(7):859-61.
- Flier JS.** Diabetes. The missing link with obesity? *Nature.* 2001 Jan 18; 409(6818): 292-3.
- Florêncio T., Ferreira H., Tojal A., Cavalcante J., Sawaya, A.** Obesity and Undernutrition in a Very Low Income Population of the City of Maceió, Northeastern Brazil. *British Journal of Nutrition.* 2001; 86: 277-283.
- Fornage M, Jacobs DR, Steffes MW, Gross MD, Bray MS, Schreiner PJ.** Inverse effects of the PPAR(gamma)2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites: the CARDIA study. *Metabolism.* 2005; 54:910 –7.
- Franks PW, Jablonski KA, Delahanty L, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia.* 2007; 50(12):2451-60.
- Franks PW, Luan J, Browne PO, Harding AH, et al.** Does peroxisome proliferator-activated receptor gamma genotype (Pro12Ala) modify the association of physical activity and dietary fat with fasting insulin level? *Metabolism* 2004; 53; 11–16.
- Frederiksen L, Brodbæk K, Fenger M, et al.** Comment: studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:3989–3992.
- Friedman JM, Halaas JL.** Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998; 22;395(6704):763-70. Review.
- Friedman JM.** Obesity in the new millennium. *Nature* 2000; 404:632-34.

- Friedrich MJ.** Epidemic of obesity expands its spread to developing countries. *JAMA* 2002; 287: 1382-86.
- Frisancho R.A.** Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status. 1990. The University of Michigan Press, USA.
- Froom P, Melamed S, Benbassat J.** Smoking cessation and weight gain. *J Fam Pract.* 1998; 46(6):460-4.
- Fulker DW, Cherny SS, Sham PC, Hewitt JK.** Combined linkage and association sib-pair analysis for quantitative traits. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(1):259-67.
- Garenc C, Perusse L, Chagnon YC, et al.** Effects of beta2-adrenergic receptor gene variants on adiposity: the HERITAGE Family Study. *Obes Res.* 2003; 11:612– 8.
- Garenc C, Perusse L, Chagnon YC, et al.** The alpha 2-adrenergic receptor gene and body fat content and distribution: the HERITAGE Family Study. *Mol Med.* 2002; 8(2):88-94.
- Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G.** Do resistin and resistin-like molecules also link obesity to inflammatory diseases? *Ann Intern Med.* 2001 Aug 21;135(4):306-7.
- Gonzalez Sanchez JL, Serrano Rios M, Fernandez Perez C, et al.** Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. *Eur J Endocrinol.* 2002; 147(4):495-501.
- Gotoda T, Manning BS, Goldstone AP, et al.** Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Hum Mol Genet.* 1997; 6(6):869-76.
- Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, et al.** Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem.* 1991; 266(17):11341-6.
- Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Moos MC Jr, Londos C, Kimmel AR.** Isolation of cDNAs for perilipins A and B: sequence and expression of lipid droplet-associated proteins of adipocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Dec 15;90(24):12035-9.
- Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martinez SE, et al.** Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens.* 2005; 19:341– 6.
- Hager J, Clement K, Francke S, et al.** A polymorphism in the 5' untranslated region of the human ob gene is associated with low leptin levels. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22:200 –5.
- Hall DH, Rahman T, Avery PJ, Keavney B.** INSIG-2 promoter polymorphism and obesity related phenotypes: association study in 1428 members of 248 families. *BMC Med Genet.* 2006; 30;7:83.
- Hamann A, Munzberg H, Buttron P, et al.** Missense variants in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene in lean and obese subjects. *Eur. J. Endocrinol.* 1999;141:90–92.
- HapMap** - <http://www.hapmap.org>.
- Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, et al.** The Pro12Ala polymorphism in PPAR gamma2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 271:212– 216.

- Hara M, Alcoser SY, Qaadir A, Beiswenger KK, Cox NJ, Ehrmann DA.** Insulin resistance is attenuated in women with polycystic ovary syndrome with the Pro(12)Ala polymorphism in the PPARGgamma gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87:772–775.
- Hart-Sailors ML, Folsom AR, Ballantyne CM, Hoelscher DM, Jackson AS, Linda Kao WH, Pankow JS, Bray MS.** Genetic variation and decreased risk for obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Obes Metab.* 2007; Jul;9(4):548-57.
- Hasstedt SJ, Ren QF, Teng K, Elbein SC.** Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 pro(12)ala variant on obesity, glucose homeostasis, and blood pressure in members of familial type 2 diabetic kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2):536-41.
- Heo M, Leibel RL, Boyer BB, et al.** Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. *Genetics.* 2001; 159(3):1163-78.
- Heo M, Leibel RL, Fontaine KR, et al.** A meta-analytic investigation of linkage and association of common leptin receptor (LEPR) polymorphisms with body mass index and waist circumference. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26(5):640-6
- Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, Heid IM, Pfeufer A. et al.** A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science.* 2006; 312(5771):279-83.
- Hill JO, Peters JC.** Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998; 208:1371-74.
- Hoffstedt J, Eriksson P, Mottagui-Tabar S, Arner P.** A polymorphism in the leptin promoter region (-2548 G/A) influences gene expression and adipose tissue secretion of leptin. *Horm Metab Res.* 2002; 34(7):355-9.
- Hoffstedt J, Iliadou A, Pedersen NL, Schalling M, Arner P.** The effect of the beta(2) adrenoceptor gene Thr164Ile polymorphism on human adipose tissue lipolytic function. *Br J Pharmacol.* 2001; 133(5):708-12.
- Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW. et al.** FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 2000; 19(15): 4046-55.
- Horvath S, Laird NM.** A discordant-sibship test for disequilibrium and linkage: no need for parental data. *Am J Hum Genet.* 1998; 63:1886–1897.
- Hotamisligil GS.** The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest.* 2003 Jan;111(2):173-4.
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM.** The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of Hypertension.* 2000; 18(7): 815-831.
- Ishiyama-Shigemoto S, Yamada K, Yuan X, Ichikawa F, Nonaka K.** Association of polymorphisms in the beta 2-ad- renergic receptor gene with obesity, hypertriglyceridaemia, and diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1999; 42:98 –101.
- Isse N, Ogawa Y, Tamura N, Masuzaki H. et al.** Structural organization and chromosomal assignment of the human obese gene. *J Biol Chem.* 1995 Nov 17;270(46):27728-33.
- Iwamoto Y, Kosaka K, Kuzuya T. et al.** Effects of troglitazone: a new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet therapy. *Diabetes Care.* 1996; 19(2):151-6.
- Jackson RS, Creemers JW, Farooqi IS, et al.** Smallintestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J Clin Invest.* 2003; 112:1550–60.

