UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE SAÚDE PÚBLICA

**Polimorfismos de nucleotídeo único associados à
adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico em
indivíduos adultos participantes do estudo de base
populacional (ISA-Capital)**

Tatiane Mieke de Meneses Fujii

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Nutrição
em Saúde Pública para obtenção do título
de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Nutrição em
Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo
Rogero

São Paulo
2018

**Polimorfismos de nucleotídeo único associados à
adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico em
indivíduos adultos participantes do estudo de base
populacional (ISA-Capital)**

Tatiane Mieko de Meneses Fujii

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Nutrição
em Saúde Pública para obtenção do título
de Doutora em Ciências.

Área de Concentração: Nutrição em
Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo
Rogerio

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Dedicatória

Dedico esse trabalho aos participantes do ISA-Capital e a todos os alunos, técnicos e professores que contribuíram nesse projeto. Dedico ainda à minha família, sobretudo à minha querida e amada avó Geralda, que ficaria muito feliz com mais essa conquista, pois mais longe já estivemos um dia!

Agradecimentos

A *DEUS*, o autor da vida que nos amou de forma legítima e verdadeira. ELE que já me conhecia muito antes de minha formação intra-uterina e já tinha desenhado esse dia! Grata sou!

Aos meus pais, *Aleuda* e *Mário* que sempre me apoiaram e foram instrumentos do Senhor para fortalecer meus sonhos, sendo essenciais para minha vida e minha trajetória acadêmica.

Aos meus amores caninos *Kate*, *Molly* (*in memorian*), *Cookie* e *Alecrim* por alegrarem meus dias com suas companhias.

À minha querida avó *Geralda* (*in memorian*) que sempre me encorajou a fazer o bem e seguir com dedicação a jornada aqui proposta.

Aos meus tios e primos, sobretudo aos tios *Alexandre* e *Vitória* e ao primo e também afilhado *Fellipe*, pela amizade, pelas risadas e pelo amor.

Ao meu orientador prof *Marcelo Rogero*, por compartilhar conosco seus conhecimentos de forma humilde e respeitosa. Ainda o agradeço pela amizade, compreensão e parceria desde 2009.

À querida *Marina Norde*, por tanta paciência em me ajudar com as análises estatísticas, mesmo à distância.

À família *GENUIM* que sempre colaborou e acrescentou em minha vida acadêmica e pessoal.

À FAPESP pelo financiamento desse estudo.

Aos professores que fizeram parte da banca de qualificação e da banca de defesa pelo aceite e contribuições com nosso projeto.

À *Cidinha* e à *Alessandra*, secretárias da pós-graduação, que sempre nos socorrem e sempre são tão amáveis.

Às minhas amigas do coração, *Monica Y*, *Renata J*, *Andressa D*, *Aderuza H*, *Cinthia M*, *Jacqueline S*, *Maria do Carmo L*, *Daniela V* por simplesmente me amarem (sentimento que é totalmente recíproco).

À Cintia Vilhena, que com sua liderança, respeito e confiança, possibilitou conciliar trabalho com o doutorado.

À família Centro de Genomas, especialmente ao Grupo de Inteligência Genética (GIG), que nos últimos quatro anos, tornou-se extensão da minha vida pessoal, muito além da profissional.

À minha psicóloga Dani Azzi pela paciência em me ouvir e me ajudar a tornar a etapa final dessa caminhada mais leve.

Aos meus irmãos e irmãs em Cristo da Igreja Avivamento Bíblico de Vila Arapuá que sempre me fortaleceram em oração.

Às pessoas que encontrei ao longo desse tempo e que contribuíram de alguma forma, para meu amadurecimento profissional, acadêmico, espiritual e/ou pessoal. Muito obrigada!

Poema ao meu Doutorado

*Querido Doutorado, nosso relacionamento está chegando ao fim.
Queria poder dizer que estou triste,
mas hoje meu choro se converteu em alívio e sensação de dever quase cumprido.
E que missão comprida foi essa meu amigo Doutorado!
Se as pessoas soubessem quantas negações de ficarmos juntos por esse tempo tivemos.
E quantos “nãos” tivemos que suportar...
talvez não desmereceriam o dr ou dra na frente de um nome qualquer.
Pois é, foram quase 4 anos de muitas lutas, mas tivemos inúmeras conquistas.
Foram aulas, aprendizados, amizades, congressos, cálculos estatísticos, discussões de resultados e submissão 5 vezes do mesmo artigo.
Ah, querido Doutorado! Prometo não sentir falta das noites de insônia que tive pensando em você!
Prometo lembrar com carinho de você quando me questionarem como foi sua passagem pela minha vida.
Sei que o fim será inevitável e eu te agradeço por isso meu querido e amado Doutorado!*

Autoria: Tatiane Fujii (12/08/2018).

“Tudo o que for verdadeiro, tudo o que for nobre, tudo o que for correto, tudo o que for puro, tudo o que for amável, tudo o que for de boa fama, se houver algo de excelente ou digno de louvor, pensem nessas coisas”.

Filipenses 4:8

FUJII, TMM. Polimorfismos de nucleotídeo único associados à adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico em indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital). [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2018

Resumo

Introdução: no contexto das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), vários estudos associam a presença de determinados polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) ao risco de desfechos metabólicos, como a obesidade e a dislipidemia. **Objetivo:** avaliar a presença de SNP associados à adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico sobre o índice de massa corporal (IMC), o consumo alimentar, o perfil lipídico e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios em indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital). **Métodos:** 244 indivíduos adultos de ambos os gêneros (idade entre 20-59 anos) participaram do estudo, no qual foram realizadas as avaliações antropométricas e do consumo alimentar por meio do questionário de 24 horas (R24h) e a coleta de sangue para avaliação da concentração de biomarcadores inflamatórios. O índice de qualidade da dieta revisado (IQDR) foi utilizado no estudo. Foi realizada a genotipagem de oito genes e 13 SNP (*FTO* rs9939609, rs8050136, rs9930506; *LDLR* rs688, rs5925; *APOB* rs693, rs1367117, *APOA5* rs662799; *LIPC* rs2070895, rs1800588; *FADS1* rs174546; *MYRF* rs174537 e *ELOVL2* rs953413) pelo sistema *TaqMan Open Array*. A partir dos resultados da genotipagem, foi elaborado um escore de risco genético (ERG). **Resultados:** foi verificada associação negativa entre o consumo de vegetais totais ($P=0,004$) e vegetais verdes-escuros e alaranjados e leguminosas ($P=0,002$) e leite e derivados ($P=0,009$) com o IMC. O consumo de cereais totais ($P=0,029$) e de carboidratos totais ($P=0,011$) mostrou interação negativa para o ERG, enquanto o consumo de carnes, ovos e leguminosas teve interação positiva ($P=0,028$) ao influenciar o IMC. As concentrações plasmáticas de HDL-c tiveram associação negativa ($P=0,026$) com o IQDR e associação positiva ($P=0,007$) com o componente Gord_AA (valor energético proveniente da gordura sólida, álcool e açúcar de adição). Foi encontrada interação significativa entre o consumo de óleos (lipídios insaturados) ($P=0,019$) e de Gord_AA ($P<0,001$). Concentrações plasmáticas de HDL-c e de LDL-c são significativamente menores nos portadores do alelo variante T para os SNP que correspondem às atividades das enzimas dessaturases (*FADS1* e *MYRF*). As concentrações do ácido oleico foram maiores nos indivíduos com genótipo CT/TT no gene da *FADS1* e AG/GG no gene da *ELOVL2* em relação aos genótipos selvagens. Apenas os portadores do alelo T tanto em *FADS1* quanto em *MYRF* tiveram concentrações de ácido linoleico e linolênico superiores em

relação aos genótipos selvagens. Por outro lado, as concentrações de ácido araquidônico, de ácido docosapentaenoico (DPA), de ácidos graxos saturados e de poli-insaturados totais foram menores nos indivíduos carreadores dos alelos variantes para os três polimorfismos avaliados. O conteúdo de ácido eicosapentaenoico (EPA) foi menor nos carreadores do alelo T dos genes *FADS1* e *MYRF*, enquanto o conteúdo de ácido esteárico foi menor apenas nos carreadores do alelo G do gene *ELOVL2*, sendo que nestes indivíduos as concentrações plasmáticas do conteúdo total de ácidos monoinsaturados foram significativamente maiores quando comparados ao genótipo selvagem (AA). Observou-se também que a atividade estimada da enzima estearoil CoA dessaturase (SDC₁₈) é maior nos genótipos CT/TT da *FADS1* e da *ELOVL2*. Contudo, a estimativa da atividade da enzima delta-5 dessaturase (D5D) foi estatisticamente menor na presença do alelo polimórfico para os três SNP estudados (*FADS1* CT/TT; *MYRF* GT/TT; *ELOVL2* AG/GG). Apenas para os carreadores do alelo T da *FADS1* (CT/TT), a estimativa da atividade da enzima delta-6 dessaturase (D6D) foi estatisticamente menor em relação ao genótipo selvagem CC. **Conclusões:** a presença dos SNP estudados na população de São Paulo mostraram associações em relação ao aumento do risco para adiposidade corporal e dislipidemias, podendo também apresentar associações com a qualidade da dieta dos participantes. Nesse sentido, a aplicação do IQDR junto com o ERG pode ser uma ferramenta útil na identificação de associações entre gene-nutriente e o impacto nas doenças metabólicas.

Descritores: Obesidade; Metabolismo Lipídico; Doenças Cardiovasculares; Polimorfismos de Nucleotídeo Único; Nutrigenética.

Abstract

Introduction: excess weight and changes in lipid profile may be associated with environmental factors, such as diet quality, and non-modifiable factors, such as genetic inheritance. In the context of chronic noncommunicable diseases (NCDs), several studies associate the presence of certain single nucleotide polymorphisms (SNP) to the risk of metabolic outcomes, such as obesity and dyslipidemia. **Objective:** to evaluate the presence of SNP associated with body fat and lipid metabolism on body mass index (BMI), dietary intake, lipid profile and plasma concentration of inflammatory biomarkers in adult individuals participating in the population-based study (ISA-Capital). **Methods:** 244 adult subjects of both genders (ages 20-59 years) participated in the study, in which the anthropometric traits were evaluated, and food consumption evaluations were performed using the 24-hour questionnaire (R24h) and blood collection for evaluation of concentration of inflammatory biomarkers. The Brazilian healthy eating index revised (BHEIR) was used in the study. Genotyping of eight genes and 13 SNP (*FTO* rs9939609, rs8050136, rs9930506; *LDLR* rs688, rs5925; *APOB* rs693, rs1367117, *APOA5* rs662799; *LIPC* rs2070895, rs1800588; *FADS1* rs174546; *MYRF* rs174537 and *ELOVL2* rs953413) were performed by the *TaqMan Open Array* system. From the results of the genotyping, a genetic risk score (GRS) was elaborated. **Results:** there was a negative association between the consumption of total vegetables ($p = 0.004$) and dark green and orange vegetables and legumes ($p = 0.002$), milk and dairy ($p = 0.009$) with BMI. Total cereal consumption ($p = 0.029$) and total carbohydrates ($p = 0.011$) showed negative interaction for GRS (categories 3 to 5), while meat, egg and legume consumption had a positive interaction ($p = 0.028$) influence BMI. Of the BHEIR components, plasma HDL-c concentrations were negatively associated ($p = 0.026$) with the BHEIR and positive association ($p = 0.007$) with the SoFAAS component (energy value from solid fat, alcohol and addition sugar). Significant interaction was observed between the consumption of oils (unsaturated lipids) ($p = 0.019$) and SoFAAS ($p < 0.001$). About the enzymes associated with biosynthesis of omega 3 and polyunsaturated fatty acids 6, plasma HDL-c and LDL-c plasma concentrations are significantly lower in carriers of the T variant allele for SNP that correspond to the activities of desaturases (*FADS1* and *MYRF*). Oleic acid concentrations were statistically higher in individuals with CT / TT genotypes in the *FADS1* and AG / GG gene in the *ELOVL2* gene in relation to wild genotypes. In addition, only the T allele carriers in both *FADS1* and *MYRF* had higher concentrations of linoleic and linolenic acid than wild genotypes. The concentrations of arachidonic acid, docosapentaenoic acid (DPA), saturated fatty acids and total polyunsaturated fatty acids were lower in the carriers of the variant alleles for the three evaluated polymorphisms. The eicosapentaenoic acid (EPA) content was lower in the T allele carriers of the *FADS1* and *MYRF* genes, while the stearic acid content was lower only in the G allele carriers of the *ELOVL2* gene, where in these individuals the plasma concentrations of the total content of monounsaturated acids were

significantly higher when compared to the wild-type (AA) genotype. It was also observed that the estimated activity of the stearoyl CoA desaturase enzyme (SDC₁₈) is higher in the CT / TT genotypes of *FADS1* and *ELOVL2*. However, the estimate of the activity of the enzyme delta-5 desaturase (D5D) was statistically lower in the presence of the polymorphic allele for the three SNP studied (*FADS1* CT/TT; *MYRF* GT / TT; *ELOVL2* AG / GG). Only for the *FADS1* (CT / TT) allele carriers, the estimate of the activity of the enzyme delta-6 desaturase (D6D) was statistically lower than the wild-type CC genotype. **Conclusions:** the presence of SNP studied in the population of São Paulo showed associations in relation to the increased risk for body fatness and dyslipidemia and may also present associations with the quality of the participants' diet. In this sense, the application of BHEIR together with GRS may be a useful tool in the identification of gene-nutrient associations and the impact on metabolic diseases.

Key-words: Obesity; Lipid Metabolism; Cardiovascular diseases; Single Nucleotide Polymorphisms; Nutrigenetic.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital)	21
1.2 Estado Nutricional da População Brasileira	22
1.3 Doenças Crônicas NãoTransmissíveis (DCNT) e Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP)	24
1.4 DNCT e Genômica Nutricional	29
1.5 Efeitos dos SNP no <i>FTO</i> e a Adiposidade Corporal	31
1.6 Efeitos dos SNP associados ao Metabolismo Lipídico	37
2. JUSTIFICATIVA	44
3. HIPÓTESE DO ESTUDO	45
4. OBJETIVOS	46
4.1 Objetivo Geral	46
4.2 Objetivos Específicos	46
5. MÉTODOS	47
5.1 Avaliação antropométrica	48
5.2 Análise da dieta	49
5.3 Coleta e processamento das amostras de material biológico	50
5.4 Análise de biomarcadores	50
5.5 Análise do perfil de ácidos graxos do plasma	51
5.6 Genotipagem	53
5.7 Análise Estatística	55
5.8 Aspectos Éticos da Pesquisa	56
6. RESULTADOS	57
6.1 Características dos participantes do estudo	57
6.2 Associação entre o IQDR e o ERG com o IMC e a adiposidade corporal	60
6.3 Associação entre o IQDR e o perfil lipídico no plasma e o <i>odds ratio</i> para dislipidemias	64
6.4 Associação entre o perfil de lipídios e de ácidos graxos do plasma, escore de inflamação e os genótipos das enzimas envolvidas na biossíntese dos AGPI	68

7. DISCUSSÃO	75
7.1 Associação entre o IQDR e o ERG com o IMC e a adiposidade corporal	75
7.2 Associação entre o IQDR e o perfil lipídico no plasma e o <i>odds ratio</i> para dislipidemias	80
7.3 Associação entre o perfil de lipídios e de ácidos graxos do plasma, escore de inflamação e os genótipos das enzimas envolvidas na biossíntese dos AGPI	82
8. CONSLUSÕES	85
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	87
ANEXO 1	109
CURRÍCULO LATTES	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. O código genético humano	26
Figura 2. Efeitos da presença de SNP em diferentes genótipos	27
Figura 3. Exemplo de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)	28
Figura 4. Conceito de Genômica Nutricional	30

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Descrição do perfil de ácidos graxos plasmáticos avaliados no estudo	52
Quadro 2. Relação dos polimorfismos que foram estudados no presente projeto	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da população do estudo	58
Tabela 2. Frequência genotípica da população	59
Tabela 3. Associação entre IQDR e seus componentes com o IMC	61
Tabela 4. Associação entre escore de risco genético (ERG) e o IMC	62
Tabela 5. Interação entre o IQDR e seus componentes com o ERG influenciando o IMC	63
Tabela 6. Associação do IQDR e seus componentes com o perfil lipídico plasmático	65
Tabela 7. <i>Odds ratio</i> para dislipidemias segundo as categorias ERG estratificadas pela ingestão em percentil do IQDR e seus componentes	66
Tabela 8. Perfil de ácidos graxos plasmáticos dos participantes do estudo	68
Tabela 9. Comparação das características dos indivíduos segundo os genótipos da <i>FADS1</i> , da <i>MYRF</i> e da <i>ELOVL2</i>	71
Tabela 10. Comparação das concentrações plasmáticas do perfil de ácidos graxos segundo os genótipos da <i>FADS1</i> , da <i>MYRF</i> e da <i>ELOVL2</i>	72
Tabela 11. Comparações da estimativa da atividade das enzimas e da biossíntese dos ômegas 3 e 6 segundo os genótipos da <i>FADS1</i> , da <i>MYRF</i> e da <i>ELOVL2</i>	74

ABREVIATURAS E SIGLAS UTILIZADAS

AA	Ácido aracdônico
AG	Ácidos graxos
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AGCL	Ácidos graxos de cadeia longa
AGMI	Ácidos graxos mono-insaturados
AGPI	Ácidos graxos poli-insaturados
AGS	Ácidos saturados
ALA	Ácido alfa linolênico
AMPM	<i>Automated Multiple Pass Method</i>
Apo A1	Apolipoproteína A1
Apo A5	Apolipoproteína A5
Apo B	Apolipoproteína B
Apo C3	Apolipoproteína C3
Apo E	Apolipoproteína E
BPRHS	<i>Boston Puerto Rican Health</i>
CLHNS	<i>Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey</i>
D5D	Enzima delta-5-dessaturase
D6D	Enzima delta-6-dessaturase
DCNT	Doenças crônicas não-transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DHA	Ácido docosahexaenoico
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DPA	Ácido docosapentaenoico
DRI	Recomendações Diárias de Ingestão
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
EER	Necessidade energética estimada
ELOVL	Enzimas elongases
EPA	Ácido eicosapentaenoico
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
ERG	Escore de Risco Genético

FADS	Enzimas dessaturases
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FT	<i>Fused toes</i>
FTO	<i>Fat Mass and Obesity Association</i>
GEA	<i>Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican Study</i>
GLP1	Peptídio 1 semelhante ao glucagon
GOLDN	<i>Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network</i>
Gord_AA	Calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição
GWAS	<i>Genome Wide Association Studies</i>
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
HGNC	<i>HUGO Gene Nomenclature Committee</i>
HOMA-IR	<i>Homeostatic Model Assessment</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IQD	Índice de Qualidade da Dieta
IQDR	Índice de Qualidade da Dieta Revisado
IL1- β	Interleucina 1- β
IL6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal
ISA	Inquérito de Saúde de São Paulo
IPAQ	<i>International Physical Activity Questionnaire</i>
LA	Ácido linoleico
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
LDLR	Receptor de LDL
LIPC	Lipase hepática
MDC	<i>Malmö Diet and Cancer</i>
MYRF	<i>Myelin Regulatory Factor</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NDSR	<i>National Nutrient Database Standard Reference</i>

NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NUGENOB	<i>Nutrient-Gene Interaction in Human Obesity</i>
ODDS RATIO	Razão de chances
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
PCSK9	Pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 9
PCR	Proteína C reativa
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PGH	Projeto Genoma Humano
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PREDIMED	<i>Prevención con Dieta Mediterránea</i>
PYY	Peptídeo YY
R24h	Recordatório de 24 horas
RNA	Ácido ribonucleico
SDC	Enzima esteroil CoA dessaturase
SNP	Polimorfismos de Nucleotídeo Único
TAG	Triacilgliceróis
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos
VCT	Valor calórico total
VIGITEL	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO	<i>World Health Organization</i>

APRESENTAÇÃO

O presente estudo utilizou dados do Inquérito de Saúde realizado na cidade de São Paulo (ISA-Capital) entre 2008-2011 e foi orientado pelo professor Dr. Marcelo Macedo Rogero.

A elaboração dessa tese foi baseada nas diretrizes aprovadas pela Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo publicada em 20/03/2018, e com as recomendações do Guia de Apresentação de Teses desta instituição (CUENCA *et al.*, 2017). A estrutura do presente trabalho compõe: 1) Introdução; 2) Justificativa; 3) Hipótese; 4) Objetivos; 5) Métodos; 6) Resultados; 7) Discussão; 8) Conclusões; 9) Referências Bibliográficas; 10) Anexo.

A partir dos resultados oriundos dessa tese, foram elaborados dois artigos originais, os quais já foram submetidos a revistas internacionais e um último artigo será finalizado e posteriormente submetido em fevereiro de 2019.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital)

O estudo designado Inquérito de Saúde de São Paulo (ISA-Capital) foi criado a partir da parceria entre a Secretaria Municipal da Saúde e o Centro de Apoio à Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), com o apoio da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). Trata-se de um estudo de base populacional e de corte transversal realizado por meio de visitas domiciliares para avaliar as condições de vida, a situação de saúde e a utilização dos serviços de saúde (CESAR *et al.*, 2005).