- Jackson RS, Creemers JWM, Ohagi S, et al.** Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet.* 1997; 16:303–6.
- Jacob S, Stumvoll M, Becker R, et al.** The PPARgamma2 polymorphism pro12Ala is associated with better insulin sensitivity in the offspring of type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2000; 32:413–416.
- Jang Y, Kim OY, Lee JH, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Park S, Cho H, Lee JE, Ordovas JM.** Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *Int J Obes.* 2006; 30(11):1601-8.
- Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM.** Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res.* 2002 Jan; 10(1):1-5.
- Jefferies CA, Hofman PL, Knoblauch H, Luft FC, Robinson EM, Cutfield WS.** Insulin resistance in healthy prepubertal twins. *J Pediatr.* 2004; 144(5):608-13.
- Jiang Y, Wilk JB, Borecki I, Williamson S. et al.** Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(2):220-30.
- Kain J., Vio F., Albala C.** Obesity Trends and Determinant Factors in Latin America. *Cad. Saúde Pública.* 2003; 19 (Supl. 1): S77-S86.
- Kao WH, Coresh J, Shuldiner AR, Boerwinkle E, Bray MS, Brancati FL.** Pro12Ala of the peroxisome proliferator- activated receptor-gamma2 gene is associated with lower serum insulin levels in nonobese African Americans: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2003; 52:1568 –72.
- Karvonen MK, Pesonen U, Heinonen P, Laakso M. et al.** Identification of new sequence variants in the leptin gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998a; 83(9):3239-42.
- Karvonen MK, Pesonen U, Koulou M, Niskanen L. et al.** Association of a leucine(7)-to-proline(7) polymorphism in the signal peptide of neuropeptide Y with high serum cholesterol and LDL cholesterol levels. *Nat Med.* 1998b; 4(12):1434-7.
- Kennedy CG .** The role of depot fat in hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond.* 1953; 140: 578-92.
- Kim K, Lee S, Valentine RJ.** Association of pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferative-activated receptor gamma2 gene with obesity and hypertension in Korean women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53(3):239-46.
- Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y.** Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism.* 2004; 53:1538–43.
- Kistner EO, Weinberg CR.** A method for identifying genes related to a quantitative trait, incompleting multiple siblings and missing parents. *Genet Epidemiol* 2005; 29:155–165.
- Kistner EO, Weinberg CR.** Method for using complete and incomplete trios to identify genes related to quantitative trait. *Genet Epidemiol* 2004; 27:33–42.
- Klein LC, Corwin EJ, Ceballos RM.** Leptin, hunger, and body weight: Influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addict Behav.* 2004; 29(5):921-7.
- Klesges RC, Ward KD, Ray JW, Cutter G, Jacobs DR Jr, Wagenknecht LE.** The prospective relationships between smoking and weight in a young, biracial cohort: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Consult Clin Psychol.* 1998; 66(6):987-93.

- Klesges RC, Winders SE, Meyers AW, Eck LH, Ward KD, Hultquist CM, et al.** How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consult Clin Psychol.* 1997; 65(2):286-91.
- Koch M, Rett K, Maerker E, et al.** The PPARgamma2 amino acid polymorphism Pro 12 Ala is prevalent in offspring of Type II diabetic patients and is associated to increased insulin sensitivity in a subgroup of obese subjects. *Diabetologia* 1999; 42:758–762.
- Kohno D, Gao HZ, Muroya S, Kikuyama S, Yada T.** Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes.* 2003; 52(4):948-56.
- Kopelman PG.** Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
- Korkeila M, Kaprio J, Rissanen A, Koskenvuo M.** Effects of gender and age on the heritability of body mass index. *Int J Obes.* 1991; 15(10):647-54.
- Koumanis DJ, Christou NV, Wang XL, Gilfix BM.** Pilot study examining the frequency of several gene polymorphisms in a morbidly obese population. *Obes Surg.* 2002; 12:759–64.
- Krude H., Biebermann H., Schnabel D., Tansek M.Z., et al.** Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88:4633–4640.
- Kumar J, Sunkishala RR, Karthikeyan G, Sengupta S.** The common genetic variant upstream of INSIG2 gene is not associated with obesity in Indian population. *Clin Genet.* 2007; 71(5):415-8.
- Laird NM, Horvath S, Xu X.** Implementing a unified approach to family-based tests of association. *Genet Epidemiol.* 2000; (Suppl. 19):S36–S42.
- Lange C, DeMeo DL, Laird NM.** Power and design considerations for a general class of family-based association tests: quantitative traits. *Am J Hum Genet.* 2002; 71:1330–1341.
- Lange LA, Norris JM, Langefeld CD, et al.** Association of adipose tissue deposition and beta-2 adrenergic receptor variants: the IRAS family study. *Int J Obes.* 2005; 29:449 –57.
- Large V, Hellstrom L, Reynisdottir S, et al.** Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. *J Clin Invest.* 1997; 100:3005–13.
- Latruffe N, Vamecq J.** Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. *Biochimie.* 1997; 79(2-3):81-94. Review.
- Le Lay S, Boucher J, Rey A. et al.** Decreased resistin expression in mice with different sensitivities to a high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 30;289(2):564-7.
- Le Stunff C, Le Bihan C, Schork NJ, Bougneres P.** A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls. *Diabetes.* 2000; 49(12):2196-200.
- Lean MEJ, Hans TS, Seidell JC.** Impairment of health and quality of life in people with large waist circumference. *Lancet* 1998; 351: 853-56.
- Leineweber K, Buscher R, Bruck H, Brodde OE.** Beta-adrenoceptor polymorphisms. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2004 Jan;369(1):1-22. Review.