A cidade de São Paulo foi escolhida para a realização do estudo baseada na sua importância epidemiológica e socioeconômica, além da acessibilidade às universidades públicas, como a FSP/USP. Segundo resultados oriundos do último censo demográfico, a população do estado de São Paulo é estimada em mais de 45 milhões de indivíduos, sendo que, destes, mais de 12 milhões vivem no município paulistano, o qual apresenta índice de desenvolvimento humano (IDH) referente à uma análise comparativa entre diferentes cidades para classificá-las segundo o desenvolvimento de 0,805, sendo atendido por 678 estabelecimentos ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (IBGE, 2018).

A primeira edição do estudo foi realizada entre 2001 e 2002, na qual 6.819 pessoas da região Sudoeste da Grande São Paulo (incluindo o bairro do Butantã, na capital) bem como dos municípios de Botucatu e Campinas, foram entrevistadas (FRANCISCO *et al.*, 2011). Em 2003, foi realizada a primeira versão do estudo, a qual se limitou apenas a cidade de São Paulo e teve a participação de 3.357 indivíduos. Em 2008, foi realizada outra edição, a qual teve a participação de 3.271 voluntários (CESAR *et al.*, 2005). Desde 2014, uma nova versão do projeto — ISA-Capital 2014 — está em andamento e possui características similares às versões anteriores; no entanto, além do apoio do FINEP, os pesquisadores conseguiram apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

O ISA-Capital foi categorizado em quatro eixos temáticos: (i) condições de vida (abrangendo lista de bens materiais), condições de habitação,

naturalidade, faixa etária, gênero, nível de escolaridade e inserção na força de trabalho; (ii) estilo de vida (contemplando quatro subáreas – qualidade da dieta, atividade física, tabagismo, alcoolismo); (iii) estado de saúde, incluindo morbidade referida, obesidade, transtorno mental comum e autoavaliação de saúde; e (iv) utilização dos serviços de saúde, contendo informações sobre o uso dos serviços de saúde, bem como uso de medicamentos (CESAR *et al.*, 2005).

No tocante ao estado de saúde, de acordo com o Boletim ISA-Capital 2008, publicado pela Secretaria Municipal da Saúde (2010), 47,5% da população estudada já apresentava excesso de peso, sendo que 13,2% foram caracterizados como obesos. Nesse contexto, o boletim supracitado afirmou ser recomendável o monitoramento do estado nutricional dos indivíduos, a fim de facilitar o subsídio de políticas públicas que visem a redução do excesso de peso.

1.2 Estado Nutricional da População Brasileira

A avaliação do estado nutricional de determinada comunidade tem como objetivo primário estimar a magnitude e a distribuição dos principais problemas nutricionais, bem como identificar fatores que possam interferir na realidade apresentada e, sobretudo, visa sugerir medidas capazes de melhorar a saúde da população de estudo (SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE, 2010).

Em concordância com os resultados obtidos a partir do estudo ISA-Capital 2008, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) realizada pelo IBGE (2010) mostrou que, entre os adultos brasileiros com mais de 20 anos, 48% das mulheres estavam com excesso de peso, contra 50,1% dos homens.

Resultados mais recentes de outra pesquisa nacional, denominada Vigitel (Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico), revelaram aumento significativo da prevalência de excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e de obesidade ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) entre brasileiros adultos (≥ 19 anos de idade), de ambos os gêneros, durante os períodos de 2006 a 2013 e de 2014 a 2017 – que foi de 50,8% (destes, 17,5%

classificados como obesos) e de 54,0% (destes, 18,9% classificados como obesos), respectivamente (BRASIL, 2014; BRASIL, 2018). No caso de São Paulo, o excesso de peso atinge 54,8%, enquanto 18,5% dos adultos já são obesos (BRASIL, 2018).

Mudanças no estilo de vida, incluindo padrão alimentar da população, estão associadas aos processos de globalização e urbanização que se intensificaram nas últimas décadas (COITINHO *et al.*, 2002; WHO, 2003). A alimentação é considerada um fator relevante para a redução do risco de DCNT e para a promoção da saúde. Desse modo, a investigação do padrão alimentar de uma população pode auxiliar na identificação de diferentes fatores de risco associados ao perfil de morbimortalidade (MALTA *et al.*, 2009; BERENSON, 2012).

No tocante à alimentação, constata-se que sociedades modernas convergem para um padrão alimentar denominado por “dieta ocidental”. Esta dieta caracteriza-se pela ingestão de alimentos com elevada densidade energética, o que é parcialmente resultante do alto conteúdo de carboidratos refinados, de açúcares de adição e de lipídios desses alimentos – o que contribui para o desenvolvimento de obesidade (POPKIN *et al.*, 2013). Assim, para se conhecer o consumo alimentar dos indivíduos, a utilização do índice de qualidade da dieta (IQD), proposta (em 1995) por Kennedy, representa ferramenta útil, uma vez que permite a avaliação dietética dos nutrientes de acordo com a distribuição por grupos alimentares. Para o IQD, considera-se a análise do consumo de cereais, pães, tubérculos e raízes; hortaliças; frutas; leite e derivados; carnes, ovos e leguminosas, bem como o consumo de lipídios totais, ácidos graxos saturados, colesterol, sódio e variedade de alimentos ingeridos no período de três dias. Em caso de monotonia alimentar, isto é, quando há pouca variedade de alimentos no padrão alimentar, considera-se insatisfatório – representado pelo score próximo a zero (KENNEDY, 1995).

Fisberg *et al.* (2006), ao realizarem a análise do IQD dos participantes do ISA 2003, mostraram que, na amostra de adultos com mais de 20 anos de idade, apenas 5% apresentaram qualidade da dieta considerada boa. Em contrapartida, 74% precisavam melhorar a qualidade da dieta e 21% apresentaram dieta insatisfatória. De forma semelhante, os resultados da POF

(2008-2009) mostraram que a prevalência de inadequação do consumo de açúcar livre, de ácidos graxos saturados e de fibras alimentares foi acima de 67%; ou seja, apenas 1/3 da população apresentou consumo adequado às recomendações diárias de ingestão (DRI).

A adoção de práticas alimentares saudáveis como fator de redução do risco de desenvolvimento de DCNT foi alvo de um estudo longitudinal, denominado EPIC-Potsdam Study (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*). Após oito anos de seguimento, os pesquisadores verificaram, em 23.531 participantes, que o risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares ou para desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) teve correlação negativa entre aqueles que tinham alto consumo de pães integrais e de hortaliças e baixo consumo de carne vermelha e manteiga (VON RUESTEN *et al.*, 2013).

Dietas hipercalóricas, sobretudo ricas em ácidos graxos saturados e açúcar de adição, podem favorecer o aumento da adiposidade corporal (HARIRI e THIBAUT, 2010). Enquanto a dieta hiperlipídica é capaz de induzir o excesso de peso, seguido por outros distúrbios metabólicos, favorecendo o quadro de intolerância à glicose, resistência periférica à ação da insulina e dislipidemias (JÉQUIER, 2002; MACHADO *et al.*, 2010), a ingestão de açúcar livre – representada, por exemplo, pelo consumo de refrigerantes e sucos artificiais, como demonstrado na pesquisa nacional de saúde (PNS /2013) –, também contribui para o aumento da prevalência mundial de DCNT (GAO *et al.*, 2002; WHO, 2014; CLARO *et al.*, 2015).

1.3 Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) e Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP)

O estilo de vida da população, com destaque para o padrão alimentar atual, está associado à prevalência das DCNT, como a obesidade, o DM2, as doenças cardiovasculares (DCV), além da asma, da osteoartrite e até de certos tipos de câncer (SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007; CDC, 2010). No Brasil, estima-se que as DCNT representem 73% das causas de mortes (WHO, 2017). Dentre as DCNT, as DCV se destacam e apresentam prevalência de

mortalidade de 31%, portanto, o cenário atual ainda apresenta grandes desafios (SCHMIDT *et al.*, 2011; WHO, 2014). Em nível nacional, foi proposto “O plano de ações e estratégias para o enfrentamento das DCNT (2011-2022)”, que está apoiado sobre quatro pilares importantes de controle: tabagismo, uso nocivo do álcool, inatividade física e alimentação. Similarmente, a Organização Mundial da Saúde (2013-2020) propôs estratégias para o controle e a prevenção das DCNT, com enfoque nos quatro fatores do plano supracitado (WHO, 2014).

Além dos fatores modificáveis mencionados, a herança genética do indivíduo pode influenciar o risco de manifestação de doenças, como as doenças metabólicas, podendo contribuir com 25 a 70% do risco de o evento ocorrer (BECKER *et al.*, 2011).

No tocante à variabilidade genética, esta compreende, pelo menos, 0,5% da diferença verificada na sequência do DNA entre seres humanos. Quando a variação genética apresenta prevalência superior 1% na população de estudo, denomina-se polimorfismo genético, sendo que, deste, 90% podem ser polimorfismos de nucleotídeo único – ou simplesmente SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*). Quando esta troca ocorre em um éxon (região codificadora), a proteína traduzida pode ou não apresentar alteração em sua estrutura e/ou função, uma vez que o código genético humano é ambíguo ou degenerado (um mesmo aminoácido pode ser codificado por diferentes códons) – assim como mostra a **figura 1**.

Figura 1. O código genético humano

		Segunda base					
		U	C	A	G		
Primeira base	U	UUU } Fenil-alanina UUC } UUA } Leucina UUG }	UCU } Serina UCC } UCA } UCG }	UAU } Tirosina UAC } UAA } Stop UAG } códon	UGU } Cisteína UGC } UGA } Stop UGG } códon Triptofano	U C A G	Terceira base
	C	CUU } Leucina CUC } CUA } CUG }	CCU } Prolina CCC } CCA } CCG }	CAU } Histidina CAC } CAA } Glutamina CAG }	CGU } Arginina CGC } CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Isoleucina AUC } AUA } Metionina AUG }	ACU } Treonina ACC } ACA } ACG }	AAU } Aspara-gina AAC } AAA } Lisina AAG }	AGU } Serina AGC } AGA } Arginina AGG }	U C A G	
	G	GUU } Valina GUC } GUA } GUG }	GCU } Alanina GCC } GCA } GCG }	GAU } Ácido aspártico GAC } GAA } Ácido glutâmico GAG }	GGU } Glicina GGC } GGA } GGG }	U C A G	

Adaptado de Alberts et al. (2014).

Por outro lado, quando a troca de nucleotídeo não altera o aminoácido modificado, o SNP é conhecido como sinônimo ou silencioso, pois não promoverá alterações estruturais na proteína traduzida (exemplo: UC**U** → UC**C**; ambos codificam o aminoácido serina). Caso a variação altere o aminoácido codificado e dê origem a um códon que resulte na tradução de um aminoácido diferente, o SNP é conhecido como não-sinônimo ou *missense* (exemplo: UUA → UU**C**, o primeiro codifica uma leucina e o segundo, uma fenilalanina). Caso a troca de nucleotídeo resulte em um códon de terminação da tradução (*stop* códon) prematuro, dará origem a um SNP *nonsense* (exemplo: UGG → U**G**A, em que o primeiro codifica um triptofano e o segundo é um códon de terminação) (BROOKES, 1999; KARKI *et al.*, 2015; COMINETTI *et al.*, 2017). A **figura 2** exemplifica os efeitos das trocas dos nucleotídeos como citados anteriormente.

Figura 2. Efeitos da presença de SNP em diferentes genótipos. O indivíduo 1 apresenta um genótipo esperado para a população; já os demais apresentam variações em regiões específicas do gene que podem ou não modificar o aminoácido e, portanto, a síntese proteica.

Abreviações: FEN = fenilalanina; LEU= leucina; MET = metionina; SER = serina; TRI = triptofano; STOP= códon de parada.

Desse modo, constata-se que os SNP podem ser funcionais e não funcionais, sendo que alterações funcionais são capazes de modificar a sequência genotípica e resultar em modificações significativas na cadeia polipeptídica, ao passo que as alterações não funcionais, mesmo com troca de nucleotídeo, não alteram a sequência dos aminoácidos e, portanto, não influenciam a síntese proteica (NIH, 2018). A **figura 3** compara o genótipo de um indivíduo com e sem polimorfismo de um determinado gene e seus respectivos efeitos na síntese da proteína-alvo.

Figura 3. Exemplo de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP). Indivíduos com genótipos selvagens (A) e outro que apresenta um SNP resultante da troca de uma base (A>G), resultando na alteração da proteína sintetizada (B).

Adaptado de CAMP e TRUJILLO, 2014.

O estudo da presença de SNP pode ser eficaz em prever a suscetibilidade genética para o desenvolvimento de doenças poligênicas, como as DCNT. Nesse sentido, no *INTERHEART Genetics Study*, os pesquisadores mostraram que, na amostra multiétnica, incluindo 8.795 indivíduos de origens europeia, sul-asiática, iraniana e nepalesa, dos 103 genes avaliados, 13 genes apresentaram associação de risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, sendo que, dos 1.536 SNP avaliados, uma variante (rs693), presente no gene que codifica a apolipoproteína B (Apo B), apresentou associação com o aumento da concentração plasmática da Apo B, ao passo que o dois SNP em Apo E (rs7412 e rs429358) e duas variantes do receptor de LDL (*LDLR* rs1433099 e rs6511720) contribuíram significativamente para aumento das concentrações plasmáticas de colesterol. Além disso, a razão

APOB/APOA1 também mostrou associação positiva com o risco cardiovascular (ANAND *et al.*, 2009).

Ainda, segundo o estudo INTERHEART, fatores modificáveis, como o tabagismo, a obesidade abdominal e a dieta ocidental, apresentaram associação significativa com a incidência do infarto agudo do miocárdio (IAM); no entanto, os autores propõem que, na presença de tais fatores, a herança genética pode influenciar no risco cardiovascular (YUSUF *et al.*, 2004).

1.4 DCNT e Genômica Nutricional

O Projeto Genoma Humano (PGH), idealizado na década de 1980 e finalizado em 2003, foi fundamental para os estudos da interação entre gene e meio ambiente (LANDER *et al.*, 2001). Os seres humanos possuem 3,2 bilhões de pares de bases e cerca de 30 mil genes, sendo que, desses, quatro mil genes já foram identificados e associados com doenças humanas, incluindo as monogênicas e as poligênicas (KELLIS *et al.*, 2014).

Como mencionado, embora os indivíduos sejam, pelo menos, 99,5% geneticamente semelhantes, a presença de variantes genéticas pode resultar em diferentes respostas individuais diante de fatores ambientais, como a própria alimentação. A presença de certos SNP tem sido associada com alterações na composição corporal e no comportamento alimentar, além de alterações no metabolismo lipídico. No entanto, as características fenotípicas podem ser influenciadas não somente pelo padrão de herança genética, como também por mecanismos epigenéticos, os quais são influenciados por fatores externos, como a alimentação (FRAYLING *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2012; GAO *et al.*, 2013; DEBUSK *et al.*, 2005).

O conhecimento das variações genéticas e sua relação com a nutrição é estudado pela Genômica Nutricional, termo citado pela primeira vez na literatura por DellaPena, em 1999. Essa ciência engloba o estudo da nutrigenômica, da nutrigenética e da epigenômica nutricional (CAMP e TRUJILLO, 2014). A nutrigenômica estuda como nutrientes e compostos bioativos dos alimentos modulam a expressão gênica, enquanto a nutrigenética visa identificar o efeito da presença de determinadas variações genéticas na

resposta metabólica esperada à ingestão de determinado nutriente ou de determinado padrão alimentar (KAPUT *et al.*, 2007). A epigenômica nutricional abrange conceitos da epigenética, processo responsável pela regulação do silenciamento ou da ativação de genes, pelas modificações das histonas e pela participação de RNA de interferência, como os micro-RNA, controlando, assim, a expressão gênica. Os nutrientes envolvidos na metilação do DNA, por exemplo, compreendem aqueles que participam do ciclo do metabolismo do carbono, dentre os quais estão o folato, a colina e as vitaminas B6 e B12 (CAMP e TRUJILLO, 2014). A **figura 4** resume o conceito de Genômica Nutricional.

Figura 4. Conceito de Genômica Nutricional, que integra as ciências da Nutrigenética, da Nutrigenômica e da Epigenômica Nutricional.

Adaptado de CAMP e TRUJILLO, 2014.

Dessa forma, estudos de associação ampla do genoma, denominados *Genome Wide Association Studies* (GWAS), são considerados estratégias importantes para o mapeamento de genes associados a determinados fenótipos (SIMOPOULOS, 2010). São estudos observacionais, nos quais os participantes são distribuídos em dois grupos, caso e controle, ou seja, aqueles que apresentam ou não as variantes genéticas associadas a determinadas condições, respectivamente. Em um GWAS, realizado em 2010, por Speliotes et al., por exemplo, que contou com a participação de 249.796 indivíduos, os pesquisadores identificaram 18 novos *loci* associados com índice de massa corporal, dentre eles, o maior destaque foi dado ao gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity Association*).

1.5 Efeito dos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP) no *FTO* e a Adiposidade Corporal

Originalmente, o gene *FTO* foi descrito pela primeira vez em experimentos com camundongos e recebeu o nome de *Ft* (*fused toes*), porque os animais nasciam com os dedos unidos. Os pesquisadores identificaram que mutações nesse gene, localizado no cromossomo 8 dos camundongos, estavam associadas aos mecanismos de apoptose e hiperplasia do timo, sugerindo que animais heterozigotos apresentavam diferenças morfológicas em relação aos animais sem mutação, ao passo que embriões homozigotos (*Ft/Ft*) apresentavam grave má formação que os levavam à morte (VAN DER HOEVEN et al., 1994). Posteriormente, Peters et al. (1999) investigaram outros genes que poderiam estar envolvidos com repercussões semelhantes àquelas verificadas do *Ft*. Eles clonaram o *Ft* e identificaram um novo gene que sofre deleção quando ocorre uma mutação no *Ft*. A análise de cDNA mostrou que na região ORF (*Open Reading Frame*) do gene *Ft*, uma sequência inteira de 250 Kb é deletada, o que implicaria na codificação de 502 aminoácidos. À essa descoberta e devido à sua extensão genômica, os pesquisadores o chamaram de *Fatso* (*Fto*), cujas funções estavam mais envolvidas com desenvolvimento de membros, desenvolvimento craniofacial, controle de assimetria, uma vez que diferiam em relação ao tamanho dos ossos, e da morte celular

programada. Evidências científicas já identificaram mais de 20 genes associados à adiposidade, entre eles o *FTO* (HERRERA *et al.*, 2010; FRAYLING *et al.*, 2007).

Embora, nos modelos animais, não fossem observados fenótipos de obesidade, cabe ressaltar que a mutação presente no gene *Ft* nos camundongos está associada com a deleção de seis genes, entre eles o próprio *Fto*, três membros da família Iroquois (*lrx3*, *lrx5* e *lrx6*), *Fts* e *Ftm* (conhecido como *Rpgrip1l*). De forma interessante, manifestações fenotípicas similares aos animais com a mutação em *Ft* foram encontradas em humanos, apresentando pequenas duplicações no cromossomo 16, incluindo a região que hoje se sabe pertencer ao gene *FTO* (STRATAKIS *et al.*, 2000).

Em 2009, Boissel *et al.* publicaram relato de nove casos de mutações com perda de função não sinônima no gene *FTO* de indivíduos palestinos consanguíneos. A mutação se refere à troca de uma arginina por uma glutamina na região 316 (R316Q), resultando em doença autossômica recessiva nos familiares afetados. A síndrome inclui retardo de crescimento pós-natal, dimorfismo de cabeça e face, retardo psicomotor grave e, em alguns pacientes, foram relatados má formação cerebral, problemas cardíacos, anormalidades genitais e na fenda palatina, sendo que tais características são similares às aquelas documentadas por Peters *et al.* (1999) no modelo experimental estudado.

Estudos iniciais observaram aumento da expressão gênica de *FTO* no cérebro e no hipotálamo de humanos e em modelos animais (*Fto*), sugerindo que esse gene possui papel-chave na regulação do balanço energético, sendo influenciado pelo estado nutricional (PETERS *et al.*, 1999; FRAYLING *et al.*, 2007). Em roedores, além do cérebro, o gene *Fto* também é expresso nos tecidos muscular, hepático e adiposo (GERKEN *et al.*, 2007). Já nos humanos, a expressão desse gene ocorre em todos os tecidos, com destaque para a expressão gênica no núcleo arqueado do hipotálamo (KARRA *et al.*, 2013). Em períodos de jejum, camundongos apresentam redução significativa dos níveis de RNAm de *Fto* no hipotálamo em comparação aos animais alimentados, sugerindo aumento de expressão do gene do *Fto* no estado de privação

alimentar e redução de expressão no estado alimentado (STRATIGOPOULOS *et al.*, 2008).

Em humanos, o *FTO* está localizado no cromossomo 16q12.2, possui 9 exons e 8 introns, com 2.348 SNP já identificados, sendo que, destes, 92 são mais estudados. Desse total, 26 SNP estão associados ao aumento do índice de massa corporal (IMC), com destaque para o rs9939609 e o rs9930506 (TEWS *et al.*, 2010; NCBI-GENE, 2015a). Cabe destacar que o *FTO* foi o primeiro gene identificado que contribui com várias formas de obesidade em humanos (LOOS e BOUCHARD, 2008), sendo que, após a descoberta da associação entre a obesidade e as variações em *loci* no cromossomo 16, foi que o HGNC (*HUGO Gene Nomenclature Committee*) alterou o nome do gene *Fatso* para *FTO* (*Fat mass and Obesity Association*) (FREDRIKSSON *et al.*, 2008).

Na população norte-americana (HARDY *et al.*, 2014) e na europeia (LEAR *et al.*, 2011), as frequências do alelo de risco A do *FTO* (rs9939609) são de 40% e de 39%, respectivamente, enquanto que, na população brasileira, trabalhos mostram que a frequência do genótipo de predisposição à obesidade (presença do alelo A) pode ser superior a 40% (RAMOS *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2013; CURTI *et al.*, 2013).

Estudos de intervenção demonstram relação gene-nutriente, na qual a presença do alelo variante A no gene do *FTO* (rs9939609) apresenta associação com a composição de macronutrientes da dieta (CORELLA *et al.*, 2011; STEEMBERGO *et al.*, 2013). Em estudo multicêntrico, denominado NUGENOB (*Nutrient-Gene Interaction in Human Obesity*), com 771 homens e mulheres obesos (entre 20 e 50 anos), com valor médio de IMC de 35 kg/m², que teve a participação de oito centros clínicos europeus, os voluntários foram distribuídos em dois grupos, de acordo com a composição de macronutrientes da dieta em relação ao valor calórico total: (i) 20-25% lipídios, 15% de proteínas e 60-65% carboidratos; e (ii) 40-45% lipídios, 15% de proteínas e 40-45% carboidratos, durante 10 semanas. Os pesquisadores mostraram que, em relação ao genótipo TT, os indivíduos carreadores do alelo A (*FTO* rs9939609) consumiram maior quantidade de lipídios e menor de carboidratos, apresentaram delta do gasto energético basal menor ($P=0,005$), porém índices

HOMA-IR e HOMA- β maiores ($P < 0,05$), sugerindo a influência na sensibilidade à ação da insulina (GRAU *et al.*, 2009)

Frayling *et al.* (2007) realizaram estudo de GWAS avaliando SNP com predisposição para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 na população do Reino Unido e identificaram que o polimorfismo no gene *FTO* (rs9939609) apresentava forte associação com o aumento do IMC. Nos 13 estudos de coorte analisados, os quais contemplaram 38.759 indivíduos, com idade entre 7 e 74 anos, verificou-se que 16% dos participantes eram homozigotos para o alelo de risco em *FTO* (A) e apresentavam 3 kg de peso corporal a mais quando comparados aos indivíduos carreadores do genótipo ancestral ou selvagem (TT). Aliado a esses fatos, os pesquisadores observaram *odds ratio* para obesidade de 1,67.

Em outro GWAS, Scuteri *et al.* (2007) realizaram estudo com 3.467 indivíduos (africanos-americanos, europeus-americanos e espanhóis-americanos), com idade entre 14 e 102 anos, analisando mais de 362 mil SNP em 74 genes associados com adiposidade corporal. Observou-se que os indivíduos com o genótipo AA para o SNP do *FTO* (rs9930506) tiveram aumento significativo de peso corporal ($p = 0,001$), da circunferência da cintura ($p = 0,0005$) e do IMC ($p = 0,001$), independentemente da etnia. Em crianças e adolescentes, os efeitos da presença do SNP em *FTO* (rs9939609) apresentam características similares aos resultados observados em adultos, com destaque para a preferência pelo consumo de alimentos com maior densidade calórica entre os homozigotos (AA) (CECIL *et al.*, 2008; QUAN *et al.*, 2015; QI *et al.*, 2015). Hinney *et al.* (2007) também confirmaram que, dos 15 SNP associados à obesidade, 6 se referiam a variantes do *FTO* (rs1121980; rs9939973; rs7193144; rs9940128; rs8050136; rs9936609).

Uma das hipóteses propostas para associar a presença do SNP no gene do *FTO* com adiposidade corporal se refere ao consumo alimentar, especialmente ao conteúdo de ácidos graxos saturados da dieta (SONESTEDT *et al.*, 2009; CORELLA *et al.*, 2011; PHILLIPS *et al.*, 2012; CASAS-AGUSTENCH *et al.*, 2014).

Em trabalho de corte transversal, baseado na análise genotípica (*FTO* rs9939609) de 4.839 participantes suecos do estudo MDC (*Malmö Diet and*

Cancer – estudo de coorte com $n = 28.449$ indivíduos) e na associação com o consumo de macronutrientes, ingestão de fibras alimentares, tipo de atividade física de lazer e medidas antropométricas, foram observados que, entre os indivíduos com alta ingestão de lipídios totais (média de 47% do valor calórico total) e carreadores do alelo de risco A, o *odds ratio* foi de 2,47 para chance de obesidade em relação aos carreadores de TT. Já entre aqueles com ingestão reduzida de carboidratos (média de 38% do valor calórico total), mas homozigotos (AA), o *odds ratio* foi de 3,11 para chance de obesidade, enquanto a ingestão de proteínas (16% do valor calórico total) não teve diferença entre os grupos estudados (SONESTEDT *et al.*, 2009).

Corella *et al.* (2011) também investigaram a associação de variantes presentes no gene *FTO* (rs9939609 e rs1121980), antropometria, consumo alimentar e nível de atividade física em duas populações distintas: (i) indivíduos adultos (idade média de 48 anos) com ancestralidade europeia ($n=1069$), participantes do estudo GOLDN (*Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network*); e (ii) indivíduos porto-riquenhos ($n= 1094$, com idade média de 57 anos), participantes do estudo BPRHS (*Boston Puerto Rican Health*), os quais foram genotipados apenas para o rs1121980. Os pesquisadores encontraram interação significativa entre o consumo de ácidos graxos saturados, presença dos alelos de risco em homozigose (AA) e aumento do IMC nas duas populações, sem observarem efeitos no consumo de carboidratos ou no nível de atividade física, indicando resultados consistentes, no que concerne à interação gene-nutriente, e confirmando observações anteriores do mesmo grupo de pesquisa, de que o conteúdo de lipídios saturados da dieta interage com a presença do SNP em *FTO* e, desse modo, favorece o aumento do IMC (CORELLA *et al.*, 2011).

O consumo alimentar alterado em indivíduos polimórficos para o gene *FTO* impulsionam a realização de estudos que visam elucidar o mecanismo de atuação desse gene. Para tanto, Heni *et al.* (2013) realizaram um estudo com 24 participantes, os quais foram genotipados para o *FTO* (rs8050136) e submetidos a teste oral de tolerância à glicose em dois dias distintos. As coletas de sangue foram realizadas em jejum (tempo 0) e depois da ingestão de 75g de uma solução de glicose ou de água, nos tempos de 30 e de 120

minutos. Para avaliação das áreas cerebrais estimuladas pela visualização de figuras de alimentos com alta e baixa densidade energética, foi realizada ressonância magnética funcional. Os pesquisadores identificaram aumento significativo de glicemia de jejum nos participantes carreadores do alelo de risco (A). Quanto à ressonância, após a exposição das imagens, foi observada redução significativa da atividade do córtex pré-frontal nos indivíduos carreadores do alelo A apenas no tempo de 30 minutos após a ingestão da solução de glicose, sem diferenças nos demais tempos. Esse resultado mostrou que a atividade do córtex pré-frontal pode ser modulada de acordo com o genótipo para o *FTO* (HENI *et al.*, 2013).

Uma das funções do córtex pré-frontal está associada ao controle do comportamento humano, podendo também ser regulada pelo estado alimentado do indivíduo, ou seja, apresenta baixa atividade durante o período de fome e alta atividade durante a saciedade (DEL PARIGI *et al.*, 2002). A alteração na concentração de hormônios orexígenos pode ser uma explicação para possibilitar melhor entendimento da relação entre a presença de SNP no gene *FTO* e o comportamento alimentar. Nesse sentido, Karra *et al.* (2013) conduziram um estudo com 20 participantes (10 AA e 10 TT rs9939609), entre 18 e 35 anos e IMC médio de 22 kg/m². Todos foram convidados a realizar uma refeição padrão (1840 Kcal; 41,4% carboidratos, 47,7% de lipídios e 10,9% de proteínas em relação ao valor calórico total) na noite anterior. No dia seguinte, foram coletadas amostras de sangue no jejum (tempo 0) e, posteriormente, nos tempos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos. Os pesquisadores encontraram aumento significativo de acil-grelina no plasma dos portadores de AA, em relação aos TT, indicando que o consumo preferencial por alimentos com maior densidade energética, como no caso daqueles com maior teor de lipídios, pode estar associado ao aumento de grelina, responsável pela sensação de fome.

Recentemente, alguns autores propuseram o cálculo do escore de risco genético (ERG) para o desenvolvimento da obesidade, uma vez que, pelo fato de se tratar de uma DCNT multifatorial, outros genes poderiam colaborar para incrementar o risco, de modo que o conhecimento das variantes polimórficas poderia ser mais eficaz no direcionamento da conduta nutricional (CASAS-

AGUSTENCH *et al.*, 2014; GONI *et al.*, 2015). Todavia, os resultados sugerem que o consumo de ácidos graxos saturados interage com o aumento do ERG, modulando o IMC e favorecendo o aumento da adiposidade corporal ($p=0,05$ para o estudo GOLDN) (CASAS-AGUSTENCH *et al.*, 2014).

1.6 Efeitos de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNP) associados ao Metabolismo Lipídico

Os lipídios presentes na alimentação podem influenciar o risco cardiometabólico e, quando associados às variações genéticas individuais, desempenham papel importante na predisposição às dislipidemias, pois o consumo de ácidos graxos saturados pode favorecer a elevação da concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios (CALDER *et al.*, 2013; SIMOPOULOS, 2010). De acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção de Arteriosclerose - 2017, as dislipidemias podem ser classificadas como hiperlipidemias (concentrações elevadas de lipoproteínas) e hipolipidemias (concentrações reduzidas de lipoproteínas), podendo ter causas primárias (relacionadas à origem genética) e secundárias (quando a dislipidemia é consequência do estilo de vida inadequado, de certas condições clínicas ou do uso de medicamentos). A diretriz propõe classificação laboratorial, fenotípica (proposta por Fredrickson) e dislipidemias com forte componente genético (como síndromes monogênicas e alterações poligênicas) (FALUDI *et al.*, 2017).

O risco de desenvolvimento de DCNT pode estar associado a algum componente genético. Em síndromes monogênicas, por exemplo, familiares que compartilham a mesma herança genética e expostos a fatores ambientais semelhantes podem apresentar predisposição semelhante em relação aos demais indivíduos. O histórico familiar de doença cardiovascular antes dos 46 anos de idade pode apresentar herdabilidade estimada em torno de 92% (SCOTT, 1987).

A hipercolesterolemia familiar, por exemplo, é uma doença autossômica dominante caracterizada pelo aumento de colesterol e de LDL-c, sendo associada à maior risco cardiovascular. Mutações nos genes do receptor da

lipoproteína de baixa densidade (*LDLR*), apolipoproteína B (*APOB*) e na próteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 (*PCSK9*) estão associadas à HF (FALUDI *et al.*, 2017).

Por outro lado, em alterações poligênicas, o risco estimado para que a descendência apresente concentrações plasmáticas elevadas de colesterol ou pressão arterial sistêmica alterada pode ser de 30% e 50%, respectivamente (SIMOPOULOS, 2010). O papel da presença de SNP na predisposição ao risco cardiovascular de indivíduos carreadores de genótipos de risco presentes nos genes *LDLR* e *APOB* também é confirmado por estudos tanto na população asiática (LYE *et al.*, 2013) quanto nos europeus (DE CASTRO-ORÓS *et al.*, 2014), que mostram associação positiva com as concentrações de LDL-c.

O gene do receptor da LDL (*LDLR*) é um dos genes mais reconhecidos como determinante genético da HF, tendo mais de 800 variantes descritas na literatura científica – várias associadas com HF. Mais de 1.000 mutações já foram identificadas no gene *LDLR*, o qual está localizado no braço curto (p) do cromossomo 19, na posição 13.2. A presença do alelo T para o SNP em *LDLR* (rs688) apresentou associação positiva com o aumento da concentração plasmática de LDL-c, sendo que um dos mecanismos propostos pode estar associado ao gene *PCSK9*, uma vez que essa proteína também tem a função de degradar os *LDLR*, contribuindo para a homeostasia da disponibilidade dos receptores na membrana plasmática dos hepatócitos (GAO *et al.*, 2013).

Além do *LDLR*, a apolipoproteína B (ApoB) também está associada à condição de herança genética familiar. As apolipoproteínas (Apo) são proteínas envolvidas na regulação do metabolismo de lipídios. As Apo são divididas em classes, como as ApoA, ApoB, ApoC e ApoE. A ApoB é uma importante proteína associada com a formação dos quilomícrons no intestino delgado e auxilia na secreção de VLDL a partir do fígado, sendo exclusiva da LDL; por esse motivo, polimorfismos genéticos (rs693 e rs1667117) podem estar associados às elevadas concentrações plasmáticas de colesterol associado à LDL-c (LÄMSÄ *et al.*, 2008). Estudos mostram que SNP presentes nesses genes estão associados ao aumento da concentração de colesterol (SAXENA *et al.*, 1995; LYE *et al.*, 2013).

Devido à localização genômica, as apolipoproteínas podem formar um “cluster” com os genes vizinhos, como a *APOA1/C3/A4/A5*, e juntas formam um haplótipo. Yin et al. (2011) identificaram 11 haplótipos com frequência >1% na amostra de 1.030 chineses; no entanto, segundo os autores, um haplótipo específico com cinco SNP poderia explicar melhor as variações no perfil lipídico plasmático em relação à avaliação isolada de apenas um SNP. Em especial, o haplótipo contendo ApoA5 (c.553G>T; c.457G>A; -1131T>C), ApoC3 (3238C>G) e ApoA1 (-75bp G>A) mostrou associação positiva com as concentrações de colesterol total, LDL-c, ApoA1, ApoB e razão ApoA1/ApoB entre os carregadores dos alelos de risco e indivíduos com genótipo selvagem.

Em relação ao gene da *APOA5*, sabe-se que este está localizado no cromossomo 11q23 e codifica a apolipoproteína A5, responsável pela regulação da concentração plasmática de triacilgliceróis, compreendendo importante fator de risco para a doença arterial coronariana (NCBI-GENE, 2015b). Embora a expressão gênica de ApoA5 seja maior no fígado, essa proteína também pode ser encontrada no plasma e exerce importante papel na regulação da concentração plasmática de TAG, tanto em humanos quanto em modelos animais (PENNACCHIO *et al.*, 2001; LI *et al.*, 2013). Variações genéticas nesse gene estão associadas ao aumento do risco para hipertrigliceridemia (LI *et al.*, 2013).

Kim et al. (2014) avaliaram os efeitos da presença do polimorfismo em *APOA5* (rs662799 ou -1131 T>C) em pacientes coreanos pré-diabéticos (n=203; homens e mulheres coreanos com idade média de 48 anos e IMC médio de 24,6 kg/m²), durante 3 anos de intervenção. As recomendações dietéticas para todos os participantes foram as mesmas, independentemente da presença ou não do SNP. A intervenção nutricional foi baseada na substituição de carboidratos simples por carboidratos complexos, com ênfase na ingestão de grãos integrais (3 vezes por dia) e de hortaliças (pelo menos, 6 unidades de 30-70 g por dia), visando aumento da ingestão de fibras alimentares. No *baseline*, os pesquisadores verificaram concentração plasmática reduzida de ApoA5, entre os indivíduos carregadores do alelo C, e menor concentração plasmática de TAG, nos indivíduos homozigotos TT. Após a intervenção, os pacientes carregadores do alelo C apresentaram menor

concentração plasmática de ApoA5 e maior concentração plasmática de TAG em relação aos indivíduos homozigotos TT, sendo que as alterações na concentração plasmática de Apo e de TAG foram correlacionadas positivamente aos carreadores do alelo C. No entanto, uma dieta com maior teor de fibras alimentares não mostrou efeito na redução das concentrações plasmáticas de TAG em indivíduos carreadores do alelo C.

Aproximadamente 100 *loci* associados ao metabolismo lipídico já foram identificados em populações com ancestralidade europeia. Para testar essa evidência, Wu et al. (2013) realizaram um GWAS com 1.782 mulheres (mães) filipinas para identificar alterações na circunferência da cintura e, adicionalmente, conduziram outro estudo com 1.789 jovens adultos (filhos), descendentes filipinos, ambos participantes do estudo CLHNS (*Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey*). Os pesquisadores encontraram associação positiva entre a presença do SNP no gene *APOA5* (rs662799) e o aumento da concentração plasmática de TAG.

As concentrações plasmáticas de TAG também podem ser influenciadas pela presença de polimorfismos no gene da enzima lipase hepática (*LIPC*), como, por exemplo, o SNP rs2070895 (PELOSO *et al.*, 2010), o qual está localizado no cromossomo 15q21-p23 (NCBI-GENE, 2015c). A *LIPC* é uma enzima lipolítica que catalisa a hidrólise dos TAG e dos fosfolipídios na maioria das lipoproteínas plasmáticas e exerce papel-chave no metabolismo da HDL colesterol (BOES *et al.*, 2009).

O SNP em *LIPC* (rs2070895 ou -250G>A) parece também influenciar a concentração plasmática de colesterol. Estudo clínico de intervenção, com duração de 2 anos, denominado *Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies Trial*, acompanhou 645 adultos (idade média de 50 anos) com excesso de peso, distribuídos em grupos contendo quatro dietas distintas no tocante à composição de lipídios, proteínas e carboidratos, respectivamente: (a) 20%, 15% e 65%; (b) 20%, 25% e 55%; (c) 40%, 15% e 45%; (d) 40%, 25% e 35%. As dietas eram compostas por 8% de ácidos graxos saturados (dietas a, b, c, d), 6% de ácidos graxos monoinsaturados e 6% de ácidos graxos poli-insaturados (dietas a e b), 22% de ácidos graxos monoinsaturados e 10% de ácidos graxos poli-insaturados (dietas c e d), todas com 20 g de fibras

alimentares por dia e teor de colesterol inferior a 150 mg de colesterol por 1.000 Kcal. Carreadores do alelo A para o gene *LIPC* e que consumiram a dieta com baixo teor de lipídios apresentaram redução das concentrações plasmáticas de HDL-c quando comparados aos carreadores do alelo G. No entanto, entre os carreadores do alelo A, que consumiram uma dieta com maior teor de lipídios, durante 2 anos, tiveram aumento da concentração plasmática de colesterol. Tal fato sugere que o conteúdo lipídico da dieta associado à presença do SNP é capaz de modular o perfil plasmático de lipídios (XU *et al.*, 2015).

Outro polimorfismo presente na enzima *LIPC* comumente estudado é o SNP rs1800588 ou C-514T. Trabalho realizado com a população mexicana, caso-controle, mostrou, entre os 1.468 indivíduos (980 casos de esteatose hepática e 488 controles) participantes do estudo GEA (*Genetics of Atherosclerotic Disease Mexican Study*), que o SNP não está associado ao risco de esteatose hepática, mas o genótipo TT foi associado à ocorrência de hipertrigliceridemia, aumento da concentração plasmática de Apo A1, da razão TAG/HDL-c e da frequência de DM2 (POUSADAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2015). Interessantemente, os pesquisadores identificaram aumento significativo de calcificação da artéria coronária ($p=0,015$), indicando que esse SNP pode ser um marcador para aterosclerose subclínica. Já no estudo de Peloso *et al.* (2010), carreadores do alelo T para esse mesmo SNP demonstraram menor concentração plasmática da lipoproteína de alta densidade (HDL-c).

Além dos SNP supracitados, as enzimas que participam da biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados, dessaturases (*FADS*) e elongases (*ELOVL2*) também podem contribuir para o risco cardiovascular (MERINO *et al.*, 2010). As *FADS* (*FADS1*, *FADS2* e *FADS3*) estão localizadas no cromossomo 11, mais precisamente na região 11q12.2–11q13.1, que consiste em 12 exons e 11 introns. As *FADS1* e *FADS2* são compostas por 444 aminoácidos, enquanto a *FADS3* possui 445 aminoácidos (LEE e PARK, 2014). As enzimas dessaturases estão ligadas à membrana celular e catalisam a biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa. Polimorfismos nas *FADS* já foram associados à doença arterial coronariana e à síndrome metabólica, entre outras (MARTINELLI *et al.*, 2008; TRUONG *et al.*, 2009).

Variações em *FADS1* rs174546 (delta 5-dessaturase) podem estar associadas à menor concentração de colesterol total no grupo de adolescentes europeus que consumiu maior quantidade de ácido alfa linolênico (ALA) em relação ao grupo que consumiu menos ALA, sugerindo efeito modulatório na atividade inflamatória (DUMONT *et al.*, 2011).