- Li WD, Lee JH, Price RA.** The peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 Pro12Ala mutation is associated with early onset extreme obesity and reduced fasting glucose, *Mol. Genet. Metab.* 2000; 70:159–161.
- Li WD, Reed DR, Lee JH, et al.** Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet.* 1999; 63:227–34.
- Liggett SB.** Functional properties of human β 2-adrenergic receptor polymorphisms. *New Physiol Sci.* 1995 10:265-273.
- Lindi V, Sivenius K, Niskanen L, Laakso M, Uusitupa MI.** Effect of the Pro12Ala polymorphism of the PPARgamma2 gene on long-term weight change in Finnish nondiabetic subjects. *Diabetologia.* 2001; 44:925– 6.
- Lindi VI, Uusitupa MI, Lindstrom J, et al.** Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR-gamma2 gene with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes.* 2002; 51:2581– 6.
- Liu YJ, Rocha-Sanchez SM, Liu PY. et al.** Tests of linkage and/or association of the LEPR gene polymorphisms with obesity phenotypes in Caucasian nuclear families. *Physiol Genomics.* 2004; 17(2):101-6.
- Londos C, Brasaemle DL, Gruia-Gray J. et al.** Perilipin: unique proteins associated with intracellular neutral lipid droplets in adipocytes and steroidogenic cells. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(3):611-5. Review.
- Loos RJ, Barroso I, O'rahilly S, Wareham NJ.** Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science* 2007; 12;315(5809):187; author reply 187. Comment on: *Science.* 2006; 14;312(5771):279-83.
- Lu X, Gruia-Gray J, Copeland NG, Gilbert DJ. et al.** The murine perilipin gene: the lipid droplet-associated perilipins derive from tissue-specific, mRNA splice variants and define a gene family of ancient origin. *Mamm Genome.* 2001; 12(9):741-9.
- Luan J, Browne PO, Harding AH, Halsall DJ, et al.** Evidence for gene-nutrient interaction at the PPARgamma locus. *Diabetes.* 2001; 50(3):686-9.
- Lunetta KL, Faraone SV, Biederman J, Laird NM.** Family-based tests of association and linkage that use unaffected sibs, covariates, and interaction. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:605–614.
- Lyon HN, Emilsson V, Hinney A, Heid IM, Lasky-Su J, Zhu X, Thorleifsson G et al.** The association of a SNP upstream of INSIG2 with body mass index is reproduced in several but not all cohorts. *PLoS Genet.* 2007; 27;3(4):e61.
- Ma X, Warram JH, Trischitta V, Doria A.** Genetic variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(9):4407-10.
- Madedo-Souza LI.** Variabilidade Molecular do Cromossomo Y em Remanescentes de Quilombos do Vale do Ribeira. Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre, Instituto do Biociências, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Universidade de São Paulo, 2003.
- Maeda A, Gohda T, Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y.** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism is associated with serum triglyceride levels and body mass index in Japanese type 2 diabetic patients. *J Clin Lab Anal.* 2004; 18:317–21.
- Mammes O, Aubert R, Betoulle D, Pean F, Herbeth B, Visvikis S, Siest G, Fumeron F.** LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur J Clin Invest.* 2001; 31(5):398-404.

- Mammes O, Betoulle D, Aubert R, et al.** Novel polymorphisms in the 5' region of the LEP gene: association with leptin levels and response to low-calorie diet in human obesity. *Diabetes*. 1998; 47:487–9.
- Mancini FP, Vaccaro O, L. Sabatino L, et al.** Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1466–1468.
- Manson JE.** Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995; 333: 677-85.
- Martin ER, Kaplan NL, Weir BS.** Tests of linkage and association in nuclear families. *Am J Hum Genet*. 1997; 61:439–448.
- Martin ER, Monks SA, Warren LL, Kaplan NL.** A test for linkage and association in general pedigrees: the pedigree disequilibrium test. *Am J Hum Genet*. 2000; 67:146–154.
- Martinez-Botas J, Anderson JB, Tessier D. et al.** Absence of perilipin results in leanness and reverses obesity in *Lepr*(db/db) mice. *Nat Genet*. 2000; 26(4):474-9.
- Martins PA., Sawaya AL.** 2006. Evidence for Impaired Insulin Production and Higher Sensitivity in Stunted Children Living in Slums. *British Journal of Nutrition*. 2006; 95: 996-1001.
- Masud S, Ye S; SAS Group.** Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*. 2003; 40(10):773-80.
- Matsuoka N, Ogawa Y, Hosoda K, et al.** Human leptin receptor gene in obese Japanese subjects: evidence against either obesity-causing mutations or association of sequence variants with obesity. *Diabetologia* 1997; 40:1204–10.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH.** A resistin gene polymorphism is associated with body mass index in women. *Hum Genet*. 2004; 115:208 –12.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH.** Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26:1179–85.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH.** Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(7):927-32.
- Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH.** Impact of variation in ADRB2, ADRB3, and GNB3 genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2006; 18(2):182-6
- Meirhaeghe A, Amouyel P.** Impact of genetic variation of PPARgamma in humans. *Mol Genet Metab*. 2004; 83(1-2):93-102. Review.
- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, et al.** A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet*. 1998; 7:435– 40.
- Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, et al.** Impact of the peroxisome proliferator activated receptor gamma2 Pro12Ala polymorphism on adiposity, lipids and non-insulin- dependent diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000a; 24:195–9.
- Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P.** Beta2- adrenoceptor gene polymorphism, body weight, and physical activity. *Lancet*. 1999; 353:896.
- Meirhaeghe A, Helbecque N, Cottel D, Amouyel P.** Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000b; 24:382–7.

- Meirhaeghe A, Luan J, Selberg-Franks P, et al.** The effect of the Gly16Arg polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene on plasma free fatty acid levels is modulated by physical activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:5881–7.
- Meirhaeghe A, Tanck MW, Fajas L, et al.** Study of a new PPARgamma2 promoter polymorphism and haplotype analysis in a French population. *Mol Genet Metab.* 2005; 85:140–8.
- Memisoglu A, Hankinson SE, Manson JE, et al.** Lack of association of the codon 12 polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene with breast cancer and body mass. *Pharmacogenetics* 2002; 12:597-603.
- Mendonça CP, Anjos LA.** Aspectos das Práticas Alimentares e da Atividade Física como Determinantes do Crescimento do Sobrepeso/Obesidade no Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2004; 20(3): 698-709.
- Miles PD, Barak Y, He W, Evans RM, Olefsky JM.** Improved insulin-sensitivity in mice heterozygous for PPAR-gamma deficiency. *J Clin Invest.* 2000; 105(3):287-92.
- Monks SA, Kaplan NL, Weir BS.** A comparative study of sibship tests of linkage and/or association. *Am J Hum Genet.* 1998 ;63(5):1507-16.
- Monks SA, Kaplan NL.** Removing the sampling restrictions from family-based tests of association for a quantitative-trait locus. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:576–592.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al.** Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387:903-8.
- Monteiro CA., Conde WL., Popkin BM.** Is Obesity Replacing or Adding to Undernutrition? Evidence from Different Social Classes in Brazil. *Public Health Nutrition.* 2002; 5 (1A): 105-112.
- Moore GB, Chapman H, Holder JC, Lister CA. et al.** Differential regulation of adipocytokine mRNAs by rosiglitazone in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 31;286(4):735-41.
- Moore GE, Shuldiner AR, Zmuda JM, Ferrell RE, McCole SD, Hagberg JM.** Obesity gene variant and elite endurance performance. *Metabolism.* 2001a Dec;50(12):1391-2.
- Mori H, Ikegami H, Kawaguchi Y, Seino S, et al.** The Pro12Ala substitution in PPARgamma is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* 2001; 50:891–894.
- Mori Y, Kim-Motoyama H, Ito Y, Katakura T, Yasuda K. et al.** The Gln27Glu beta2-adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 29;258(1):138-40.
- Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T, et al.** Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;251:195-198.
- Mori Y, Otabe S, Dina C, Yasuda K, Populaire C. et al.** Genome-wide search for type 2 diabetes in Japanese affected sib-pairs confirms susceptibility genes on 3q, 15q, and 20q and identifies two new candidate Loci on 7p and 11p. *Diabetes.* 2002; 51(4):1247-55.
- Mottagui-Tabar S, Ryden M, Lofgren P, et al.** Evidence for an important role of perilipin in the regulation of human adipocyte lipolysis. *Diabetologia.* 2003; 46:789 –97.