No GWAS InCHIANTI, realizado em Chianti, Itália, com a participação de 1.075 indivíduos, entre 21 e 102 anos de idade, os pesquisadores avaliaram a relação entre a presença de SNP em enzimas dessaturases (*MYRF*, *FADS1*, *FADS2* e *FADS3*) e elongase (*ELOVL2*) e as concentrações plasmáticas de ômega 3 e ômega 6. Foi verificado que a presença do alelo variante T do gene *MYRF* (rs174537) mostrou associação positiva com baixas concentrações de ácido aracdônico e de ácido eicosapentaenoico (EPA), sugerindo a influência da presença do SNP na atividade da enzima, uma vez que a biossíntese dos ácidos graxos poli-insaturados foi estatisticamente menor, quando comparado aos participantes com genótipo GG (TANAKA *et al.*, 2009).

Hellstrand *et al.* (2012) conduziram estudo baseado numa população (n=4.635 indivíduos, com idade média de 57 anos) da coorte MDC (*Malmö Diet and Cancer*) e também encontraram associação positiva entre o consumo alimentar e o perfil lipídico plasmático. Homozigotos CC para o gene *FADS1* rs174547 (T>C) apresentaram redução da concentração plasmática de LDL-c quando consumiram menos ômega 3 (< 0,14% do valor calórico total) e aumento da concentração de HDL-c quando a razão do consumo ácido alfa linolênico/ácido linoleico (ALA/LA) foi alta ($\geq 0,16\%$ do valor calórico total), sugerindo que a composição de lipídios da dieta pode modular a susceptibilidade genética e, assim, promover alterações fenotípicas.

Não somente a alimentação, mas a suplementação de ácido eicosapentaenoico (EPA) e de ácido docosaexaenoico (DHA) pode favorecer o consumo nutricional adequado de ômega 3. Indivíduos adultos que consumiram (1,8 g de EPA + DHA por dia), durante 12 semanas, seguida de oito semanas de *washout*, foram genotipados para os rs174537 (*MYRF*) e rs174576 (*FADS2*). Os indivíduos apresentaram redução significativa da concentração sérica de TAG e da glicemia durante o período de suplementação, mas o efeito não se estendeu durante o período sem

suplementação. Todavia, a avaliação das concentrações eritrocitárias de EPA e DHA e não no soro permaneceram elevadas após o período de *washout*. Carreados do alelo T para ambos os SNP apresentaram aumento da concentração de EPA durante todo o estudo, indicando que a presença do polimorfismo pode refletir sobre a resposta individual diante da suplementação (ROKE e MUTCH, 2014).

Wang et al. (2015), utilizando amostras de tecido hepático de doadores para transplante (n=206), realizaram genotipagem de 610 SNP (dentre eles, seis variantes para as *FADS* – rs174576, rs1535, rs174546, rs102275, rs174537 e rs174556), avaliação do conteúdo de lipídios teciduais, análise lipidômica e conteúdo proteico do gene *FADS1*. Os pesquisadores encontraram associação positiva entre o conteúdo hepático de dois fosfolipídios (C36:4 e C38:3) com cinco dos seis SNP avaliados (com exceção do rs102275). A associação entre a presença do SNP e a expressão gênica também foi positiva em todas as variantes avaliadas, assim como a expressão proteica realizada somente para o rs174656. Os resultados deste estudo indicaram que a presença desses SNP está significativamente associada à composição e ao conteúdo de lipídios no tecido hepático, o que pode influenciar na ocorrência de esteatose hepática.

2. JUSTIFICATIVA

Além do monitoramento dos fatores modificáveis, o estudo das interações gene-nutriente pode ser considerado como ferramenta coadjuvante para melhor compreensão da suscetibilidade genética ao desenvolvimento de DCNT, que, em sua ampla maioria, tem origem poligênica (WHO, 2003).

As DCNT, como a obesidade, além de serem multifatoriais, apresentam componente genético relevante no tocante ao incremento do risco de o indivíduo ser obeso. Nesse contexto, genes como o *FTO* — identificado em diversos estudos com delineamento do tipo *GWAS* — são categorizados como alvo de estudo importante devido à sua elevada frequência genotípica na população europeia, aliado ao fato de esse gene apresentar interação positiva com o conteúdo de lipídios da dieta, especialmente ácidos graxos saturados.

A qualidade e a composição da alimentação têm forte associação com o perfil lipídico plasmático e a concentração de biomarcadores inflamatórios [(interleucina (IL)1- β , IL-6, proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral (TNF)- α e adiponectina]. Cabe destacar que pessoas com polimorfismos para os genes *LDLR*, *APOA5*, *LIPC*, *FADS1*, *MYRF* e *ELOV2*, dependendo da sua alimentação, poderão ou não apresentar alterações nas respostas fenotípicas, como aumento das concentrações plasmáticas de colesterol total, de LDL-c, de triacilgliceróis e de biomarcadores inflamatórios, além de alterações na composição corporal, como aumento do percentual de gordura corporal e, consequentemente, maior risco cardiometabólico.

Além disso, devido à miscigenação da população brasileira, estudos que mostrem a contribuição da herança genética, bem como o impacto no fenótipo em relação à exposição de fatores ambientais, sobretudo a alimentação, ainda são escassos. Dessa forma, o presente trabalho destaca-se por contemplar uma amostra representativa da cidade de São Paulo — a mais populosa do Brasil.

3. HIPÓTESE DO ESTUDO

Os polimorfismos genéticos relacionados à adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico influenciam o IMC, os valores referentes ao perfil lipídico e as concentrações plasmáticas de biomarcadores inflamatórios de indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da presença dos polimorfismos de nucleotídeo único associados à adiposidade corporal (*FTO*) e ao metabolismo lipídico (*LDLR*, *APOB*, *APOA5*, *LIPC*, *FADS1*, *MYRF*, *ELOVL2*) sobre o IMC, o consumo alimentar, o perfil lipídico e a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios em indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital).

4.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a qualidade da dieta dos participantes por meio do Índice de Qualidade da Dieta Revisado (IQDR);
- Avaliar a associação entre o IMC e o consumo alimentar;
- Avaliar a associação entre o escore de risco genético (ERG), baseado nos SNP do *FTO* (rs9939609, rs8050136, rs9930506), IMC e consumo alimentar;
- Avaliar a associação entre o ERG, baseado nos SNP em *LDLR*, *APOB*, *APOA5* e *LIPC*, perfil lipídico plasmático e consumo alimentar com o risco para dislipidemias;
- Avaliar a associação entre a presença de SNP nos genes da *FADS1*, *MYRF*, *ELOVL2* e escore inflamatório (baseado nas concentrações de IL-1 β , IL-6, PCR, TNF- α e adiponectina);
- Avaliar a associação entre a presença de SNP nos genes da *FADS1*, *MYRF*, *ELOVL2* e o perfil lipídico (colesterol não-HDL, HDL-c, LDL-c e TAG);
- Avaliar a associação entre a presença de SNP nos genes da *FADS1*, *MYRF*, *ELOVL2* e o perfil de ácidos graxos plasmáticos;

- Avaliar a associação entre a estimativa da atividade das enzimas *esteaoiril Co-A* redutase, delta 5-dessaturase e delta 6-dessaturase e os genótipos correspondentes às respectivas enzimas.

5. MÉTODOS

O estudo ISA/Capital 2008/2010 é de base populacional, com delineamento transversal realizado por meio de inquérito domiciliar, com amostragem estratificada por conglomerados em dois estágios: setores censitários e domiciliares. A amostra utilizada foi uma subamostra da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD/2006), realizada pelo IBGE no município de São Paulo. A amostra final totalizou 2691 adolescentes, adultos e idosos.

A primeira coleta de dados foi realizada 2008. As informações foram obtidas nos domicílios, por meio de questionários aplicados por entrevistadores previamente treinados, respondidos pelos moradores sorteados. O questionário incluiu questões sobre variáveis demográficas, socioeconômicas, etnia, de estilo de vida (atividade física, pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) longo, tabagismo, etilismo), morbidade referida, história familiar de doenças, uso de suplementos e medicamentos. Foi aplicado também recordatório alimentar de 24 horas (R24h), utilizando o método *Multiple Pass Method* (MOSHFEHGH et al., 2008). Entre os indivíduos que responderam ao inquérito de saúde, 750 foram aleatoriamente selecionados para realizar a coleta de sangue, medidas antropométricas e de pressão arterial. Desse total, 301 indivíduos entre 19 e 59 anos de idade foram incluídos no estudo. O tamanho mínimo de 300 participantes possibilita estimar uma prevalência de 0,5 com erro de 0,07, níveis de confiança de 95% e um efeito de delineamento de 1,5. Métodos de amostragem são medidas importantes porque selecionam indivíduos de determinada população de forma que todos tenham as mesmas chances de participar da amostra (TRIOLA, 1999).

Entre 2009 e 2010, o segundo R24h foi realizado por telefone em 92% da amostra (n=276), baseando-se no *Automated Multiple Pass Method (AMPM)*, por estudantes de graduação de nutrição ou nutricionistas, juntamente com o agendamento da coleta de sangue.

Para o presente projeto, como critério de exclusão para o estudo do metabolismo lipídico, todos os indivíduos que relataram fazer uso de medicamentos anti-inflamatórios, antirretrovirais e inibidores da absorção de lipídios no momento da coleta de sangue foram excluídos 20 indivíduos da amostra (n=281), pois o consumo de tais medicamentos poderia influenciar nos resultados do estudo. No entanto, desses 281 participantes nem todos reponderam ao segundo R24h. Todavia, para o estudo da associação entre SNP presentes no gene *FTO* e adiposidade corporal, mantivemos a amostra de 244 indivíduos, com exclusão apenas dos indivíduos que não foram genotipados.

Para o cálculo do escore de risco genético envolvendo genes do perfil lipídico (*LDLR*, *APOB*, *APOA5*, *LIPC*) foram excluídos participantes que utilizavam medicamentos hipolipemiantes, antirretrovirais e suplementos de ômega 3, resultando no n amostral de 228 indivíduos. Já para a análise da associação entre o perfil de ácidos graxos plasmáticos e alterações nos genes envolvidos na biossíntese de ômega 6 e de ômega 3 (*FADS1*, *MYRF* e *ELOVL2*), o estudo contou os dados de 226 participantes (2 exclusões devido à falta de genotipagem).

5.1 Avaliação antropométrica

Para avaliação do peso corporal, foi utilizada uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150 kg, sensibilidade de 100 gramas, da marca TANITA® (Tanita, Tokyo, Japão). Os indivíduos foram pesados com roupas leves e descalços, posicionados em postura ereta, com os pés inteiramente compreendidos na plataforma da balança, de forma paralela, com braços ao longo do corpo e olhar no horizonte. Para a aferição da altura foi utilizado um estadiômetro com escala em milímetros, da marca Seca bodymeter 208® (SECA, Hamburgo, Alemanha), o qual foi fixado na

parede. As medidas de altura e peso foram utilizadas para o cálculo de IMC, segundo a seguinte fórmula: $\text{peso (kg)}/\text{altura(m)}^2$. A medida da circunferência da cintura foi realizada com a fita métrica posicionada sobre o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca do indivíduo em pé, com a leitura feita no momento da expiração. Estes dados foram coletados por pesquisadores de campo previamente treinados.

5.2 Análise da dieta

Para a obtenção do R24h, foi utilizado o método AMPM que visa manter o participante interessado e engajado na entrevista, auxiliando-o a se recordar de todos os itens consumidos tornando assim os dados mais fidedignos (RAPER et al., 2004).

Os dados obtidos a partir dos R24h foram transformados em energia e nutrientes pelo programa *Nutrition Data System for Research* (NCC, Minnessota, USA). Este software considera os valores dos nutrientes a partir da *USDA National Nutrient Database Standard Reference* (NDSR, 2007) para o cálculo de ingestão alimentar. As coletas foram realizadas em todos os dias da semana e meses do ano, a fim de minimizar o viés de mudanças alimentares nos finais de semana e diferentes estações do ano.

Com os dados obtidos calculamos o Índice de Qualidade da Dieta Brasileira – Revisado (IQDR), de acordo com o protocolo desenvolvido por Previdelli et al. (2011). Todos os alimentos foram descritos na primeira visita domiciliar e, posteriormente, ajustados para a variação de consumo habitual individual, com os dados do segundo R24h.

Cada consumo habitual de IQDR foi estimado a partir de consumo energético por componente de grupos de alimentos, estimados por *Multiple Source Method* (HAUBOCK et al., 2011), assim como o valor calórico total ingerido, sódio (mg), ácidos graxos saturados (g), ácidos graxos *trans* (g), álcool (g) e açúcar (g). O score total do IQD-R, assim como a densidade energética de cada componente foi calculado para análise estatística (kcal/1000 calorias totais ingeridas).

Com o intuito de ajustar a associação entre o IQD-R e seus componentes e o IMC por sub-relatos, a diferença de cada consumo energético individual informado e a necessidade energética estimada (EER) foi calculada a seguinte equação: consumo energético – EER / EERx100.

Os indivíduos com ingestão de energia abaixo do percentil 1 e acima do percentil 99 da distribuição foram excluídos da análise, para eliminar a sub e superestimação do consumo alimentar.

5.3 Coleta e processamento das amostras de material biológico

Os indivíduos foram instruídos a realizar jejum de 12 h. Anteriormente à coleta de sangue, foi preenchido um “controle da coleta domiciliar”, que incluía a informação sobre o uso de medicamento. A coleta de sangue foi realizada por profissionais especializados, com utilização de materiais descartáveis, no domicílio dos participantes, com agendamento prévio, de acordo com a disponibilidade dos mesmos, condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo participante ou responsável legal (**Anexo 1**). Foram coletados 20 mL de sangue, em tubos secos e com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), por meio de punção venosa. Os tubos foram armazenados em isopor com gelo reciclável e transportados à Faculdade de Saúde Pública – USP. Posteriormente, 15 mL do sangue periférico foram centrifugados e processados em alíquotas de soro e de plasma e, em seguida, armazenados em freezer (-80 °C). Para o processo de extração do DNA, foi utilizado o sangue restante (5 mL) coletado em tubos contendo o anticoagulante EDTA.

5.4 Análise de biomarcadores

As concentrações plasmáticas dos biomarcadores inflamatórios como a IL-1 β , IL-6, PCR, TNF- α e adiponectina foram determinadas com o auxílio do *kit* Lincoplex (Linco Research Inc., St. Charles, MO). O perfil de ácidos graxos foi avaliado segundo o método descrito por Shirai et al. (2005).

5.5 Análise do perfil de ácidos graxos do plasma

A etapa de extração dos AG do plasma foi realizada pela adição de 1 mL de solução de Metanol/Clorofórmio HPLC (proporção 2:1) à 200 µL de amostra, seguida de centrifugação a 20.000 rpm, por 20 minutos. Após a centrifugação, o sobrenadante foi transferido para um tubo PYREX. Esse procedimento foi repetido mais três vezes, sendo os sobrenadantes obtidos em cada lavagem agregados e secos em concentrador de amostras (LABONCO, Kansas City, USA).

Após passarem pelo procedimento de secagem, as amostras foram submetidas à etapa de esterificação dos AG. Essa etapa consiste na adição 0,5 mL de hexano HPLC, e 125 µL de metóxido de sódio, seguida de sonificação por 20 minutos. Em seguida, foi adicionado 2,5 mL de solução de NaCl saturada, sendo a amostra mantida em repouso por 10 minutos. Ao término do repouso, foi adicionado 1 mL de hexano PA seguido por agitação em vortex por 30 segundos. O sobrenadante é transferido para um tubo PIREX. A adição de hexano e extração da fase hexânica foi realizada 4 vezes antes do total dos sobrenadantes agregados serem secos e concentrados (LABONCO, Kansas City, USA).

Após completa secagem, as amostras contendo AG esterificados foram ressuspensas em 25 µL de hexano HPLC, sonificadas durante 5 minutos e filtradas (Milipore; 0,22 µm) diretamente no vial, para serem posteriormente injetadas no cromatógrafo à gás para detecção de ionização da chama.

O cromatógrafo à gás utilizado foi um modelo Shimadzu, CG-2010, equipado com uma coluna capilar DB-FFAP (15 m x 0,100 mm x 0,10 µm – J and W Scientific, Agilent Technologies). Como gás de arraste, foi utilizado hidrogênio com fluxo de 0,27 mL/min, com vazão de 35 cm/s e pressão de 187,8 kPa. As taxas de fluxo de ar sintético de 300 mL/min, N₂ e H₂ foram de 30 mL/min. As temperaturas do injetor e do detector foram ajustadas para 250 °C e 260 °C, respectivamente. A programação de temperaturas da coluna foi de 100 °C inicial, com retenção de 0,5 min, rampa de 25 °C/min a 195 °C, 3 °C/min a 205 °C, 8 °C/min a 230 °C, com retenção de 4 min, 50 °C/min a 245 °C,

retendo por 0,5 min. A razão Split utilizada no injetor foi de 1:150. O volume de injeção foi de 2 uL, em injetor automático AOC 20i.

Para determinação do perfil de AG foi utilizado um padrão externo composto de uma mistura de 37 ésteres metil de AG (FAME 37, código 47885, Sigma Chemical Co). Os AG foram identificados por meio da comparação dos tempos de retenção do padrão externo com as amostras e sua quantificação foi realizada por meio do padrão *methyl tricosanoate* (C23:0, T9900, Sigma Chemical Co). Os AG analisados estão descritos a seguir no **quadro 1**.

Quadro 1. Descrição do perfil de ácidos graxos plasmáticos avaliados no estudo

Ácidos graxos	Descrição química	Agrupamento
mirístico	C14:0	AGS
palmítico	C16:0	
esteárico	C18:0	
palmitoleico	C16:1 n-7	AGMI
oleico	C18:1 n-9	
linoleico	C18:2 n-6	n-6
alfa linolênico	C18:3 n-3	n-3
dihomo-γ-linoleico	C20:3 n-6	
aracdônico	C20:4 n-6	n-6
eicosapentaenoico	C20:5 n-3	AGCL n-3
dososapentaenoico	C22:5 n-3	
docosahexaenoico	C22:6 n-3	

Os resultados foram expressos como percentual do total de AG presentes na amostra analisada e partir deles, foram agrupados em: AGS (C14:0 + C16:0 + C18:0); AGMI (C16:1 n-7 + C18:1 n-9); AGCL n-3 (EPA+DPA+DHA); n-6 (C18:2 n-6+aracdônico); n-3 (C18:3 n-3 + AGCL n-3) e AGPI (n-3 + n-6).

E, posteriormente, foram analisadas as seguintes razões: n-6/n-3; AGS/n-6; AGS/n-3; AGS/AGPI; AA/EPA; C16:1/C16:0 (atividade estimada da

enzima estearoil CoA dessaturase (SDC-16); C18:1/C18:0 (atividade estimada da enzima SDC-18); C20:3 n-6/C18:2 n-6 (atividade estimada da enzima delta-6-dessaturase (D6D); AA/C20:3 n-6 (atividade estimada da enzima delta-5-dessaturase (D5D). Além disso, fizemos a conversão estimada da via de biossíntese do ômega 6 (C20:4/C18:2 n-6) e do ômega 3 (C20:5/C18:3 n-3) (BOKOR *et al.*, 2010).

5.6 Genotipagem

A extração do DNA ocorreu no laboratório de Biologia Molecular do Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da USP.

Todas as etapas do ensaio de genotipagem serão realizadas pela empresa Helixxa Importação, Exportação e Serviços Genômicos Ltda (Paulínia, SP), que também foi a responsável pela quantificação do DNA extraído.

Brevemente, o DNA genômico foi extraído do sangue total utilizando-se o método de *salting out*, descrito por Miller *et al.* (1988). Após a extração, a integridade do DNA foi visualizada em gel de agarose 1% e sua concentração foi obtida por meio da leitura em espectrofotômetro Nanodrop 8000 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Foi realizada a genotipagem dos polimorfismos genéticos descritos em detalhe no quadro 1, pelo do sistema Taqman® Open Array® (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA).

O sistema Taqman® é fundamentado no método da reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, utilizando sondas de sequências específicas. As sondas são oligonucleotídeos específicos para cada uma da sequência do DNA que será amplificado para o polimorfismo de interesse. Localizadas nas extremidades da sonda estão o fluoróforo (na região 5' da sonda), sendo denominada como molécula repórter ou doadora, e uma molécula *quencher* (localizado na região 3' da sonda). A molécula repórter doa energia na forma de luz que é captada pela molécula *quencher*, que neutraliza a fluorescência emitida. Durante o ensaio de PCR em tempo real, a sonda hibridiza a sequência complementar com o alelo do SNP de interesse na fita simples do DNA em amplificação. A enzima Taq DNA polimerase cliva essas

sondas hibridizadas e degrada-as. Portanto, ocorre a separação da molécula *quencher* da molécula repórter, aumentando de forma exponencial a fluorescência, que uma vez gerada esta é detectada pela plataforma instrumental indicando a presença do alelo na amostra. Quando a sonda não possui uma ligação perfeita com a região de interesse do DNA não há clivagem pela enzima Taq DNA polimerase e, dessa forma, não há emissão de fluorescência.