- Muller YL, Bogardus C, Beamer BA, Shuldiner AR, Baier LJ.** A functional variant in the peroxisome proliferator- activated receptor gamma2 promoter is associated with predictors of obesity and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes*. 2003; 52:1864 –71.
- Neel JV.** Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress” ? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353-62.
- Nicklas BJ, van Rossum EF, Berman DM, Ryan AS, Dennis KE, Shuldiner AR.** Genetic variation in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene (Pro12Ala) affects metabolic responses to weight loss and subsequent weight regain. *Diabetes*. 2001; 50:2172– 6.
- Nishiu J, Tanaka T, Nakamura Y.** Isolation and chromosomal mapping of the human homolog of perilipin (PLIN), a rat adipose tissue-specific gene, by differential display method. *Genomics*. 1998; 48(2):254-7.
- Oh EY, Min KM, Chung JH, Min YK, et al.** Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 in Korean diabetic and obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1801-1804.
- Oksanen L, Ohman M, Heiman M, Kainulainen K. et al.** Markers for the gene ob and serum leptin levels in human morbid obesity. *Hum Genet*. 1997; 99(5):559-64.
- Oliveira Jr NA, Stucchi D, Chagas MF, Brasileiro SS.** Comunidades Negras de Ivaporunduva, São Pedro, Sapatu, Nhunguara, André Lopes, Maria Rosa e Pilões in Andrade T, Pereira CAC, Andrade MRO (eds.) – Negros do Ribeira: reconhecimento étnico e conquista do território. ITESP: Páginas & Letras, Editora Gráfica, SP, 2000.
- Orio F Jr, Matarese G, Di Biase S, Palomba S. et al.** Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12):5887-92.
- Ostergard T, Ek J, Hamid Y, et al.** Influence of the PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms on insulin sensitivity and training effects in healthy offspring of type 2 diabetic subjects. *Horm Metab Res*. 2005; 37:99–105.
- Paracchini V, Pedotti P, Taioli E.** Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(2):101-14.
- Pereira AC, Floriano MS, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG, Krieger JE.** Beta2 adrenoceptor functional gene variants, obesity, and blood pressure level interactions in the general population. *Hypertension*. 2003; 42(4):685-92.
- Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC. et al.** The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005; 13(3):381-490
- Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional do Brasil. IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. <http://www.ibge.gov.br>.
- Pihlajamaki J, Miettinen R, Valve R, et al.** The Pro12A1a substitution in the peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 is associated with an insulin-sensitive phenotype in families with familial combined hyperlipidemia and in nondiabetic elderly subjects with dyslipidemia, *Atherosclerosis* 2000;151:567–574.
- Pihlajamaki J, Vanhala M, Vanhala P, Laakso M.** The Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene regulates weight from birth to adulthood. *Obes Res*. 2004; 12: 187–90.

- Pistilli EE, Gordish-Dressman H, Seip RL, Devaney JM, et al.** Resistin polymorphisms are associated with muscle, bone, and fat phenotypes in white men and women. *Obesity*. 2007;15(2):392-402.
- Pizzuti A, Argiolas A, Di Paola R, Baratta R, et al.** An ATG repeat in the 3'-untranslated region of the human resistin gene is associated with a decreased risk of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9):4403-6.
- Popkin BM.** The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. *Journal of Nutrition*. 2001; 131: 871S-873S.
- Popkin BM.** The Nutrition Transition in the Developing World. *Development Policy Review*. 2003; 21 (5-6): 581-597.
- Portolés O, Sorlí JV, Francés F, et al.** Genetic and Molecular Epidemiology Unit. Department of Preventive Medicine and Public Health. School of Medicine, University of Valencia, Avda. Blasco Ibañez 15, 46010 Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(8):605-12.
- Poulsen P, Andersen G, Fenger M, et al.** Impact of two common polymorphisms in the PPARgamma gene on glucose tolerance and plasma insulin proWles in monozygotic and dizygotic twins: thrifty genotype, thrifty phenotype, or both? *Diabetes* 2003; 52: 194–198.
- Qi L, Corella D, Sorli J, et al.** Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. *Clin Genet*. 2004a; 66:299–310.
- Qi L, Shen H, Larson I, Schaefer EJ, et al.** Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. *Obes Res*. 2004b; 12(11):1758-65.
- Qi L, Tai ES, Tan CE, Shen H, Chew SK, Greenberg AS, Corella D, Ordovas JM.** Intragenic linkage disequilibrium structure of the human perilipin gene (PLIN) and haplotype association with increased obesity risk in a multiethnic Asian population. *J Mol Med*. 2005; 83(6):448-56.
- Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI.** A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet*. 2001 ;108: 233–6.
- Rabinowitz D, Laird NM.** A unified approach to adjusting association tests for population admixture with arbitrary pedigree structure and arbitrary missing marker information. *Hum Hered*. 2000; 50:211–223.
- Rabinowitz D.** A transmission disequilibrium test for quantitative trait loci. *Hum Hered*. 1997; 47(6):342-50.
- Rajala MW, Lin Y, Ranalletta M, Yang XM. et al.** Cell type-specific expression and coregulation of murine resistin and resistin-like molecule-alpha in adipose tissue. *Mol Endocrinol*. 2002; 16(8): 1920-30.
- Rankinen T, Perusse L, Weisnagel SJ, Snyder EE, Chagnon YC, Bouchard C.** The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res*. 2002; 10(3):196-243. Review.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ. et al.** The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*. 2006; 14(4):529-644. Review.
- Ravussin E, Bouchard C.** Human genomics and obesity: finding appropriate drug targets. *Eur J Pharmacol*. 2000; 410(2-3):131-145. Review.
- Rea R, Donnelly R.** Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab*. 2004; 6(3):163-70. Review.