Vale ressaltar que esse sistema possui automatização de vários processos, o que reduz a chance de erros nas análises, além de otimizar a quantidade de volume de amostra, possibilitando um ensaio com maior precisão e rapidez.

Quadro 2. Relação dos polimorfismos que foram estudados no presente projeto

Gene (símbolo oficial HGNC)	dbSNP	Cromossomo	Global MAF	Desfecho associado
<i>FTO</i>	rs9939609	16	A=0,34	Obesidade
<i>FTO</i>	rs8050136	16	A=0,32	Obesidade
<i>FTO</i>	rs9930506	16	G=0,29	Obesidade
<i>LDLR</i>	rs688	19	T= 0,27	Perfil lipídico
<i>LDLR</i>	rs5925	19	C=0,34	Perfil lipídico
<i>APOB</i>	rs693	2	A=0,25	Perfil lipídico
<i>APOB</i>	rs1367117	2	A=0,17	Perfil lipídico
<i>APOA5</i>	rs662799	11	G=0,16	Perfil lipídico
<i>LIPC</i>	rs2070895	15	A=0,39	Perfil lipídico
<i>LIPC</i>	rs1800588	15	T= 0,39	Perfil lipídico
<i>FADS1</i>	rs174546	11	A= 0,30	Perfil lipídico
<i>MYRF</i>	rs174537	11	T=0,30	Perfil lipídico
<i>ELOVL2</i>	rs953413	6	C=0,32	Perfil lipídico

Nota: Os alelos da coluna global MAF (*minor allele frequency*) correspondem aos alelos polimórficos para cada SNP descrito, não sendo necessariamente os alelos de risco.

5.7 Análise Estatística

O teste do qui-quadrado foi realizado para determinar se a distribuição da frequência genotípica da população segue o equilíbrio de Hardy-Weinberg, assim como aplicado para avaliar variáveis categóricas.

Para a avaliação entre duas variáveis, foi utilizado o teste t de Student e para aquelas não paramétricas, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Todos os testes foram realizados no modo “survey, utilizando o pacote estatístico adotado foi o *Stata*, versão 13 (*StataCorp, College Station, Texas, EUA*), considerando $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

Para o cálculo do ERG e suas hipóteses de associação, levou-se em consideração a presença de alelos de risco dos polimorfismos genéticos estudados. Os alelos de risco foram determinados segundo resultados de GWAS, meta-análises e estudos anteriores envolvendo a elaboração de escores de risco genético.

Para testar a associação entre IQDR e seus componentes influenciando o IMC, foi utilizado um modelo de regressão linear múltiplo ajustado por idade (anos), sexo, categorias de atividade física (segundo IPAQ) e o percentual de sub-relatos (respostas sim ou não) dos participantes do estudo quanto à questão sobre alguma ação para perda de peso (como aumento da ingestão de hortaliças ou redução do consumo de gorduras). A interação IQDR e IMC foi testada pelo modelo de regressão linear múltipla.

Da mesma forma, a fim de testar a associação entre IQDR e perfil lipídico, foi utilizado o modelo de regressão linear múltipla ajustado por idade (anos), sexo, tabagismo, etilismo e categorias de atividade física (protocolo IPAQ). Para testar as diferenças entre as médias das concentrações plasmáticas de perfil lipídico entre as categorias de ERG, usamos regressão linear múltipla ajustada por idade e em relação às categorias de ERG, forma incluídos no modelo como uma variável contínua para testar a tendência entre elas. Um modelo de regressão logística múltipla foi utilizado para testar a associação entre as categorias de ERG e o *odds ratio* de dislipidemia.

A interação IQDR-ERG foi testada no modelo de regressão logística que teve a dislipidemia como variável de desfecho, sendo duas principais variáveis

de exposição, IQDR e ERG, e outras de confusão (idade, tabagismo, etilismo e atividade física). Já a associação entre as categorias de ERG e o *odds ratio* para dislipidemia foi testada e estratificada por percentis de consumo alimentar (ditocomizados pela mediana da ingestão) para melhor entendimento a respeito da interação entre IQDR e ERG.

Para a elaboração das categorias dos ERG foi considerado a possibilidade do alelo variante estar presente na população estudada. Por exemplo, para o estudo dos três polimorfismos em *FTO*, é possível encontrar pessoas com genótipo selvagem, portanto 0 alelos variantes até o máximo de 6 alelos variantes por pessoa.

Para a avaliação da associação entre a presença de SNP nos genes *FADS1*, *MYRF* e *ELOVL2* com o perfil de lipídios, biomarcadores plasmáticos (citocinas) e perfil de ácidos graxos do plasma, as variáveis foram analisadas quanto à distribuição normal e por isso, o modelo foi ajustado em P1 referente ao teste t de *Student* e o P2 referente ao modelo de regressão linear múltiplo ajustado por possíveis fatores de confusão, como a idade e o gênero, sendo que o IMC não foi considerado nesse ajuste, uma vez que não apresentou diferença significativa entre os grupos quando testado. Para variáveis não normais, os valores foram expressos em mediana (mínimo e máximo), segundo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Além disso, a partir das concentrações plasmáticas de interleucina 1 β , interleucina 6, proteína C-reativa, fator de necrose tumoral α e adiponectina foi elaborado escore inflamatório.

5.8 Aspectos Éticos da Pesquisa

O estudo que originou os dados para o presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública-USP, protocolo de pesquisa número 2001. O presente projeto foi elaborado respeitando os aspectos éticos e requisitos da resolução 196/96 e garantindo a confidencialidade dos dados. A participação foi voluntária, após consentimento esclarecido (**Anexo 1**).

6. RESULTADOS

6.1 Características dos participantes do estudo

A **tabela 1** apresenta as características da população, incluindo as médias de idade, de IMC, de circunferência da cintura, de pressão arterial sistólica e diastólica e de biomarcadores plasmáticos. Além disso, são apresentadas as prevalências em relação ao sexo, às etnias, à atividade física, ao tabagismo e ao alcoolismo. A partir da análise dos valores de IMC, verifica-se que a média dos indivíduos foi de $25,9 \text{ kg/m}^2$, sendo que destes, 28,9% dos participantes são classificados com excesso de peso ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) e desses, 18,3% são obesos ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Tabela 1. Características da população do estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo (n=244)

Variáveis	Média	Erro padrão
Idade (anos)	37,1	0,8
Feminino (%)	52,6	
IMC (kg/m ²)	25,9	0,3
Circunferência da cintura (cm)	91,9	1,0
Etnia (%)		
Caucasianos	59,4	
Negros	7,1	
Mulatos	31,6	
Outros	1,8	
Atividade física moderada (%)	13,4	
Tabagismo (%)	26,4	
Alcoolismo (%)	61,1	
Pressão sanguínea sistólica (mmHg)	119,5	1,4
Pressão sanguínea diastólica (mmHg)	75,2	0,8
Biomarcadores plasmáticos		
Insulina (µIU/mL)	16,8	24,2
Glicose (mg/dL)	80,9	24,7
Índice HOMA-IR	3,2	4,2
Triacilgliceróis (mg/dL)	123,7	85,7
Colesterol total (mg/dL)	183,4	3,1
LDL-colesterol (mg/dL)	109,3	2,3
HDL-colesterol (mg/dL)	48,2	1,0
IL-1β (pg/mL)	0,7	1,1
IL-6 (pg/mL)	3,7	9,1
Proteína C reativa (mg/L)	4,7	18,2
TNF-α (pg/mL)	5,2	4,5
Adiponectina (µg/mL)	7,8	628,3

Valores expressos em média e erro padrão. Abreviações: IMC: Índice de massa corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; HOMA-IR: avaliação do modelo de homeostase para resistência à insulina; IL: Interleucina; TNF-α: fator de necrose tumoral alfa.

A **tabela 2** mostra a frequência genotípica dos participantes, considerando amostra entre 227 e 244 indivíduos, de acordo com o êxito de genotipagem para cada um dos SNP avaliados. Também foi identificado o ensaio de cada SNP, bem como a frequência genotípica para cada um deles. Cabe ressaltar que todos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. É importante destacar que o presente estudo foi dividido em três blocos: (i) estudo do ERG de três SNP presentes no gene do *FTO*, os quais estão relacionados ao IMC e à adiposidade corporal, além da associação com o índice de qualidade da dieta revisado (IQDR); (ii) estudo do ERG de sete SNP relacionados ao perfil lipídico, incluindo associação com biomarcadores plasmáticos e a associação com o IQDR; (iii) estudo da associação entre os SNP presentes nos genes das enzimas dessaturases e elongase e o perfil de ácidos graxos plasmáticos, estimativa das atividades enzimáticas, escore de inflamação e perfil de lipídios no plasma.

Tabela 2. Frequência genotípica da população do estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo

Genes (dB SNP)	Identificação do ensaio	Genótipos (%)
<i>FTO</i> (rs9939609)*	C__30090620_10	TT (35,8); AT (48,4); AA (15,8)
<i>FTO</i> (rs8050136)*	C__2031259_10	CC (37,4); AC (48,4); AA (14,2)
<i>FTO</i> (rs9930506)*	C__29819994_10	AA (47,2); AG (40,6); GG (12,2)
<i>LDLR</i> (rs688)**	C__2804264_20	CC (44,7); CT (44,3); TT (10,9)
<i>LDLR</i> (rs5925)**	C__2804279_10	TT (37,3); CT (48,7); CC (14,0)
<i>APOB</i> (rs693)**	C__7615420_20	GG (38,6); AG (44,7); AA (16,7)
<i>APOB</i> (rs1367117)**	C__3216553_20	GG (54,4); AG (35,5); AA (10,1)
<i>APOA5</i> (rs662799)**	C__2310403_10	AA (77,2); AG (21,9); GG (0,9)
<i>LIPC</i> (rs2070895)**	C__15868001_10	GG (39,0); AG (45,6); AA (15,3)
<i>LIPC</i> (rs1800588)**	C__8757333_30	CC (39,0); CT (46,0); TT (14,9)
<i>FADS1</i> (rs174546)***	C__2268976_1_	CC (48,9); CT (46,7); TT (4,4)
<i>MYRF</i> (rs174537)***	C__2269026_10	GG (49,3); GT (46,7); TT (3,9)
<i>ELOVL2</i> (rs953413)***	C__7617198_10	AA (33,5); AG (46,3); GG (20,3)

Notas:* número amostral corresponde a 244 indivíduos; ** número amostral corresponde a 228 indivíduos; ***número amostral corresponde a 227 indivíduos.

6.2 Associação entre o IQDR e o ERG com o IMC e a adiposidade corporal

As **tabelas 3, 4 e 5** são referentes aos resultados da análise dos polimorfismos presentes no gene do *FTO*. Nesse sentido, a **tabela 3** mostra a associação entre o IQDR e o IMC dos participantes, após o ajuste realizado por idade, sexo, atividade física e sub-relato em relação à intenção de perda de peso (resposta ao questionário como sim ou não). Observa-se que o IMC foi inversamente associado ao consumo de vegetais totais e de vegetais verdes-escuros e alaranjados e leguminosas e ao consumo de leite e derivados, enquanto os demais componentes do IQDR não apresentaram associação significativa em relação ao IMC.

Tabela 3. Associação entre IQDR e seus componentes com o IMC. Estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo (n=244)

IQDR e componentes	IMC	
	β	Valor de P
IQDR	-0,080	0,073
Componentes do IQDR		
Frutas totais ^a	-0,020	0,127
Frutas integrais ^b	-0,010	0,257
Vegetais totais	-0,040	0,004
Vegetais verde-escuros e alaranjados e leguminosas ^c	-0,050	0,002
Cereais totais ^d	-0,001	0,487
Grãos integrais	-0,080	0,225
Leite e derivados ^e	-0,020	0,009
Carnes, ovos e leguminosas	0,001	0,428
Óleos ^f	-0,010	0,462
Gorduras saturadas	0,140	0,410
Sódio	0,001	0,125
Gord_AA ^{g,2}	-0,060	0,253
Macronutrientes		
Ácidos graxos ¹	0,130	0,127
Carboidratos ¹	-0,100	0,183
Proteínas ¹	0,110	0,451

^a inclui frutas e sucos de frutas naturais;

^b exclui frutas de sucos;

^c inclui leguminosas apenas depois que a pontuação máxima de carnes, ovos e leguminosas for atingida;

^d representa o grupo de cereais, raízes e tubérculos;

^e inclui leite e derivados e bebidas à base de soja;

^f inclui gorduras mono e poli-insaturadas, oleaginosas e gordura de peixes;

^g inclui calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição;

¹ densidade expressa em % do valor calórico total da dieta ou ² expresso em gramas.

Análise de regressão linear múltipla ajustada pela idade, sexo, categoria de atividade física segundo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física), percentual de sub-relatos em relação a ações de perda de peso (questão sim/não).

Uma vez que para dois componentes do IQDR supracitados, o IMC apresentou resultado inversamente significativo, foi elaborado o ERG baseado em três SNP presentes no gene *FTO* (rs9939609, rs8050136 e rs9930506), visando verificar se o IMC também teria alguma associação com o ERG (**tabela 4**) ou se o ERG teria interação com o IQDR e seus componentes (**tabela 5**). O ERG não teve associação significativa com o IMC, entretanto, o ERG apresentou interação significativa com o consumo de cereais totais, de carnes, ovos e leguminosas e de carboidratos totais, influenciando o IMC. Apenas para os indivíduos que apresentaram ERG (categoria de 3 a 5), o consumo de carnes, ovos e leguminosas influenciou positivamente o aumento de IMC.

Tabela 4. Associação entre escore de risco genético (ERG) e o IMC. Estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo (n=244)

	ERG 0 a 2 (n= 119)	ERG 3 a 5 (n= 125)	Valor de P
IMC (kg/m ²)	25,76 (4,69)	26,06 (5,31)	0,918

Abreviações: IMC: Índice de Massa Corporal; ERG: Escore de Risco Genético. Valores expressos como média (erro padrão). Regressão linear ajustado pela idade.

Tabela 5. Interação entre o IQDR e seus componentes com o ERG influenciando o IMC. Estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo (n=244)

	ERG 0 a 2 (n= 119) β (95%CI)	ERG 3 a 5 (n= 125) β (95%CI)	P de interação
IQDR	0,001 (-0,10; 0,10)	-0,124 (-0,27; 0,02)	0,099
Componentes do IQDR			
Frutas totais ^a	0,001 (-0,03; 0,03)	-0,020 (-0,06; 0,02)	0,419
Frutas integrais ^b	0,010 (-0,03; 0,04)	-0,020 (-0,06; 0,02)	0,376
Vegetais totais	-0,030 (-0,06; -0,00)	-0,040 (-0,08; -0,00)	0,309
Vegetais verde-escuros e alaranjados e leguminosas ^c	-0,030 (-0,06; -0,00)	-0,050 (-0,09; -0,01)	0,188
Cereais totais ^d	0,040 (-0,00; 0,01)	-0,010 (-0,03; 0,00)	0,029
Grãos integrais	-0,010 (-0,16; 0,13)	-0,160 (-0,36; 0,05)	0,248
Leite e derivados ^e	-0,010 (-0,03; 0,00)	-0,020 (-0,05; -0,00)	0,054
Carnes, ovos e leguminosas	-0,002 (-0,02; 0,01)	0,017 (-0,01; 0,04)	0,028
Óleos ^f	-0,001 (-0,03; 0,02)	-0,010 (-0,05; 0,02)	0,194
Gorduras saturadas	0,001 (-0,26; 0,27)	0,350 (-0,02; 0,90)	0,455
Sódio	-0,001 (-0,00; 0,00)	0,001 (-0,00; 0,01)	0,743
Gord_AA ^{g,2}	-0,080 (-0,18; 0,02)	-0,020 (-0,19; 0,14)	0,331
Macronutrientes			
Ácidos graxos ¹	0,070 (-0,08; 0,22)	0,200 (-0,08; 0,49)	0,731
Carboidratos ¹	-0,001 (-0,14; 0,12)	-0,190 (-0,39; 0,01)	0,011
Proteínas ¹	-0,130 (-0,42; 0,15)	0,330 (-0,07; 0,73)	0,076

^a inclui frutas e sucos de frutas naturais;

^b exclui frutas de sucos;

^c inclui leguminosas apenas depois que a pontuação máxima de carnes, ovos e leguminosas for atingida;

^d representa o grupo de cereais, raízes e tubérculos;

^e inclui leite e derivados e bebidas à base de soja;

^f inclui gorduras mono e poli-insaturadas, oleaginosas e gordura de peixes;

^g inclui calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição;

¹ densidade expressa em % do valor calórico total da dieta ou ² expresso em gramas.

Análise de regressão linear múltipla ajustada pela idade, sexo, categoria de atividade física segundo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física), percentual de sub-relatos em relação a ações de perda de peso (questão sim/não).

6.3 Associação entre o IQDR e o perfil lipídico no plasma e o *odds ratio* para dislipidemias

As **tabelas 6 e 7** apresentam resultados obtidos referentes às análises de associação entre o perfil lipídico no plasma com o IQDR e o ERG. Para compor o ERG, foram utilizados os genótipos de sete SNP (*LDLR* rs688 e rs5925; *APOB* rs693 e rs1367117; *APOA5* rs662799; *LIPC* rs2070895 e rs1800588) relacionados ao metabolismo lipídico.

Considerando os resultados observados em relação à adiposidade e ao consumo alimentar, foi investigado se o IQDR também poderia estar associado às concentrações plasmáticas de LDL-c, de HDL-c, de colesterol não-HDL e de TAG. De acordo com a **tabela 6**, verifica-se que as concentrações de LDL-c não mostraram associação significativa com o IQDR e seus componentes, contudo as concentrações de HDL-c tiveram associação negativa com o IQDR e associação positiva com o Gord_AA (valor energético proveniente da gordura sólida, álcool e açúcar de adição). Além disso, o colesterol não-HDL mostrou associação positiva com os vegetais totais e com as carnes, ovos e leguminosas, enquanto as concentrações de TAG tiveram associação positiva em relação ao consumo de vegetais totais, de carnes, ovos e leguminosas e de proteínas totais.

A partir da observação da influência do IQDR no perfil de lipídios no plasma, foi investigado se o ERG poderia influenciar o risco de ocorrência de dislipidemias. Nesse sentido, o consumo alimentar foi estratificado em percentil (por consumo energético de cada componente) e, de acordo com a **tabela 7**, é possível observar interação significativa entre o consumo de óleos (lipídios insaturados) e de Gord_AA em relação ao risco para dislipidemias. Tal fato sugere que quanto maior o ERG (principalmente na categoria de 4 a 7), menor é o risco para dislipidemias quando a ingestão de óleos está acima da média. Por outro lado, o ERG — na categoria de 8 a 10 — indica menor risco para dislipidemias quando a ingestão de Gord_AA é inferior à média de ingestão total.

Tabela 6. Associação do IQDR e seus componentes com o perfil lipídico plasmático. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=228)

Perfil lipídico	LDL-c		HDL-c		Coi não-HDL (Log)		TAG (Log)	
IQDR e seus componentes	β	Valor de P	β	Valor de P	β	Valor de P	β	Valor de P
IQDR	-0,135	0,731	-0,183	0,026	0,001	0,728	0,001	0,412
Componentes do IQDR								
Frutas totais ^a	-0,001	0,251	-0,003	0,906	-0,001	0,162	-0,001	0,519
Frutas integrais ^b	-0,063	0,564	-0,009	0,764	-0,0005	0,545	-0,001	0,687
Vegetais totais	0,097	0,344	-0,005	0,865	0,002	0,015	0,003	0,027
Vegetais verde-escuros e alaranjados e leguminosas ^c	0,118	0,238	-0,001	0,969	0,001	0,049	0,002	0,116
Cereais totais ^d	-0,042	0,209	-0,011	0,178	-0,0001	0,439	-0,0002	0,539
Grãos integrais			0,068	0,589	0,002	0,360	0,001	0,913
Leite e derivados ^e	-0,001	0,979	-0,009	0,639	-0,0002	0,536	0,0004	0,568
Carnes, ovos e leguminosas	0,061	0,224	0,008	0,492	0,007	0,003	0,001	0,041
Óleos ^f	-0,067	0,484	-0,024	0,294	-0,0002	0,742	0,001	0,475
Gorduras saturadas	0,811	0,569	0,357	0,225	-0,002	0,865	0,001	0,608
Sódio	-0,012	0,173	-0,001	0,559	-0,00004	0,602	-0,00002	0,864
Gord_AA ^{g,2}	0,173	0,703	0,279	0,007	-0,002	0,458	-0,009	0,163
Macronutrientes								
Ácidos graxos ¹	0,542	0,333	0,141	0,243	0,003	0,416	0,010	0,099
Carboidratos ¹	-0,263	0,534	-0,157	0,085	-0,002	0,582	-0,009	0,054
Proteínas ¹	0,539	0,385	-0,032	0,072	0,010	0,053	0,032	0,013

^a inclui frutas e sucos de frutas naturais;

^b exclui frutas de sucos;

^c inclui leguminosas apenas depois que a pontuação máxima de carnes, ovos e leguminosas for atingida;

^d representa o grupo de cereais, raízes e tubérculos;

^e inclui leite e derivados e bebidas à base de soja;

^f inclui gorduras mono e poli-insaturadas, oleaginosas e gordura de peixes;

^g inclui calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição;

¹ densidade expressa em % do valor calórico total da dieta ou ² expresso em gramas.