- Ridker PM, Cook NR, Cheng S, et al.** Alanine for proline substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma-2 (PPARG2) gene and the risk of incident myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:859-863.
- Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM.** Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 254:450-453.
- Ristow M, Muller-Wieland D, Pfeiffer A, et al.** Obesity associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *N Engl J Med.* 1998; 339(14):953-9.
- Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC.** The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet.* 2003; 63:109-16.
- Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C.** The Pro12Ala PPARgamma2 gene missense mutation is associated with obesity and insulin resistance in Swedish middle-aged men. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003; 19:159-63.
- Rosmond R, Chagnon YC, Holm G, Chagnon M, et al.** Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000a; 85(9):3126-31.
- Rosmond R, Ukkola O, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P.** Polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene (ADRB2) in relation to cardiovascular risk factors in men. *J Intern Med.* 2000b; 248:239-44.
- Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, et al.** Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 3558-62.
- Roszkopf D, Bornhorst A, Rimmbach C, Schwahn C, et al.** Comment on "A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity". *Science.* 2007 12; 315(5809):187; author reply 187. Comment on: *Science.* 2006; 14:312(5771):279-83.
- Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, et al.** Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes.* 2005; 29(10):1245-51.
- Sandouk T, Reda D, Hofmann C.** Antidiabetic agent pioglitazone enhances adipocyte differentiation of 3T3-F442A cells. *Am J Physiol.* 1993 Jun;264(6 Pt 1):C1600-8.
- Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, et al.** Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes.* 2001; 50(10):2199-202.
- Sawaya AL.** Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos Avançados.* 2006; 20 (58): 147-158.
- Sawaya AL, Roberts S** Stunting and the Future Risk of Obesity: principal physiological mechanisms. *Cad. Saúde Pública.* 2003; 19 (Supl. 1): S21-S28.
- Schaid DJ, Sommer SS.** Comparison of statistics for candidate-gene associate studies using genes and parents. *Am J Hum Genet* 1994; 55:402-409.
- Schaid DJ, Sommer SS.** Genotype relative risks: methods for design and analysis of candidate-gene association studies. *Am J Hum Genet* 1993; 53:1114-1125.
- Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr.** Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat Med.* 1996; 2(5):589-93.

- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG.** Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000; 404(6778):661-71. Review.
- Shintani M, Ikegami H, Yamato E, Kawaguchi Y, et al.** A novel microsatellite polymorphism in the human OB gene: a highly polymorphic marker for linkage analysis. *Diabetologia*. 1996; 39(11):1398-401.
- Shuldiner AR, Yang R, Gong DW.** Resistin, obesity and insulin resistance--the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*. 2001; 345(18):1345-6. Review.
- Silva HP.** 2001. Growth, development, nutrition and health in caboclo populations from the Brazilian Amazon. PhD, Ohio State University.
- Silva HP.** 2006. Sócio-ecologia da Saúde e Doença: os efeitos da invisibilidade nas populações caboclas da Amazônia. In: Adams, C., Murrieta R.S.S. & Neves, W. A., Sociedades Caboclas Amazônicas: modernidade e invisibilidade. São Paulo: Anablume. pp. 323-349.
- Silver K, Walston J, Chung WK, et al.** The Gln223Arg and Lys656Asn polymorphisms in the human leptin receptor do not associate with traits related to obesity. *Diabetes* 1997; 46:1898-900.
- Simon I, Vendrell J, Gutierrez C, et al.** Pro12Ala substitution in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is associated with increased leptin levels in women with type-2 diabetes mellitus. *Horm Res*. 2002; 58:143-149.
- Smith AJ, Cooper JA, Li LK, Humphries SE.** INSIG2 gene polymorphism is not associated with obesity in Caucasian, Afro-Caribbean and Indian subjects. *Int J Obes*. 2007; 31(11):1753-5.
- Smith SR, Bai F, Charbonneau C, et al.** A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance. *Diabetes* 2003; 52:1611-1618
- Sørensen TI.** The genetics of obesity. *Metabolism*. 1995; 44(9 Suppl 3):4-6. Review.
- Souza SC, de Vargas LM, Yamamoto MT, Lien P, Franciosa MD, Moss LG, Greenberg AS.** Overexpression of perilipin A and B blocks the ability of tumor necrosis factor alpha to increase lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem*. 1999; 81; 273(38):24665-9.
- Souza SC, Muliro KV, Liscum L, Lien P, et al.** Modulation of hormone-sensitive lipase and protein kinase A-mediated lipolysis by perilipin A in an adenoviral reconstituted system. *J Biol Chem*. 2002; 277(10):8267-72.
- Spiegelman BM, Flier JS.** Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001; 104(4):531-43. Review.
- Spiegelman BM.** PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes*. 1998 Apr;47(4):507-14. Review.
- Spielman RS, Ewens WJ.** A sibship test for linkage in the presence of association: the sib transmission/disequilibrium test. *Am J Hum Genet*. 1998; 62:450-458.
- Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ.** Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Am J Hum Genet*. 1993; 52(3):506-516.
- Stefan M., Nicholls R.D.** What have rare genetic syndromes taught us about the pathophysiology of the common forms of obesity? *Curr. Diab. Rep*. 2004; 4:143-150.

- Stefan N, Vozarova B, Del Parigi A, et al.** The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26:1629–32.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, et al.** The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001b. Jan 18;409(6818):307-12.
- Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al.** A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001a; 98(2):502-6.
- Strosberg A.D., Issad T.** The involvement of leptin in humans revealed by mutations in leptin and leptin receptor genes. *Trends Pharmacol. Sci.* 1999; 20:227–230.
- Stunkard A Harris J, Pedersen N, McClearn.** The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483-87.
- Stunkard AJ, Sorensen T, Hanis C.** An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193-98.
- Swarbrick MM, Chapman CM, McQuillan BM, et al.** A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur. J. Endocrinol.* 2001; 144:277-282.
- Sztalryd C, Xu G, Dorward H, Tansey JT, Contreras JA, et al.** Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation. *J Cell Biol.* 2003 Jun 23;161(6):1093-103. Erratum in: *J Cell Biol.* 2003 Jul 21;162(2):353.
- Tai ES, Corella D, Deurenberg-Yap M, Adiconis X, Chew SK, Tan CE, Ordovas JM.** Differential effects of the C1431T and Pro12Ala PPARgamma gene variants on plasma lipids and diabetes risk in an Asian population. *J Lipid Res.* 2004; 45(4):674-85.
- Takaishi, K.; Duplomb, L.; Wang, M.-Y.; Li, J.; Unger, R. H.** Hepatic insig-1 or -2 overexpression reduces lipogenesis in obese Zucker diabetic fatty rats and in fasted/refed normal rats. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2004; 101: 7106-7111.
- Tansey JT, Huml AM, Vogt R, Davis KE, Jones JM, Fraser KA, Brasaemle DL, Kimmel AR, Londos C.** Functional studies on native and mutated forms of perilipins. A role in protein kinase A-mediated lipolysis of triacylglycerols. *J Biol Chem.* 2003; 278(10):8401-6.
- Tansey JT, Sztalryd C, Gruia-Gray J, et al.** Perilipin ablation results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis, enhanced leptin production, and resistance to diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(11):6494-9.
- Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L.** Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005; 15(4):195-200.
- Thamer C, Haap M, Volk A, et al.** Evidence for greater oxidative substrate Xexibility in male carriers of the Pro12Ala polymorphism in PPARgamma2. *Horm Metab Res.* 2002; 34:132-136.
- Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C.** Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:675–9.
- Uauy R, Albala C, Kain J.** Obesity trends in Latin America: transiting from under- to overweight. *Journal of Nutrition.* 2001; 131: 893S-899S.
- Ukkola O, Kesäniemi YA, Tremblay A, Bouchard C.** Two variants in the resistin gene and the response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr.* 2004; 58(4):654-9.