Análise de regressão linear múltipla ajustada pela idade, sexo, categoria de atividade física segundo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física).

Abreviações: Colesterol não-HDL: Lipoproteína de alta densidade não colesterol; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TAG: triacilgliceróis.

Tabela 7 (continuação). Odds ratio para dislipidemias segundo as categorias ERG estratificadas pela ingestão em percentil do IQDR e seus componentes. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=228)

	ERG 0 a 3 OR (IC95%)	ERG 4 a 7 (n=127) OR (IC95%)	ERG 8 a 10 (n=101) OR (IC95%)	P de interação
IQDR				0,178
<52.9	1	1,73 (0,57-5,22)	1,47 (0,23-9,34)	
≥52.9	1	0,49 (0,12-2,03)	0,29 (0,07-1,19)	
Componentes do IQDR				
Frutas totais^a				0,406
<35.5 Kcal/1000 Kcal	1	1,42 (0,45-4,49)	1,13 (0,24-5,23)	
≥35.5 Kcal/1000 Kcal	1	0,63 (0,15-2,66)	0,49 (0,06-4,08)	
Frutas integrais^b				0,920
<22.4 Kcal/1000 Kcal	1	1,59 (0,59-4,24)	0,39 (0,09-1,55)	
≥22.4 Kcal/1000 Kcal	1	0,78 (0,15-3,93)	0,65 (0,08-5,37)	
Vegetais totais				0,807
<42.4 Kcal/1000 Kcal	1	1,40 (0,46-4,32)	0,79 (0,15-4,27)	
≥42.4 Kcal/1000 Kcal	1	1,07 (0,34-3,34)	0,86 (0,17-4,45)	
Vegetais verde-escuros e alaranjados e leguminosas^c				0,309
<27.2 Kcal/1000 Kcal	1	2,89 (0,79-10,55)	1,01 (0,14-7,36)	
≥27.2 Kcal/1000 Kcal	1	0,35 (0,09-1,26)	0,41 (0,08-2,01)	
Cereais totais^d				0,047
<347.7 Kcal/1000 Kcal	1	1,68 (0,53-5,34)	4,29 (0,43-4,34)	
≥347.7 Kcal/1000 Kcal	1	0,62 (0,15-2,59)	0,20 (0,02-2,13)	
Grãos integrais				0,764
<7.5 Kcal/1000 Kcal	1	2,16 (0,65-7,12)	0,76 (0,09-5,96)	
≥7.5 Kcal/1000 Kcal	1	0,61 (0,18-2,06)	0,48 (0,03-2,48)	
Leite e derivados^e				0,481
<88.2 Kcal/1000 Kcal	1	1,04 (0,28-2,91)	0,55 (0,10-2,91)	
≥88.2 Kcal/1000 Kcal	1	1,01 (0,29-3,49)	0,88 (0,18-4,34)	
Carnes, ovos e leguminosas				
<199.4 Kcal/1000 Kcal	1	1,32 (0,34-5,16)	0,56 (0,06-5,22)	0,903
≥199.4 Kcal/1000 Kcal	1	0,88 (0,26-2,92)	0,64 (0,17-2,47)	
Óleos^f				0,019
<75.3 Kcal/1000 Kcal	1	3,66 (1,42-9,41)	1,16 (0,19-6,89)	

Tabela 7 (continuação). Odds ratio para dislipidemias segundo as categorias ERG estratificadas pela ingestão em percentil do IQDR e seus componentes. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=228).

	ERG 0 a 3 OR (IC95%)	ERG 4 a 7 (n=127) OR (IC95%)	ERG 8 a 10 (n=101) OR (IC95%)	P de interação
≥75.3 Kcal/1000 Kcal	1	0,23 (0,05-0,99)	0,32 (0,04-2,73)	
Gorduras saturadas				0,207
<10,4%VCT	1	0,95 (0,24-3,70)	0,49 (0,11-2,15)	
≥10,4% VCT	1	1,56 (0,53-4,58)	1,58 (0,21-12,07)	
Sódio				0,413
<1798 mg	1	1,82 (0,47-7,05)	0,58 (0,07-4,77)	
≥1798 mg	1	0,78 (0,21-2,95)	0,57 (0,12-2,69)	
Gord_AA ^{g,2}				<0,001
<26,2% VCT	1	0,29 (0,08-1,08)	0,10 (0,02-0,49)	
≥26,2% VCT	1	3,36 (0,98-11,48)	6,10 (0,83-44,68)	
Macronutrientes				
Ácidos graxos ¹				0,714
<33% VCT	1	0,94 (0,29-2,96)	0,69 (0,12-4,20)	
≥33% VCT	1	1,46 (0,47-4,54)	0,79 (0,18-3,52)	
Carboidratos ¹				0,777
<49.9% VCT	1	1,19 (0,45-3,17)	0,88 (0,23-3,34)	
≥49.9% VCT	1	1,13 (0,32-3,92)	0,49 (0,06-4,09)	
Proteínas ¹				0,670
<17,1% VCT	1	0,79 (0,23-2,75)	0,22 (0,02-2,29)	
≥17,1% VCT	1	1,29 (0,34-4,85)	1,02 (0,21-4,92)	

^a inclui frutas e sucos de frutas naturais;

^b exclui frutas de sucos;

^c inclui leguminosas apenas depois que a pontuação máxima de carnes, ovos e leguminosas for atingida;

^d representa o grupo de cereais, raízes e tubérculos;

^e inclui leite e derivados e bebidas à base de soja;

^f inclui gorduras mono e poli-insaturadas, oleaginosas e gordura de peixes;

^g inclui calorias provenientes da gordura sólida, álcool e açúcar de adição;

¹ densidade expressa em % do valor calórico total da dieta ou ² expresso em gramas.

Análise de regressão linear múltipla ajustada pela idade, sexo, categoria de atividade física segundo IPAQ (Questionário Internacional de Atividade Física).

Abreviações: VCT: Valor Calórico Total.

6.4 Associação entre o perfil de lipídios e de ácidos graxos do plasma, escore de inflamação e os genótipos das enzimas envolvidas na biossíntese dos AGPI

Após investigar a associação de risco para dislipidemias, foi verificada a possível influência do genótipo ou da dieta em relação ao risco cardiometabólico dos participantes. A **tabela 8** apresenta as características da população em relação ao perfil de ácidos graxos plasmáticos.

Tabela 8. Perfil de ácidos graxos plasmáticos dos participantes do estudo ISA-Capital 2008-2010, São Paulo (n=226)

Ácidos graxos plasmáticos	Média (%)	Erro padrão
Mirístico (C14:0)	0,84	0,40
Palmítico (C16:0)	27,60	0,30
Palmitoleico (C16:1)	1,90	0,10
Esteárico (C18:0)	11,10	0,10
Oleico (C18:1 n-9)	18,10	0,30
Linoleico (C18:2 n-6)	24,90	0,30
Linolênico (C18:3 n-3)	0,60	0,01
Dihomo-gamma linoleico (C20:3 n-6)	2,40	0,05
Aracdônico (C20:0)	9,00	0,20
Eicosapentaenoico (EPA)	0,50	0,02
Docosapentaenoico (DPA)	0,80	0,02
Docosahexaenoico (DHA)	2,10	0,10

Valores expressos em média e erro padrão.

A **tabela 9** apresenta a comparação de algumas características dos participantes segundo os genótipos da *FADS1*, da *MYRF* e da *ELOVL2*. Para tanto, foi realizado a comparação entre dois modelos estatísticos, sendo o P1 referente ao teste t de *Student* e o P2 referente ao modelo de regressão linear múltiplo ajustado por possíveis fatores de confusão, como a idade e o gênero.

As concentrações plasmáticas de HDL-c e de LDL-c são significativamente menores nos carreadores do alelo variante T para os SNP que correspondem às atividades das enzimas dessaturases (*FADS1* e *MYRF*) em ambos os modelos estatísticos. Com relação aos resultados da *ELOVL2*,

não foram observadas alterações estatisticamente diferentes entre os genótipos, bem como não foi observado resultado significativo em relação ao escore inflamatório, elaborado a partir dos valores de concentração plasmática de IL-1 β , IL-6, PCR, TNF- α e adiponectina. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas isoladas de tais biomarcadores não foram estatisticamente significativas quando avaliadas por genótipos.

A **tabela 10** apresenta a comparação entre as concentrações plasmáticas dos ácidos graxos segundo os genótipos da *FADS1*, *MYRF* e *ELOVL2*. De acordo com os resultados obtidos, as concentrações do ácido oleico foram estatisticamente maiores nos indivíduos com genótipo CT/TT em *FADS1* e AG/GG em *ELOVL2* em relação aos genótipos selvagens (CC para *FADS1* e AA para *ELOVL2*). Além disso, apenas os carreadores do alelo T tanto em *FADS1* quanto em *MYRF* tiveram concentrações de ácido linoleico e linolênico superiores em relação aos genótipos selvagens. Por outro lado, as concentrações de ácido araquidônico, de DPA, de ácidos graxos saturados e de poli-insaturados totais foram menores nos indivíduos carreadores dos alelos variantes para os três polimorfismos avaliados. O conteúdo de EPA foi menor nos carreadores do alelo T dos genes *FADS1* e *MYRF*, enquanto o conteúdo de ácido esteárico foi menor apenas nos carreadores do alelo G do gene *ELOVL2*, sendo que nestes indivíduos as concentrações plasmáticas do conteúdo total de ácidos monoinsaturados foram significativamente maiores quando comparados ao genótipo selvagem (AA).

As comparações da estimativa da atividade das enzimas estearoil CoA dessaturase (SDC_16 e SDC_18), bem como das enzimas 5 e 6 delta dessaturases (D5D e D6D) e ainda a biossíntese de ômega 3 e ômega 6 foram realizadas e os resultados obtidos descritos na **tabela 11**. No que se refere à SDC_18, pode-se observar que a atividade estimada dessa enzima é maior nos genótipos CT/TT da *FADS1* e da *ELOVL2*. Contudo, a estimativa da atividade da D5D foi estatisticamente menor na presença do alelo polimórfico para os três SNP estudados (*FADS1* CT/TT; *MYRF* GT/TT; *ELOVL2* AG/GG). Apenas para os carreadores do alelo T da *FADS1* (CT/TT), a estimativa da atividade da enzima D6D foi estatisticamente menor em relação ao genótipo selvagem CC. No tocante à biossíntese dos ômega 3 e 6, foi observado

menor estimativa da via do ômega do 3 nos indivíduos polimórficos para todos os SNP avaliados, enquanto apenas para os carreadores do alelo T do gene *FADS1* e do gene *MYRF* apresentaram menor estimativa da via de biossíntese de ômega 6 em relação ao genótipos CC e GG, respectivamente.

Tabela 9. Comparação das características dos indivíduos segundo os genótipos da *FADS1*, da *MYRF* e da *ELOVL2*. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=227)

Variáveis	<i>FADS1 (rs174546)</i>				<i>MYRF (rs174537)</i>				<i>ELOVL2 (rs953413)</i>			
	CC (n=111)	CT/TT (n= 116)	Valor de P ₁	Valor de P ₂	GG (n=112)	GT/TT (n=115)	Valor de P ₁	Valor de P ₂	AA (n=76)	AG/GG (n=151)	Valor de P ₁	Valor de P ₂
	Média (DP)	Média (DP)			Média (DP)	Média (DP)			Média (DP)	Média (DP)		
Idade (anos)	38,1 (11,8)	35,7 (13,3)	0,149	-	37,9 (11,6)	35,9 (13,4)	0,209	-	38,1 (12,0)	36,2 (12,9)	0,266	-
Feminino (%)	60,4	65,5	0,421	-	60,7	65,2	0,482	-	60,5	64,2	0,585	-
Tabagismo (%)	29,7	20,7	0,116	-	30,4	20,0	0,072	-	22,4	26,5	0,499	-
IMC (kg/m ²)	25,9 (4,3)	25,7 (5,6)	0,695	0,914	25,9 (4,3)	25,7 (5,6)	0,749	0,936	25,4 (4,2)	26,0 (4,5)	0,401	0,259
Escore de Inflamação	0,0 (3,0)	-0,0 (2,9)	0,959	0,783	-0,0 (3,0)	0,0 (2,9)	0,995	0,772	-0,1 (2,8)	0,1 (3,0)	0,581	0,419
Col não HDL (mg/dL)	136,9 (36,5)	127,8 (39,8)	0,070	0,237	136,8 (36,4)	127,9 (39,9)	0,084	0,217	134,8 (40,1)	131,0 (37,5)	0,48/	0,879
HDL-c (mg/dL)*	50,9 (16,7)	46,9 (13,2)	0,040	0,029	50,7 (16,6)	47,1 (13,4)	0,055	0,044	49,3 (12,5)	48,6 (16,3)	0,429	0,427
LDL-c (mg/dL)	112,8 (30,7)	102,4 (33,0)	0,010	0,046	112,5 (30,7)	102,6 (33,1)	0,020	0,049	111,4 (31,8)	105,5 (32,4)	0,199	0,371
TAG (mg/dL)*	120,4 (62,6)	129,2 (107,3)	0,773	0,750	120,9 (62,7)	128,8 (107,5)	0,699	0,898	116,8 (82,1)	129,0 (91,1)	0,261	0,094

Abreviações: Colesterol não-HDL: Lipoproteína de alta densidade não colesterol; IMC: Índice de massa corporal; HDL: Lipoproteína de alta densidade; LDL: Lipoproteína de baixa densidade; TAG: triacilgliceróis. * Variáveis transformadas em log; Escore inflamatório foi elaborado à partir das concentrações plasmáticas de interleucina 1 β , interleucina 6, proteína C-reativa, fator de necrose tumoral α e adiponectina; P₁: Modelo referente ao teste T de *Student*; P₂: Modelo de regressão linear múltiplo ajustado por idade e sexo.

Tabela 10 (continuação). Comparação das concentrações plasmáticas do perfil de ácidos graxos segundo os genótipos da *FADS1*, da *MYRF* e da *ELOVL2*. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=226)

Ácidos graxos plasmáticos	<i>FADS1</i> (rs174546)			<i>MYRF</i> (rs174537)			<i>ELOVL2</i> (rs953413)		
	CC (n=111) Mediana (Min-Máx)	CT/TT (n=115) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	GG (n=112) Mediana (Min-Máx)	GT/TT (n=114) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	AA (n=76) Mediana (Min-Máx)	AG/GG (n=150) Mediana (Min-Máx)	Valor de P
Mirístico (C14:0)	0,79 (0,18-2,07)	0,72 (0,18-2,41)	0,808	0,79 (0,18-2,08)	0,72 (0,18-2,41)	0,665	0,69 (0,18-1,80)	0,79 (0,22-2,41)	0,112
Palmitico (C16:0)	27,80 (19,42-36,00)	27,27 (18,76-34,67)	0,055	27,80 (19,42-36,00)	27,27 (18,76-34,67)	0,065	27,2 (19,42-36,00)	27,81 (18,76-34,77)	0,245
Palmitoleico (C16:1)	1,75 (0,58-4,31)	1,82 (0,26-5,26)	0,610	1,76 (0,58-4,31)	1,81 (0,26-5,26)	0,849	1,69 (0,53-3,75)	1,82 (0,26-5,26)	0,185
Esteárico (C18:0)	11,40 (3,35-17,14)	11,04 (5,72-14,76)	0,060	11,33 (7,68-17,14)	11,04 (5,72-14,76)	0,141	11,61 (6,65-17,14)	11,03 (5,72-14,76)	0,019
Oleico (C18:1 n-9)	16,89 (8,04-27,03)	17,88 (10,58-32,41)	0,034	16,90 (8,04-27,03)	17,87 (10,58-32,41)	0,071	16,27 (8,04-32,41)	17,89 (10,69-30,09)	0,007
Linoleico (C18:2 n-6)	24,37 (15,30-31,62)	26,68 (15,63-34,03)	<0,001	24,33 (15,30-31,61)	26,58 (15,63-34,03)	<0,001	24,89 (16,31-33,56)	24,99 (15,30-34,03)	0,916
Linolênico (C18:3 n-3)	0,55 (0,21-1,32)	0,64 (0,31-1,49)	0,024	0,56 (0,21-1,32)	0,63 (0,31-1,49)	0,032	0,58 (0,27-1,49)	0,62 (0,21-1,43)	0,098
Dihomo-gamma linoleico (C20:3 n-6)	2,41 (1,17-3,67)	2,36 (1,17-3,59)	0,832	2,41 (1,18-3,67)	2,37 (1,17-3,59)	0,971	2,45 (1,17-3,59)	2,39 (1,18-3,67)	0,426
Aracdônico (C20:0)	9,96 (4,93-16,01)	7,99 (4,04-13,37)	<0,001	9,86 (4,93-16,02)	8,00 (4,05-13,37)	<0,001	9,18 (4,56-16,02)	8,58 (4,05-13,61)	0,037

Tabela 10 (continuação). Comparação das concentrações plasmáticas do perfil de ácidos graxos segundo os genótipos da *FADS1*, da *MYRF* e da *ELOVL2*. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=226)

Ácidos graxos plasmáticos	<i>FADS1</i> (rs174546)			<i>MYRF</i> (rs174537)			<i>ELOVL2</i> (rs rs953413)		
	CC (n=111) Mediana (Min-Máx)	CT/TT (n=115) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	GG (n=112) Mediana (Min-Máx)	GT/TT (n=114) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	AA (n=76) Mediana (Min-Máx)	AG/GG (n=150) Mediana (Min-Máx)	Valor de P
Docosapentaenoico (DPA)	0,84 (0,32-1,15)	0,72 (0,32-1,60)	0,000	0,84 (0,32-1,51)	0,72 (0,32-1,60)	0,000	0,85 (0,32-1,60)	0,74 (0,32-1,51)	0,005
Docosahexaenoico (DHA)	2,12 (0,87-4,71)	1,93 (0,68-5,81)	0,057	2,10 (0,87-4,71)	1,94 (0,68-5,80)	0,111	2,02 (0,68-5,81)	1,95 (0,68-4,89)	0,365
Ácidos graxos saturados (total)	40,73 (31,36-47,75)	39,82 (32,57-47,19)	0,002	40,65 (31,36-47,75)	39,88 (32,57-49,19)	0,009	40,26 (31,36-47,75)	40,29 (32,57-49,19)	0,979
Ácidos graxos mono-insaturados (total)	18,57 (9,09-30,78)	19,77 (11,51-35,42)	0,054	18,64 (9,09-30,78)	19,76 (11,51-35,42)	0,108	18,08 (9,10-35,42)	19,76 (12,04-31,89)	0,010
Ácidos graxos poli-insaturados (total)	41,14 (28,14-51,18)	41,52 (25,33-52,69)	0,960	41,13 (28,14-51,18)	41,59 (25,33-52,69)	0,879	42,49 (25,33-51,27)	40,58 (26,62-52,69)	0,032
Ômega 3	3,95 (2,37-9,93)	3,79 (1,89-10,37)	0,008	3,94 (2,37-9,93)	3,80 (1,89-10,37)	0,029	3,91 (1,95-10,37)	3,84 (1,89-8,50)	0,216
Ômega 6	37,07 (24,92-43,44)	37,59 (23,38-47,55)	0,639	37,05 (24,92-46,44)	37,63 (23,38-47,55)	0,628	38,15 (23,38-47,13)	36,75 (24,06-47,55)	0,109

Valores expressos em mediana (mínimo e máximo), segundo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Ácidos graxos mono-insaturados totais: Soma de C16:1 n-7 + C18:1 n-9; Ácidos graxos poli-insaturados totais: Soma de ômega 3 + ômega 6; Ácidos graxos saturados totais: Soma de C14:0 + C16:0 + C18:0; Ômega 3: Soma das concentrações de C18:3 + EPA + DPA + DHA; Ômega 6: Soma das concentrações de C18:2 + ácido aracdônico.