- Ukkola O, Rankinen T, Weisnagel SJ, Sun G, et al.** Interactions among the alpha2-, beta2-, and beta3-adrenergic receptor genes and obesity-related phenotypes in the Quebec Family Study. *Metabolism*. 2000a; 49(8):1063-70.
- Ukkola O, Tremblay A, Bouchard C.** Beta-2 adrenergic receptor variants are associated with subcutaneous fat accumulation in response to long-term overfeeding. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25(11):1604-8.
- Ukkola O, Tremblay A, Després JP, Chagnon YC, Campfield LA, Bouchard C.** Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding. *J Intern Med*. 2000b; 248(5):435-9.
- Ukkola O.** Resistin - a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander? *Eur J Endocrinol*. 2002; 147(5):571-4. Review.
- Vaccaro O, Mancini FP, Ruffa G, Sabatino L, Colantuoni V, Riccardi G.** Pro12Ala mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 (PPARgamma2) and severe obesity: a case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000; 24:1195-9.
- Vaccaro O, Mancini FP, Ruffa G, Sabatino L, et al.** Fasting plasma free fatty acid concentrations and Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma2 gene in healthy individuals. *Clin Endocrinol* 2002; 57:481-486.
- Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, Froguel P.** A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet*. 1998; 20:113- 4.
- Valve R, Sivenius K, Miettinen R, et al.** Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptorgamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 ;84:3708 -12.
- van Rossum CT, Hoebee B, Seidell JC, et al.** Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: 517-28.
- Vicente JP.** Prevalência de toxocaríase em crianças e adolescentes residentes em comunidades de remanescentes de quilombos em São Paulo. Dissertação apresentada para obtenção do Título de Mestre, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Universidade de São Paulo, 2002.
- Vicente JP.** Prevalência da desnutrição em crianças e adolescentes em comunidades de remanescentes de quilombos no Sudeste do Estado de São Paulo. Tese apresentada para obtenção do Título de Doutor, Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Universidade de São Paulo, 2004.
- Vidal-Puig A, Jimenez-Linan M, Lowell BB, et al.** Regulation of PPAR gamma gene expression by nutrition and obesity in rodents. *J Clin Invest*. 1996; 97(11):2553-6.
- Wang H, Chu WS, Hemphill C, Elbein SC.** Human resistin gene: molecular scanning and evaluation of association with insulin sensitivity and type 2 diabetes in Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6):2520-4.
- Wang Y, Sullivan S, Trujillo M, Lee MJ, et al.** Perilipin expression in human adipose tissues: effects of severe obesity, gender, and depot. *Obes Res*. 2003; 11(8):930-6.
- Wauters M, Mertens I, Chagnon M, et al.** Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25:714 -20.
- Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, et al.** Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem*. 2001; 276(28):25651-3.

WHO – World Health Organization – <http://www.who.int>.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3 – 5 June 1997. World Health Organization: Geneva, 1998.

Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82:1466-7.

Xu B, Goulding EH, Zang K, Cepoi D, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci.* 2003; 6(7):736-42.

Yabe D, Komuro R, Liang G, et al. Liver-specific mRNA for Insig-2 down-regulated by insulin: implications for fatty acid synthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2003 100: 3155-3160.

Yabe, D.; Brown, M. S.; Goldstein, J. L. Insig-2, a second endoplasmic reticulum protein that binds SCAP and blocks export of sterol regulatory element-binding proteins. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2002; 99: 12753-12758.

Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Ichikawa F, et al. Polymorphism in the 5'-leader cistron of the beta2-adrenergic receptor gene associated with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1754 –7.

Yamamoto Y, Hirose H, Miyashita K, et al. PPAR(gamma)2 gene Pro12Ala polymorphism may influence serum level of an adipocyte-derived protein, adiponectin, in the Japanese population. *Metabolism.* 2002; 51:1407-1409.

Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, et al. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 241(2):270-4.

Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998; 20(2):111-2.

Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4434-9.

Youn BS, Yu KY, Park HJ, Lee NS, Min SS, et al. Plasma resistin concentrations measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a newly developed monoclonal antibody are elevated in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jan;89(1):150-6.

Zacharova J, Chiasson JL, Laakso M. Leptin receptor gene variation predicts weight change in subjects with impaired glucose tolerance. *Obes Res.* 2005; 13(3):501-6.

Zhang HH, Souza SC, Muliro KV, Kraemer FB, Obin MS, Greenberg AS. Lipase-selective functional domains of perilipin A differentially regulate constitutive and protein kinase A-stimulated lipolysis. *J Biol Chem.* 2003; 278(51):51535-42.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505):425-32. Erratum in: *Nature* 1995; 374(6521):479.

Zhu Y, Qi C, Korenberg JR, Chen XN, Noya D, et al. Structural organization of mouse peroxisome proliferator-activated receptor gamma (mPPAR gamma) gene: alternative promoter use and different splicing yield two mPPAR gamma isoforms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92(17):7921-5.

Zietz B, Barth N, Spiegel D, Schmitz G, Scholmerich J, SchaZer A. Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferatoractivated receptor-gamma2 (PPAR δ 2) is associated with higher levels of total cholesterol and LDL-cholesterol in male Caucasian type 2 diabetes patients. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2002; 110:60–66.

Anexo I

Cópia do termo de consentimento autorizando a coleta de sangue para uso em pesquisa genética.

**LABORATÓRIO DE GENÉTICA HUMANA
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Eu, _____
RG nº _____, abaixo assinado(a), concordo com a
coleta de meu sangue, pela equipe do Laboratório de Genética Humana do
Depto. de Biologia (IB-USP), para o uso em pesquisa que visa identificar genes
causadores de doenças e estudar a variabilidade genética das populações.
Concordo também que os resultados dessas pesquisas sejam divulgados em
publicações científicas.

- () Desejo conhecer os resultados do estudo de doenças genéticas
realizado em meu sangue
- () Não desejo conhecer os resultados do estudo de doenças genéticas
realizado em meu sangue.