Tabela 11. Comparações da estimativa da atividade das enzimas e da biossíntese dos ômega 3 e 6 segundo os genótipos da *FADS1*, da *MYRF* e da *ELOVL2*. Estudo ISA-Capital, 2008-2010, São Paulo (n=226)

Variáveis	<i>FADS1</i> (rs174546)			<i>MYRF</i> (rs174537)			<i>ELOVL2</i> (rs953413)		
	CC (n=111) Mediana (Min-Máx)	CT/TT (n=115) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	GG (n=112) Mediana (Min-Máx)	GT/TT (n=114) Mediana (Min-Máx)	Valor de P	AA (n=76) Mediana (Min-Máx)	AG/GG (n=150) Mediana (Min-Máx)	Valor de P
SDC_16	0,63 (0,22-0,13)	0,06 (0,01-0,16)	0,422	0,64 (0,02-0,13)	0,06 (0,01-0,16)	0,654	0,62 (0,02-0,12)	0,06 (0,01-0,16)	0,291
SDC_18	1,47 (0,51-3,06)	1,67 (0,73-4,88)	0,025	1,48 (0,51-3,25)	1,66 (0,73-4,88)	0,061	1,42 (0,51-4,88)	1,65 (0,86-4,32)	0,007
D5D	4,05 (1,43-8,62)	3,11 (1,83-6,93)	<0,001	4,03 (1,43-8,62)	3,07 (1,83-6,94)	<0,001	3,84 (1,43-7,69)	3,53 (1,87-8,62)	0,030
D6D	0,10 (0,04-0,18)	0,09 (0,04-0,19)	0,028	0,10 (0,04-0,18)	0,09 (0,04-0,19)	0,054	0,98 (0,04-0,19)	0,94 (0,04-0,18)	0,567
Via ômega 3	0,94 (0,26-5,60)	0,59 (0,12-7,34)	<0,001	0,91 (0,26-5,60)	0,60 (0,12-7,34)	<0,001	0,91 (0,16-7,34)	0,67 (0,12-2,74)	0,020
Via ômega 6	0,40 (0,20-0,75)	0,30 (0,14-0,54)	<0,001	0,40 (0,20-0,75)	0,29 (0,14-0,54)	<0,001	0,36 (0,14-0,75)	0,34 (0,16-0,71)	0,099

Valores expressos em mediana (mínimo e máximo), segundo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Abreviações: SDC_16: atividade estimada da enzima estearoil CoA dessaturase (C16:1/C16:0); SDC_18: atividade estimada da enzima estearoil CoA dessaturase (C18:1/C18:0); D5D: Atividade estimada da enzima delta-5 dessaturase (AA/C20:3 n-6); D6D: Atividade estimada da enzima delta-6 dessaturase (C20:3/C18:2 n-6); Via ômega 3: Relação entre C20:5/C18:3 n-3; Via ômega 6: Relação entre C20:4/C18:2n-6.

7. DISCUSSÃO

7.1 Associação entre o IQDR e o ERG com o IMC e a adiposidade corporal

De acordo com a hipótese do genótipo econômico, alguns genes foram selecionados pela capacidade de poupar energia em períodos de escassez de alimentos e, desse modo, conferir mais sobrevivência aos indivíduos. Genes como o *FTO* que inicialmente proporcionavam certo benefício pelo estoque de energia, hoje estão associados ao quadro obesidade, que por ser multifatorial, envolve também os hábitos de vida como o padrão de dieta ocidental, bem como o sedentarismo (QASIM *et al.*, 2018).

Nesse sentido, diversos estudos demonstraram a associação entre a presença de polimorfismos no *FTO* e o aumento do IMC (FRAYLING *et al.*, 2007; SCUTERI *et al.*, 2007; MEYRE *et al.*, 2009), sugerindo influência genética tanto na prevalência de obesidade quanto no comportamento alimentar, uma vez que indivíduos homozigotos para o alelo A (rs9939609), por exemplo, podem apresentar maior concentração plasmática de grelina (KARRA *et al.*, 2013), cujo fato favorece menor sensação de saciedade e, desse modo, favorece o aumento do risco para obesidade (PHILLIPS *et al.*, 2012) e elevação do IMC, sobretudo quando a alimentação é rica em ácidos graxos saturados (AGS) (CORELLA *et al.*, 2011). Além disso, o genótipo de risco (AT/AA) para o *FTO* (rs9939609) pode ser influenciado por fatores ambientais, como o padrão alimentar e a atividade física (YANG *et al.*, 2012; QI *et al.*, 2014; REDDON *et al.*, 2016; QASIM *et al.*, 2018).

Nesse sentido, no presente estudo, o consumo de vegetais totais e de vegetais verdes escuros e alaranjados e leguminosas foi inversamente associado ao IMC. O consumo frequente de fibras alimentares (presentes em hortaliças, grãos integrais, raízes e tubérculos, por exemplo) pode favorecer a saciedade e promover esvaziamento gástrico tardio (HOWARTH *et al.*, 2001). Santos *et al.* (2016) investigaram o consumo alimentar em participantes do ISA-Capital e mostraram que a maior contribuição do conteúdo de fibras

alimentares foi devido ao consumo de feijões, seguido de laranja, banana, tomate e maçã.

As fibras alimentares também podem atenuar a glicemia pós-prandial e a resposta à ação da insulina, bem como influenciar a secreção de peptídeos hormonais no intestino capazes de regular a saciedade, como a grelina, contribuindo dessa forma para o controle do peso corporal (KARHUNEN *et al.*, 2008). Além do controle direto na saciedade, as fibras alimentares exercem indiretamente um papel na manutenção da saúde da microbiota intestinal, uma vez que a fermentação bacteriana de fibras solúveis resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, o propionato e o acetato. Esses AGCC podem modular a secreção e liberação da serotonina entero-endócrina (5HT), do peptídeo YY (PYY), do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1), da grelina e da leptina, os quais estão envolvidos com o balanço energético e sinais centrais de saciedade (CLARKE *et al.*, 2014; AGUIRRE *et al.*, 2015).

O consumo de leite e derivados (alimentos fonte de vitamina D) também apresentou associação negativa com o IMC, mostrando que a composição corporal pode ser influenciada pelo status desse nutriente. Baixas concentrações plasmáticas de vitamina D assim como a obesidade representam condições de saúde que merecem atenção do setor público. A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel e participa de diversos processos metabólicos, incluindo a interação com a leptina (hormônio da saciedade), mostrando que na deficiência de vitamina D, a expressão de leptina pode ser reduzida e dessa forma favorecer a percepção de fome e aumentar a chance aumento de adiposidade (SAVASTANO *et al.*, 2017).

O perfil inflamatório do consumo de leite e derivados foi avaliado na população adulta do ISA-Capital por Gadotti *et al.* (2018). O estudo observou que o consumo de iogurte foi associado com menor status inflamatório, ao passo que, o consumo de queijo com maior status inflamatório, sendo que este foi o que mais contribuiu para o risco de DCNT, entre elas a obesidade.

Em obesos (IMC $>35 \text{ Kg/m}^2$) que realizaram cirurgia bariátrica, a efetividade de perda peso pode ir além das estratégias nutricionais adequadas, sendo influenciada pela herança genética (NICOLETTI *et al.*, 2017). Mulheres

carreadoras do alelo de risco A (*FTO* rs9939609) podem apresentar reganho de peso, mesmo no período de 36 meses pós-cirurgia em comparação às carreadoras do genótipo selvagem TT (RODRIGUES *et al.*, 2015).

Uma das hipóteses associadas à adiposidade e à presença de polimorfismo no *FTO* se refere ao fato de que esse gene é expresso no núcleo arqueado do hipotálamo e, portanto, pode atuar no papel central do consumo alimentar (LOOS e YEO, 2014). Um estudo realizado com mais de 10 mil caucasianos identificou aumento de IMC nos carreadores dos genótipos de risco para os polimorfismos do *FTO* (rs1421085; rs9939609; rs17817449 e rs8050136) quando o consumo de proteínas foi alto (HARDY *et al.*, 2014). Nesse contexto, é relevante destacar que diversos alimentos fontes de proteínas também são fontes de lipídios.

O efeito específico de determinado macronutriente no genótipo do *FTO* (rs9939609) foi investigado no estudo com 734 europeus obesos, que receberam dieta hipocalórica, por 10 semanas, o qual mostrou que indivíduos carreadores do alelo A quando submetidos à dieta com maior teor de proteínas e de lipídios (40-45% de lipídios; 15% de proteínas e 40-45% de carboidratos) parecem ter menor gasto energético de repouso em relação aos indivíduos com o genótipo TT (GRAU *et al.*, 2009).

Recentemente, Merritt *et al.* (2018) encontraram associação positiva entre o consumo de proteínas (>18% valor calórico da dieta) e aumento de IMC para os homozigotos asiáticos (AA) do *FTO* rs1558902, mas não encontraram diferenças em indivíduos caucasianos, fato este que pode estar associado às diferentes frequências desse SNP de acordo com as ancestralidades.

O presente estudo identificou associação positiva entre o IMC e as maiores categorias (3 a 5) do escore de risco genético para o consumo de carnes, ovos e feijão, ou seja, os principais representantes alimentares de fontes de proteínas, indicando possível relação do *FTO* como sensor de aminoácidos, mecanismo não totalmente elucidado, mas que é estudado em modelos animais e linhagens celulares (CHEUNG *et al.*, 2013).

Outro fato importante é que a presença de SNP no gene *FTO* parece ter associação com o consumo total de energia, além dos macronutrientes. Tal associação foi investigada no estudo denominado *Food4Me* numa amostra de

1280 indivíduos adultos europeus. A ingestão dietética e escores de qualidade da dieta (*Healthy Eating Index* e *PREDIMED - Mediterranean diet*) foram estimadas a partir do questionário de frequência alimentar e os indivíduos com o genótipo de risco no *FTO* que consumiram maior quantidade de bebidas açucaradas, lipídios saturados e salgadinhos tipo *snacks* apresentaram aumento significativo de IMC quando comparados aos indivíduos com genótipo selvagem (TT). Cabe destacar que apenas quando participantes polimórficos se encontravam no maior tercil em relação ao consumo de frituras, o IMC mostrou aumento significativo (LIVINGSTONE *et al.*, 2016).

Uma revisão sistemática e metanálise (n = 213.173 indivíduos), mostrou que a ingestão total de lipídios e de proteínas totais foi maior naqueles adultos carreadores do alelo de risco do gene do *FTO* (LIVINGSTONE *et al.*, 2015), sugerindo que, principalmente, o consumo de ácidos graxos saturados pode influenciar a maior associação com a adiposidade, como observado por Corella *et al.* (2011).

Todavia, os resultados do presente estudo não apresentaram diferença significativa entre genótipo e o consumo do componente Gord_AA (composto pelo conteúdo energético de lipídios, açúcares livres e álcool), como observado em outros estudos para o conteúdo de lipídios (QI *et al.*, 2014; REDDON *et al.*, 2016).

Foi observada também interação significativa entre o consumo de carboidratos influenciando o IMC, sugerindo influência do padrão de dieta estilo ocidental, o qual também é caracterizado por uma alta ingestão de bebidas adoçadas com açúcar, contribuindo para o risco do fenótipo de maior adiposidade, interação esta que pode ser mais relevante entre aqueles que consomem mais açúcar de adição e que apresentam maior predisposição genética para aumento de peso corporal (QI *et al.*, 2012). Neste contexto, a compreensão das interações entre a ingestão de macronutrientes com o genótipo é importante para determinar o papel desses fatores na fisiopatologia da obesidade.

Embora um número considerável de estudos tenha mostrado o impacto da ingestão de AGS e o risco de obesidade para indivíduos carreadores do alelo A (QI *et al.*, 2014; REDDON *et al.*, 2016), cabe destacar

que o presente estudo também observou que a ingestão total de carboidratos (em kcal) tem sido associada ao IMC em uma amostra da população brasileira. Na população de indianos asiáticos, por exemplo, Vimalaswaran et al. (2016) encontraram interação positiva para indivíduos entre o terceiro tercil de ingestão de carboidratos (carreadores de alelos A para *FTO* rs8050136) e risco de obesidade (OR: 2,46; $p = 1,0 \times 10^{-5}$), mas não para outro SNP *FTO* (rs1176023), o qual também foi estudado pelos pesquisadores.

Embora se acredite que o SNP do *FTO* possa influenciar o consumo alimentar e gasto energético, ainda pouco se conhece sobre o mecanismo relacionado ao consumo específico de determinado macronutriente no aumento da adiposidade corporal. O padrão de dieta pode ser indicativo de um estilo de vida não saudável e, portanto, a presença exclusiva e de forma isolada do SNP não influencia a ponto de estabelecer determinado desfecho, o qual é principalmente influenciado pelo estilo de vida (QI et al., 2014).

O presente estudo tem algumas limitações. Foi realizado um estudo de delineamento transversal e, por isso, não se pode inferir a causalidade associada ao risco de obesidade, pois se trata de um mecanismo poligênico, e vários fatores ambientais podem contribuir para essa condição de saúde. A pequena amostra apresentada neste trabalho em comparação com as grandes coortes europeias representa outra limitação, mas os resultados de uma população representativa de São Paulo (a cidade mais populosa do Brasil) e o uso de ERG como uma abordagem genética e o IQDR (ferramenta para avaliar a qualidade da dieta) são estratégias importantes no desenho do estudo.

Ainda, cabe ressaltar que um ponto positivo em relação ao presente estudo foi considerar como parte do ajuste da análise estatística sub-relatos e o conhecimento de certas ações para perder peso na resposta específica do questionário que nos permitiram resolver parte da limitação do desenho experimental, uma vez que a intenção de fazer dieta e, dessa forma, consumir mais hortaliças, por exemplo, poderia ser mais frequente no grupo de indivíduos carreadores de alelos de risco para os SNP do *FTO* e que ao mesmo tempo estariam acima do peso.

7.2 Associação entre o IQDR e o perfil lipídico no plasma e o *odds ratio* para dislipidemias

Para avaliar a influência da dieta sobre as frações lipídicas, foi realizada uma análise de regressão linear múltipla incluindo os componentes e nutrientes do IQDR que permite a mensuração dos fatores de risco dietéticos para doenças crônicas, avaliando e monitorando a dieta da população (ANDRADE *et al.*, 2013). Fatores não modificáveis (exemplo: genética) e modificáveis (exemplo: padrão alimentar) podem favorecer desfechos clínicos cardiovasculares relevantes (LOTTENBERG *et al.*, 2012).

A avaliação do colesterol não-HDL (calculado a partir da diferença entre colesterol total e o HDL-c) representa o conteúdo de colesterol presente em todas as lipoproteínas aterogênicas, podendo ser considerado marcador importante no risco cardiovascular na prevenção primária e secundária (VIRANI *et al.*, 2011). Alterações no metabolismo lipídico podem ser influenciadas pela herança genética e pelos fatores ambientais, com destaque para a dieta (LOTTENBERG *et al.*, 2012).

No presente estudo, o consumo de carnes, ovos e feijões apresentou associação positiva com as concentrações de colesterol não-HDL e de triacilgliceróis. Nesse sentido, sabe-se que o consumo de carnes está relacionado à maior mortalidade cardiovascular e o consumo de carnes processadas está associado com alterações das concentrações de insulina e glicemia (FRETTS *et al.*, 2015).

Em São Paulo, o consumo de carnes foi avaliado em participantes do estudo ISA-Capital (CARVALHO *et al.*, 2014), o qual mostrou que, em 2003, o consumo médio de carne vermelha e processada era de 100 g/dia, ao passo que, em 2008, houve aumento para 113 g/dia, quantidade superior àquela recomendada pelo *World Cancer Research Fund*, que limita o consumo semanal em 500 g de carne vermelha ou processada, cuja recomendação visa a redução do risco de câncer (WORLD CANCER REPORT, 2014). Dentre os principais representantes do consumo de carnes processadas destacam-se alta ingestão de salsichas (60%), seguida de presunto, frango empanado

industrializado e mortadela (CARVALHO *et al.*, 2014), potencializando o risco para eventos cardiovasculares (BECHTHOLD *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2017).

Estudos de associação ampla do genoma (GWAS) identificaram e confirmaram vários genes que podem influenciar a variação interindividual em importantes biomarcadores do perfil lipídico, como HDL-c, LDL-c, colesterol total e TAG (AHMAD *et al.*, 2017). Cabe destacar que a variabilidade genética pode contribuir para elevar o risco de desenvolvimento de distúrbios metabólicos e, desse modo, o uso do ERG como caráter preditivo pode ser uma ferramenta importante em condições poligênicas quando comparada à avaliação isolada de SNP (RAPATTI *et al.*, 2010; GONI *et al.*, 2015; CIUCULETE *et al.*, 2017). Nesse sentido, foram selecionados sete SNP para compor o ERG, os quais apresentavam associação com o risco para dislipidemia.

No presente estudo, observou-se que quando o consumo de lipídios insaturados no componente “óleo”, representado pelas fontes de ácidos monoinsaturados, ácidos poli-insaturados, frutas oleaginosas e óleos de peixe, foi acima da média, os indivíduos na categoria intermediária de ERG (4 a 7) apresentaram menor risco para dislipidemia, podendo conferir certa proteção cardiovascular (BLAIR *et al.*, 2014; OOI *et al.*, 2015), a qual pode ser atribuída também devido à presença de compostos fenólicos com ação antioxidantes de azeite de oliva extra-virgem (PIRODDI *et al.*, 2016), assim como à presença de AGPI, principalmente os ácidos graxos ômega 3, e a redução das concentrações plasmáticas de triacilgliceróis, VLDL-colesterol e apolipoproteína B 100 (HARRIS *et al.*, 2006; BENES *et al.*, 2016; YANAI *et al.*, 2018).

Por outro lado, quanto menor a ingestão do componente Gord_AA, mesmo na maior categoria de ERG (8 a 10), menor o risco para dislipidemia, confirmando o papel do AGS (FIGUEIREDO *et al.*, 2017), da ingestão de álcool (NOGUEIRA *et al.*, 2017) e do consumo de açúcar (ARAGNO *et al.*, 2017) em distúrbios metabólicos associados. No tocante aos AGS, estes se correlacionam positivamente com a razão colesterol total / HDL-c, enquanto ambas as concentrações de ácidos graxos linolênico e poli-insaturado (AGPI) correlacionam-se negativamente com a razão colesterol total / HDL-c,

sugerindo redução do risco de doença cardíaca coronária (RUIZ-NÚÑEZ *et al.*, 2014).

Krarp et al. (2015), em um estudo prospectivo de base populacional, genotiparam 6.041 indivíduos dinamarqueses e construíram um ERG baseado em 45 variantes do GWAS para prever a previsibilidade clínica e incidente de infarto do miocárdio e doença coronariana, mas encontraram associação significativa apenas para eventos de infarto, mostrando que o escore clínico foi mais eficaz para prever a doença coronariana do que a genética, diferentemente para o risco de infarto, em que as duas correlações foram importantes.

Nesse sentido, vale destacar que os polimorfismos podem ser influenciados por fatores ambientais e na tentativa de superar esse obstáculo, foi utilizado um ERG, que é a soma do efeito de cada alelo correspondente ao polimorfismo genético, aumentando o poder de detectá-los. Da mesma forma, foi utilizado o IQDR, que é uma ferramenta para medir a qualidade da dieta e não apenas aumenta o poder de detectar um efeito da dieta, mas também incorpora o efeito simultâneo de cada componente alimentar do padrão de consumo da população de São Paulo.

7.3 Associação entre o perfil de lipídios e de ácidos graxos do plasma, escore de inflamação e os genótipos das enzimas envolvidas na biossíntese dos AGPI

No presente estudo, foi realizada a avaliação do perfil de ácidos graxos plasmáticos e as possíveis associações entre os indivíduos classificados segundo a presença do alelo variante para cada polimorfismo estudado. Foi observado que carreadores do alelo variante T no SNP da *FADS1* apresentaram redução significativa das concentrações plasmáticas de HDL-c em ambos os modelos de análise, ao passo que apenas para o modelo de regressão linear multifatorial ajustada, a concentração de HDL-c foi estatisticamente menor nos carreadores do alelo variante T no SNP da *MYRF*. Da mesma forma, em ambos os modelos e para os mesmos polimorfismos (*FADS1* e *MYRF*) foram observadas concentrações significativamente menores

de LDL-c, contribuindo assim para reduzir o risco de aterogênese (WINKLHOFFER-ROOB *et al.*, 2017).

Diferentemente da maioria dos polimorfismos estudados em nutrigenética, *FADS1* e *MYRF* parecem contribuir para um efeito benéfico, sendo que, parte desse efeito pode ser atribuído ao consumo de AGPI, sobretudo o consumo total de ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 (HELLSTRAND *et al.*, 2012). Nesse sentido, foi investigado também se o conteúdo do perfil de ácidos graxos plasmáticos poderia apresentar alguma associação com a presença dos SNP em *FADS1* e *ELOVL2*.

Participantes carreadores do alelo T (CT/TT para *FADS1* e GT/TT para *MYRF*) apresentaram concentrações significativamente maiores de ácido linoleico e linolênico, em contrapartida, as concentrações de ácido araquidônico, EPA, DPA, AGS e o conteúdo total de ômega foram estatisticamente menores nos indivíduos polimórficos, com ressalva apenas para os genótipos CT/TT na *FADS1* que apresentaram maiores concentrações de ômega 9. Uma das hipóteses relacionada aos fatos supramencionados é que a presença de SNP nessas enzimas pode prejudicar suas respectivas atividades, reduzindo a formação de eicosanoides tanto de série par (oriundos do ácido linoleico) quanto de série ímpar (provenientes do ácido alfa-linolênico).

O ácido graxo α -linolênico atua como precursor para a síntese de ácidos graxos poli-insaturados ω -3 que apresentam cadeia mais longa e maior número de insaturações, como o ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5 ω -3) e o ácido docosaexaenoico (DHA; 22:6 ω -3), os quais estão presentes em quantidades consideráveis no óleo de peixe. É digno de nota que a concentração de α -linolênico no sangue, nas células e nos tecidos é significativamente inferior à concentração de EPA e DHA, o que sugere que a função biológica primária do α -linolênico seria atuar como substrato para a síntese de EPA e DHA. Contudo, evidências indicam que a conversão de α -linolênico para EPA e DHA, em humanos, é relativamente baixa, sendo a conversão do α -linolênico para o EPA estimada em 8-12% e, para o DHA, inferior a 1% (BURDGE; WOOTON, 2002).