São Paulo, _____ de _____ de 200__

Paciente

Rua do Matão 277 - sala 349 - Edifício André Dreyfus - Cidade Universitária - Fone: 3091-7478

Endereço Postal: Laboratório de Genética Humana, Depto. Biologia - IB-USP
Caixa Postal 11461
05422-970 - São Paulo, SP

Anexo II

Cópia do parecer emitido pelo Comitê de Ética do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, que aprovou o projeto de pesquisa “Variabilidade molecular em populações brasileiras: um estudo do gene da síndrome do cromossomo X Frágil”.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone : (55) (11) 38130900 - telefax : (55) (11) 3818-7438
e-mail: icbsedir@icb.usp.br

São Paulo, 14 de fevereiro de 2001.

PARECER 111 /CEP

Prezada Professora,

Atendendo sua solicitação a *Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do ICB*, em sua décima nona reunião, analisou o projeto de sua responsabilidade intitulado: **"VARIABILIDADE MOLECULAR NAS POPULAÇÕES BRASILEIRAS: UM ESTUDO DO CROMOSSOMO X FRÁGIL"**.

Informo que, após análise e discussão, o referido projeto foi **aprovado por esta Comissão a qual sugere que V.Sa. faça algumas modificações no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido conforme documento anexo.**

Atenciosamente,

Prof. Dr. GERHARD MALNIC
Vice-Presidente da Comissão de Ética
em Pesquisas com Seres Humanos - ICB /USP
Em exercício

Ilma. Sra.
Profa. Dra. REGINA CÉLIA MINGRONI NETTO
Departamento de Biologia – IB USP

Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas / USP Aprovada
pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, em 10 de fevereiro de 1998.

Anexo III

Cópia do parecer emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Seres Humanos (CEP) do Instituto de Biociências da USP, que aprovou o projeto de pesquisa a que se refere o presente trabalho.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

OF.CEP/IB/033/2004

São Paulo, 08 de julho de 2004.

Prezada Senhora

De ordem da Sra. Coordenadora, Profª. Dra. Maria Rita dos Santos e Passos Bueno, dirijo-me a V. Sa. para informar que o Comitê de Ética em Pesquisa deste Instituto, em reunião realizada no dia 06 de julho de 2004, **APROVOU** o Projeto de Pesquisa "Fatores genéticos associados ao Índice de Massa Corpórea em populações afro-brasileiras" (Protocolo nº 012/2004), de sua responsabilidade e sob a orientação da Profª. Dra. Regina Ceia Mingroni Netto).

Oportunamente será encaminhado, a V. Sa., cópia do Parecer deste Comitê.

Lembramos que deverão ser apresentados relatórios anual e final.

Atenciosamente.

Reynado César Marson

Secretário do Comitê de Ética em Pesquisa – Seres Humanos
IBUSP

CC. Profª. Dra. Regina Ceia Mingroni Netto

Ilma. Sra.

CLAUDIA BLANES ANGELI

Departamento de Biologia do IBUSP.

Rua do Matão - Travessa 14 nº 321 - CEP 05508-900 - Cidade Universitária
São Paulo - Brasil - <http://www.ib.usp.br>

Anexo IV

Questionário aplicado a cada indivíduo na segunda etapa da coleta de dados.

Questionário de Pesquisa

I. IDENTIFICAÇÃO:

Código do Participante:

1.1 Nome:

1.2. Data de Nascimento:

1.3. Data da Entrevista:

II. DADOS DEMOGRÁFICOS:

2.1 Sexo:

1- masculino
2- feminino

2.2 Estado Civil:

1- solteiro(a)	3- separado
2- casado(a)	4- viúvo

III. FATORES COMPORTAMENTAIS:

ATIVIDADE FÍSICA:

Leia as opções abaixo para o entrevistado Marque somente uma opção

3.1. Qual o grau de atividade física que você exerce durante suas atividades diárias:

1.) Você tem que estar sentado para exercer suas atividades?

Você não caminha muito enquanto trabalha?

Exemplos: relojoeiro, radialista, costureira, trabalhador de escritório, salgadeira

2.) Você caminha bastante enquanto trabalha, mas não tem que levar nem carregar coisas pesadas?

Exemplos: empregado do comércio, trabalho em indústria ou em escritório, professor, laboratório

3.) Você caminha e move muitas coisas ou sobe e desce escada ou ladeira?

Exemplos: carpinteiro, trabalhador de agricultura, mecânica, ou indústria pesada

4.) Sua atividade requer grande esforço físico, como por exemplo mover ou levantar coisas pesadas ou cortar, sacudir objetos pesados?

Exemplo: construção civil, trabalho agrícola pesado ou indústria

3.2. Quantos dias da semana você pratica alguma atividade física? dias

3.3 Quanto tempo duram esses episódios de atividade física? minutos

TABAGISMO:

3.4. Você já fumou cigarros? 1- sim e ainda fumo (continuar entrevista)
2- sim, no passado, mas não atualmente vá para questão 3.6

3.5. Em média, quantos cigarros você fuma atualmente? por dia
 por semana

3.6. Quantos anos você tinha quando começou a fumar regularmente? anos

3.7. Quantos anos você tinha quando parou de fumar? anos

CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA:

3.8. Durante os últimos 12 meses com que frequência média você tem ingerido bebida alcoólica?

IV. SOMENTE PARA MULHERES:

4.1. Quantos anos você tinha quando teve sua primeira menstruação? anos

4.2. Você ainda está tendo menstruação?

1- Sim, como de costume
2- Sim, mas com irregularidades
3- Não

4.3. Quantos anos você tinha quando sua menstruação desapareceu completamente? anos

4.4. Você está tomando pílula ou injeção anticoncepcional?

1- Sim
2- Não

V. DOENÇAS EXISTENTES:

Alguma vez um médico ou outro profissional de saúde já lhe disse que você tem:

				1- Sim 2- Não 3- Não sei
5.1. Pressão Alta?		Idade de diagnóstico:		anos
5.2. Diabetes?				anos
5.3. Colesterol alto?				anos
5.4. Angina?				anos
5.5. Infarto do coração?				anos
5.6. Derrame?				anos
5.7. Insuficiência cardíaca?				anos
5.8. Cálculo Renal?				anos
5.9. Perda de função renal?				anos
5.10. Doença no Rim?				anos
5.11. Câncer?		Tipo?		anos
5.12. Diálise?				anos
5.13. Depressão?				anos
5.14. Varizes?				anos
5.15. Insuficiência arterial?				anos
5.16. Doença do Pulmão?				anos

Você está atualmente tomando remédio para tratar alguma destas doenças?

6.1.Qual a sua raça:

1. Branco	4. Índio
2. Mulato (ou pardo)	5. Oriental
3. Negro	6. Outros mestiços

6.2.Qual a sua raça (pelo entrevistador):

1. Branco	4. Índio
2. Mulato (ou pardo)	5. Oriental
3. Negro	6. Outros mestiços

Questionário de Pesquisa

Código do Participante:

Dados de Exame Físico:

Pressão Arterial 1 medida:

PAS

PAD

Pressão Arterial 2 medida:

PAS

PAD

Pressão Arterial 3 medida:

PAS

PAD

Peso (em gramas):

Altura (em cm):

Circunferência Abdominal (em cm):

Quadril (em cm):

Perímetro Braquial (em cm)

Prega Cutânea (em mm) - TRICEPS

Prega Cutânea (em mm) - ESCAPULA

Glicose

Paciente em jejum?

Hemoglobina

Coletado plasma?

1- Sim

2- Não

Coletado soro?

1- Sim

2- Não

Coletada urina?

1- Sim

2- Não

Anexo V

Questionários específicos para cada sexo, aplicados para obtenção das informações genealógicas dos indivíduos na primeira etapa da coleta de dados.

FICHA INDIVIDUAL FEMININA

Data da entrevista:.....

- I. Nome
- II. Registro:.....
- III. Nome da Comunidade:
- IV. Local de Nascimento:.....
- V. Data de nascimento:

		Local e data de nasc.	Onde mora
Nome do pai			
Nome da mãe			
Avô paterno			
Avó paterna			
Avô materno			
Avó materna			
Irmãos			

- Estado Civil:.....
- Nome do esposo atual:.....
- Número de filhos:.....
- Casamentos anteriores (nome) :
- Número de filhos:.....
- Escolaridade:
- Local de estudo:
- Religião: atual:.....
- Nascida:.....
- Ocupação Atual:.....
- Anterior:.....
- Horas de trabalho diário:.....
- Renda:.....
- Produção Irregular Caça:.....
- Pesca:.....
- Coleta:.....

VI. Exames complementares:

Grupos sanguíneos:

Glicemia: g/dl

Hemoglobina : mg/dl

Pressão arterial:

VII. Antropometria

Altura:

Peso:

Perímetro Braquial:

Prega Cutânea:

VIII. Epidemiologia

1. Histórico de Doenças:
.....
.....
2. Tratamento:
.....
.....
3. Histórico da Moléstia Atual:.....
.....
.....
4. Doenças na última semana:
.....
.....
5. Tratamento:.....
.....
6. Vacinas recebidas na infância?
7. Vacinas recebidas de adulto:
8. Saúde oral
 Já foi ao dentista?..... Local de tratamento:.....
 Cáries.....
 Infecções:
 Já perdeu quantos dentes?.....
 Escova os dentes?..... Frequência:.....
 Usa fio dental?..... Frequência:.....
9. Hábitos
 Fuma? Frequência:.....
 Bebe? Frequência:.....

IX. Alimentação

- Última refeição:.....
- Número de refeições diárias:.....
- Café da manhã:.....
- Almoço:.....
- Café da Tarde:
- Jantar:.....

X. História Reprodutiva:

Quantos filhos já teve?
Abortos..... Nascidos Vivos.....Nascidos Mortos.....
Quantos filhos ainda vivem?
Com que idade teve o primeiro filho?.....
Com que idade teve o último filho?.....
Com que idade teve a primeira menstruação?.....
Ainda menstrua?..... Idade da Menopausa.....
Alguma vez tomou anticoncepcional?.....
Qual é ou teria sido seu número ideal de filhos?.....

XI. Entrevista

Qual a história da sua família?
.....
.....
.....
Voce se considera quilombola?
.....
Você acha que o reconhecimento da sua comunidade como remanescente de quilombo
lhe trará benefícios?
.....
..
.....
..
.....
..
Qual a sua opinião sobre as áreas de conservação no Vale?
.....
..
.....
..
.....
.
.....
.
Qual seria a melhor maneira do governo ajudar a sua família e sua comunidade?.
.....
..
.....
..
.....
.
.....
.
Você gostaria que seus filhos e filhas ficassem na sua comunidade ou fossem morar
na cidade?
.....
..
.....
..
.....
.
Quais cidades você já foi no Vale e fora do Vale?
.....
.
.....
.
.....

FICHA INDIVIDUAL MASCULINA

Data da entrevista:.....

REGISTRO:_____

I. Nome

II. Nome da Comunidade:

III. Local de Nascimento:.....

IV. Data de nascimento:

[illegible]

Estado Civil:.....

Nome da esposa atual:.....

Número de filhos:.....

Casamentos anteriores (nome) :

Número de filhos:.....

Escolaridade:

Local de estudo:

Religião: atual:.....

Nascido:.....

Ocupação Atual:.....

Anterior:.....

Horas de trabalho diário:.....

Renda:..... Origem:

Produção Irregular *Caça:*.....

Pesca:.....

Coleta:.....

VI. Exames complementares:

Grupos sangüíneos:

Glicemia: g/dl

Hemoglobina : mg/dl

Pressão arterial:

VII. Antropometria

Altura:

Peso:

Perímetro Braquial:

Prega Cutânea:

VIII. Epidemiologia

1. Histórico de Doenças:
.....
.....
2. Tratamento:
.....
.....
3. Histórico da Moléstia Atual:.....
.....
.....
4. Doenças na última semana:
.....
.....
5. Tratamento:.....
.....
6. Vacinas recebidas na infância?
7. Vacinas recebidas de adulto:
8. Saúde oral
 Já foi ao dentista?..... Local de tratamento:.....
 Cáries.....
 Infecções:
 Já perdeu quantos dentes?.....
 Escova os dentes?..... Frequência:.....
 Usa fio dental?..... Frequência:.....
9. Hábitos
 Fuma? Frequência:.....
 Bebe? Frequência.....

IX. Alimentação

- Última refeição:.....
- Número de refeições diárias:.....
- Café da manhã:.....
- Almoço:.....
- Café da Tarde:
- Jantar:.....

X. Entrevista

Qual a história da sua família?

.....
.....

Voce se considera quilombola?

Você acha que o reconhecimento da sua comunidade como remanescente de quilombo
lhe trará benefícios?

.....
..

.....
..

.....
..

Qual a sua opinião sobre as áreas de conservação no Vale?

.....
..

.....
..

.....
.

.....
.

Qual seria a melhor maneira do governo ajudar a sua família e sua comunidade?.

.....
..

.....
..

.....
.

Você gostaria que seus filhos e filhas ficassem na sua comunidade ou fossem morar
na cidade?

.....
..

.....
..

.....
.

Quais cidades você já foi no Vale e fora do Vale?

.....
.

.....
.

.....
.

.....
.