Os ácidos graxos poli-insaturados ω -3 e ω -6 exercem relevante modulação na resposta inflamatória, uma vez que originam diferentes séries de eicosanoides, as quais têm efeitos distintos em relação à intensidade da

resposta inflamatória. Nesse contexto, o ácido graxo araquidônico (ω -6) gera eicosanoides de série par, como a prostaglandina E2 e o leucotrieno B4, os quais induzem efeitos pró-inflamatórios, como aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, febre e quimiotaxia. Não obstante, a prostaglandina E2 também apresenta efeitos anti-inflamatórios, como redução da produção de IL-1 e TNF- α . O ácido graxo EPA atua como precursor de eicosanoides de série ímpar, como prostaglandina E3, tromboxano A3 e leucotrieno B5, os quais induzem uma resposta inflamatória de menor intensidade. Por exemplo, o leucotrieno B5 é de 10 a 100 vezes menos potente como agente quimiotático para neutrófilos em comparação ao leucotrieno B4 (CALDER, 2015). O EPA também atua como um inibidor competitivo pelas enzimas COX-2 e 5-LOX em relação ao ácido araquidônico e, desse modo, promove a redução da síntese de eicosanoides de série par (KALUPAHAN *et al.*, 2010).

Em relação à presença de SNP na enzima *ELOVL2*, foi observado que os carreadores do alelo G apresentaram menor concentração plasmática de ácido esteárico, de ácido araquidônico, de DPA e do conteúdo total de AGPI, confirmando o fato de que a atividade adequada da *ELOVL2* permite a conversão de DPA em DHA (CHILTON *et al.*, 2017). Por outro lado, obtiveram maiores concentrações de ácido oleico, sugerindo maior potencial cardioprotetor desse ácido graxo em relação aos AGPI, uma vez que é capaz de limitar a formação de LDL oxidada, caracterizada por ser pró-aterogênica (CALDER, 2015).

A enzima estearoil-CoA dessaturase (SDC) tem papel central no controle do processo de lipogênese e está presente na membrana do retículo endoplasmático, onde catalisa a síntese de AGMI (oleico e palmitoleico) a partir dos ácidos palmítico e esteárico, respectivamente (ALJOHANI *et al.*, 2017). No presente estudo, a atividade estimada da SDC₁₈ (razão C18:1/C18:0) foi estatisticamente maior nos carreadores do alelo T da *FADS1* e entre os carreadores do alelo G da *ELOVL2*, o que sugere redução do risco cardiovascular, uma vez que o aumento da atividade enzimática da SDC₁₈ está associada ao aumento da síntese de AGMI, dentre eles o ácido oleico, cujo nutriente foi considerado como um dos fatores relacionados à redução do risco de evento cardíaco no estudo PREDIMED (ESTRUCH *et al.*, 2013).

A presença do alelo polimórfico nos três genes avaliados foi menor para estimativa da D5D e da biossíntese de ômega 3, enquanto a estimativa da D6D foi menor apenas nos carreadores do alelo T da *FADS1* e a biossíntese do ômega 6 mostrou associação negativa com os polimorfismos de *FADS1* e de *MYRF*. Tais fatos corroboram com evidências científicas de que esses SNP tem papel chave na biossíntese AGPI que, por sua vez, podem estar associadas às concentrações circulantes e celulares dos ácidos graxos ômega 3 e 6 em humanos (TANAKA *et al.*, 2009; MATHIAS *et al.*, 2011).

Esse conjunto de evidências desafia o conceito de que a biossíntese de que os AGPI são uniformes entre indivíduos e populações e que, portanto, considerar apenas a razão do consumo entre ômega 6/ômega 3 — que é muito útil na recomendação apropriada na promoção de saúde pública (SIMOPOULOS, 2010; SIMOPOULOS, 2016) — pode não ser o suficiente para considerar a saúde metabólica baseada nos conceitos de nutrição personalizada (CHILTON *et al.*, 2017).

Cabe ainda ressaltar que esse tópico do presente estudo tem a limitação de que grande parte das variáveis avaliadas não apresentaram distribuição normal e por esse motivo, a análise estatística não pôde ser realizada considerando o método “survey” na programação. O método “survey” de análise possibilita expandir a representatividade de determinada amostra de indivíduos, desde que as variáveis apresentem distribuição normal.

8. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos é possível concluir que:

- O consumo alimentar mostrou associação com o IMC, enquanto o IMC não apresentou associação com ERG (baseado nos SNP do *FTO*), no entanto, o ERG mostrou interação com o consumo alimentar para influenciar o IMC.
- Em relação ao perfil de lipídios, a avaliação do consumo por meio do IQDR e seus componentes (vegetais totais; carnes, ovos e leguminosas; Gord_AA; total de proteínas) mostrou associação positiva com as frações de

lipídios plasmáticos (colesterol não-HDL, TAG, HDL-c). Ao mesmo tempo, verificou-se interação entre ERG (baseado nos SNP em *LDLR*, *APOB*, *APOA5* e *LIPC*) e o IQDR e seus componentes, influenciando maior chance para dislipidemias quando o consumo de óleos foi abaixo da média e de Gord_AA foi acima da média.

- Foi observada associação entre os SNP presentes nos genes *FADS1* e *MYRF* e as concentrações plasmáticas de HDL-c e LDL-c, ao passo que carreadores dos alelos de risco apresentaram alterações nas concentrações de ácidos graxos plasmáticos;
- Com relação à estimativa das atividades das enzimas *esteaoiril Co-A* redutase, delta 5-dessaturase e delta 6-dessaturase, a presença de SNP em *FADS* e *MYRF* mostraram influência na via de biossíntese dos AGPI;
- A via de biossíntese de ômega 3 e de ômega 6 mostrou redução significativa da estimativa de atividade nos indivíduos carreadores do alelo de risco para os três SNP estudados (*FADS*, *MYRF* e *ELOVL2*).
- Com relação à estimativa das atividades das enzimas *esteaoiril Co-A* redutase, delta 5-dessaturase e delta 6-dessaturase, bem como a via de biossíntese de ômega 3 e ômega 6, a presença de tais SNP mostraram influência tanto na via de biossíntese dos AGPI quanto na estimativa de atividade das respectivas enzimas avaliadas.

A presença dos SNP estudados na população de São Paulo mostrou associações em relação ao aumento do risco para adiposidade corporal e dislipidemias, podendo também apresentar associações com a qualidade da dieta dos participantes. Nesse sentido, a aplicação do IQDR junto com o ERG pode ser uma ferramenta útil na identificação de associações entre gene-nutriente e o impacto nas doenças metabólicas.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguirre M, Venema K. Does the Gut Microbiota Contribute to Obesity? Going beyond the Gut Feeling. **Microorganisms**. 2015 Apr 27;3(2):213-35.

Ahmad S, Mora S, Franks PW et al. Adiposity and Genetic Factors in Relation to Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Women's Genome Health Study. 2017;**Clin Chem**. Nov 2.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P. **Molecular Biology of the Cell**. Sixth Edition. Garland Science: New York and Abingdon, UK, 2014.

ALJohani AM, Syed DN, Ntambi JM. Insights into Stearoyl-CoA Desaturase-1 Regulation of Systemic Metabolism. **Trends Endocrinol Metab**. 2017 Dec;28(12):831-842.

Anand SS, Xie C, Paré G, Montpetit A, Rangarajan S, McQueen MJ, Cordell HJ, Keavney B, Yusuf S, Hudson TJ, Engert JC; INTERHEART Investigators. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study. **Circ Cardiovasc Genet**. 2009 Feb;2(1):16-25.

Andrade SC, Previdelli ÁN, Marchioni DM, Fisberg RM. Evaluation of the reliability and validity of the Brazilian Healthy Eating Index Revised. **Rev Saude Publica**. 2013 Aug;47(4):675-83.

Aragno M, Mastrocola R. Dietary Sugars and Endogenous Formation of Advanced Glycation Endproducts: Emerging Mechanisms of Disease. 2017; **Nutrients**. Apr 14;9(4).

Bechthold A, Boeing H, Schwedhelm C, Hoffmann G, Knüppel S, Iqbal K, De Henauw S, Michels N, Devleesschauwer B, Schlesinger S, Schwingshackl L.

Food groups and risk of coronary heart disease, stroke and heart failure: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Crit Rev Food Sci Nutr.** 2017 Oct 17:1-20.

Becker F, van El CG, Ibarreta D, Zika E, Hogarth S, Borry P, Cambon-Thomsen A, Cassiman JJ, Evers-Kiebooms G, Hodgson S, Janssens AC, Kaariainen H, Krawczak M, Kristoffersson U, Lubinski J, Patch C, Penchaszadeh VB, Read A, Rogowski W, Sequeiros J, Tranebjaerg L, van Langen IM, Wallace H, Zimmern R, Schmidtke J, Cornel MC. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background Document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. **Eur J Hum Genet.** 2011 Apr;19 Suppl 1:S6-44.

Berenson GS; Bogalusa Heart Study group. Health consequences of obesity. **Pediatr Blood Cancer.** 2012 Jan;58(1):117-21.

Blair HA, Dhillon S. Omega-3 carboxylic acids (epanova): A review of its use in patients with severe hypertriglyceridemia. 2014; **Am. J. Cardiovasc. Drugs.** Oct;14(5):393-400.

Boes E, Coassin S, Kollerits B, Heid IM, Kronenberg F. Genetic-epidemiological evidence on genes associated with HDL cholesterol levels: a systematic in-depth review. **Exp Gerontol.** 2009 Mar;44(3):136-60.

Boissel S, Reish O, Proulx K, Kawagoe-Takaki H, Sedgwick B, Yeo GS, Meyre D, Golzio C, Molinari F, Kadhon N, Etchevers HC, Saudek V, Farooqi IS, Froguel P, Lindahl T, O'Rahilly S, Munnich A, Colleaux L. Loss-of-function mutation in the dioxygenase-encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. **Am J Hum Genet.** 2009 Jul;85(1):106-11.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Vigitel Brasil 2013: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por

inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Brookes AJ. The essence of SNPs. **Gene**. 1999 Jul 8;234(2):177-86.

Burdge, GC, Wootton, SA. Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. **British Journal of Nutrition**, v. 88, p. 411-420, 2002.

Calder PC. n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. **Proc Nutr Soc**. 2013 Aug;72(3):326-36.

Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: effects, mechanisms and clinical relevance. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**, v. 1851, p. 469-484, 2015.

Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. **J Acad Nutr Diet**. 2014 Feb;114(2):299-312.

Carvalho, A.M.; Miranda, A.M.; Santos, F.A.; Loureiro, A.P.; Fisberg, R.M.; Marchioni, D.M. High intake of heterocyclic amines from meat is associated with oxidative stress. **Br J Nutr**. 2015 Apr 28;113(8):1301-7.

Casas-Agustench P, Arnett DK, Smith CE, Lai CQ, Parnell LD, Borecki IB, Frazier-Wood AC, Allison M, Chen YD, Taylor KD, Rich SS, Rotter JI, Lee YC, Ordovás JM. Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. **J Acad Nutr Diet**. 2014 Dec;114(12):1954-66.

Cecil JE, Tavendale R, Watt P, Hetherington MM, Palmer CNA. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. **N Engl J Med** 2008;359:2558-66.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: State-specific obesity prevalence among adults - United States, 2009. Early Release, 59, 2010.

Cesar C, Carandina LG; Alves MCGP, Barros MBA, Goldbaum M. Saúde e condição de vida em São Paulo – Inquérito Multicêntrico de Saúde no Estado de São Paulo- ISA-SP, 2005.

Cheung MK, Gulati P, O'Rahilly S, Yeo GS. FTO expression is regulated by availability of essential amino acids. **Int J Obes (Lond)**. 2013 May;37(5):744-7. doi: 10.1038/ijo.2012.77.

Chilton FH, Dutta R, Reynolds LM, Sergeant S, Mathias RA, Seeds MC. Precision Nutrition and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids: A Case for Personalized Supplementation Approaches for the Prevention and Management of Human Diseases. **Nutrients**. 2017 Oct 25;9(11).

Ciuculete DM, Bandstein M, Benedict C et al. A genetic risk score is significantly associated with statin therapy response in the elderly population. 2017; **Clin Genet**. Mar;91(3):379-385.

Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. **Mol Endocrinol**. 2014 Aug;28(8):1221-38.

Claro RM, Santos MAS, Oliveira TP, Pereira CA et al. Consumo de alimentos não saudáveis relacionados a doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 24(2): 257-265, abr-jun 2015.

Coitinho D, Monteiro CA, Popkin BM. What Brazil is doing to promote healthy diets and active lifestyles. **Public Health Nutr**. 2002 Feb;5(1A):263-7.

Cominetti C, Horst MA, Rogero MM. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests. **Nutrire** 2017; 42:10.

Corella D, Arnett DK, Tucker KL, Kabagambe EK, Tsai M, Parnell LD, Lai CQ, Lee YC, Warodomwicht D, Hopkins PN, Ordovas JM. A high intake of saturated fatty acids strengthens the association between the fat mass and obesity-associated gene and BMI. **J Nutr.** 2011 Dec;141(12):2219-25.

Cuenca AMB. Guia de apresentação de teses [recurso eletrônico] / Angela Maria Belloni Cuenca ... [et al.]. -- 2. ed. atual. -- São Paulo : Faculdade de Saúde Pública da USP, 2017.

Curti ML, Rogero MM, Baltar VT, Barros CR, Siqueira-Catania A, Ferreira SR. FTO T/A and peroxisome proliferator-activated receptor- γ Pro12Ala polymorphisms but not ApoA1 -75 are associated with better response to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. **Metab Syndr Relat Disord.** 2013 Jun;11(3):169-76.

DeBusk RM, Fogarty CP, Ordovas JM, Kornman KS. Nutritional genomics in practice: where do we begin? **J Am Diet Assoc.** 2005 Apr;105(4):589-98.

De Castro-Orós I, Pérez-López J, Mateo-Gallego R, Rebollar S, Ledesma M, León M, Cofán M, Casasnovas JA, Ros E, Rodríguez-Rey JC, Civeira F, Pocoví M. A genetic variant in the LDLR promoter is responsible for part of the LDL-cholesterol variability in primary hypercholesterolemia. **BMC Med Genomics.** 2014 Apr7;7:17.

DellaPena, D. Nutritional Genomics: Manipulating Plant Micronutrient to Improve Human Health. **Science**, v. 285, n. 5426, p. 375-379, 1999.

Del Parigi A, Gautier JF, Chen K, Salbe AD, Ravussin E, Reiman E, Tataranni PA. Neuroimaging and obesity: mapping the brain responses to hunger and

satiation in humans using positron emission tomography. **Ann N Y Acad Sci.** 2002 Jun;967:389-97.

Dumont J, Huybrechts I, Spinneker A, Gottrand F, Grammatikaki E, Bevilacqua N, Vyncke K, Widhalm K, Kafatos A, Molnar D, Labayen I, Gonzalez-Gross M, Amouyel P, Moreno LA, Meirhaeghe A, Dallongeville J; HELENA Study group. FADS1 genetic variability interacts with dietary α -linolenic acid intake to affect serum non-HDL-cholesterol concentrations in European adolescents. **J Nutr.** 2011 Jul;141(7):1247-53.

Estruch R, Ros E, Martínez-González MA. Mediterranean diet for primary prevention of cardiovascular disease. **N Engl J Med.** 2013 Aug 15;369(7):676-7.

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Bianco HT, Chacra APM, Bertoluci MC, Moreira RO, Turatti LAA, Bertolami A, Sulzbach ML, Schaan BD, Valerio CM, Bertolami MC, Malachias MVB, Vencio S, Betti RTB, Fonseca FAH, Salles JEN, Hohl A. Diretriz brasileira baseada em evidências sobre prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes com diabetes: posicionamento da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Arq Bras Cardiol.** 2017 Dec;109(6 Suppl 1):1-31.

Fisberg RM, Morimoto JM, Slater B, Barros MB, Carandina L, Goldbaum M, de Oliveira Latorre M do R, César CL. Dietary quality and associated factors among adults living in the state of São Paulo, Brazil. **J Am Diet Assoc.** 2006 Dec;106 (12):2067-72.

Francisco PMSB, BARROS MBA, SEGRI NJ, CESAR CLG, ALVES MCGP. Inquérito de saúde no Município de Campinas, São Paulo, Brasil (ISACamp): comparação de estimativas segundo posse de linha telefônica residencial. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2011 out; 27(10):1951-1960.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**. 2007 May 11;316(5826):889-94.

Fredriksson R, Häggglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, Levine AS, Lindblom J, Schiöth HB. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. **Endocrinology**. 2008 May;149(5):2062-71.

Fretts AM, Follis JL, Nettleton JA, Lemaitre RN, Ngwa JS, Wojczynski MK, Kalafati IP, Varga TV, Frazier-Wood AC, Houston DK, Lahti J, Ericson U, et al. Consumption of meat is associated with higher fasting glucose and insulin concentrations regardless of glucose and insulin genetic risk scores: a meta-analysis of 50,345 Caucasians. **Am J Clin Nutr**. 2015 Nov;102(5):1266-78.

Gadotti TN, Norde MM, Rogero MM, Fisberg M, Fisberg RM, Oki E, Martini LA. Dairy consumption and inflammatory profile: A cross-sectional population-based study, São Paulo, Brazil. **Nutrition**. 2018 Apr; 48:1-5.

Gao Z, Hwang D, Bataille F, Lefevre M, York D, Quon MJ, Ye J. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. **J Biol Chem**. 2002 Dec 13; 277 (50):48115-21.

Gao F, Ihn HE, Medina MW, Krauss RM. A common polymorphism in the LDL receptor gene has multiple effects on LDL receptor function. **Hum Mol Genet**. 2013 Apr 1;22(7):1424-31.

Gerken T, Girard CA, Tung YC, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, Yeo GS, McDonough MA, Cunliffe S, McNeill LA, Galvanovskis J, Rorsman P, Robins P, Prieur X, Coll AP, Ma M, Jovanovic Z, Farooqi IS, Sedgwick B, Barroso I, Lindahl T, Ponting CP, Ashcroft FM, O'Rahilly S, Schofield CJ. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. **Science**. 2007 Nov 30;318 (5855):1469-72.

Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. A genetic risk tool for obesity predisposition assessment and personalized nutrition implementation based on macronutrient intake. **Genes Nutr**. 2015 Jan;10(1):445.

Grau K, Hansen T, Holst C, Astrup A, Saris WH, Arner P, Rössner S, Macdonald I, Polak J, Oppert JM, Langin D, Martinez JA, Pedersen O, Sørensen TI. Macronutrient-specific effect of FTO rs9939609 in response to a 10-week randomized hypo-energetic diet among obese Europeans. **Int J Obes (Lond)**. 2009 Nov;33(11):1227-34.

Hardy DS, Racette SB, Hoelscher DM. Macronutrient intake as a mediator with FTO to increase body mass index. **J Am Coll Nutr**. 2014;33(4):256-66.

Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. **Nutr Res Rev**. 2010 Dec;23(2):270-99.

Hardy DS, Racette SB, Hoelscher DM. Macronutrient intake as a mediator with FTO to increase body mass index. **J Am Coll Nutr**. 2014;33(4):256-66.

Harris WS, Mozaffarian D, Rimm E, Kris-Etherton P, Rudel LL, Appel LJ, Engler MM, Engler MB, Sacks F. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation**. 2009 Feb 17;119(6):902-7.

Haubrock J, Nöthlings U, Volatier JL et al. European Food Consumption Validation Consortium. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. 2011; **J Nutr.** May;141(5):914-20.

Heni M, Kullmann S, Veit R, Ketterer C, Frank S, Machicao F, Staiger H, Häring HU, Preissl H, Fritsche A. Variation in the obesity risk gene FTO determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex. **Mol Metab.** 2013 Dec 8;3(2):109-13.

Herrera BM, Lindgren CM. The genetics of obesity. **Curr Diab Rep.** 2010;10(6):498-505.

Hellstrand S, Sonestedt E, Ericson U, Gullberg B, Wirfält E, Hedblad B, Orholm Melander M. Intake levels of dietary long-chain PUFAs modify the association between genetic variation in FADS and LDL-C. **J Lipid Res.** 2012 Jun;53(6):1183-9.

Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönner G, Müller TD, Grallert H, Illig T, Wichmann HE, Rief W, Schäfer H, Hebebrand J. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. **PLoS One.** 2007 Dec 26;2(12):e1361.

Howarth NC, Saltzman E, Roberts SB. Dietary fiber and weight regulation. **Nutr Rev.** 2001 May;59(5):129-39.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil Rio de Janeiro, 2010.

Jéquier E. Pathways to obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord.** 2002 Sep;26Suppl 2:S12-7.

Kalupahana NS, Claycombe K, Fletcher S, Wortman P, Moustaid-moussa N. Eicosapentaenoic acid improves adipose tissue inflammation in part via downregulation of adipose angiotensinogen secretion. **Obesity**, v.18, p.S71-S77, 2010.

Kaput J.; Perlina A.; Hatipoglu B.; Bartholomeu AN, Kikosky, Y. Nutrigenomics: concepts and applications to pharmacogenomics and clinical medicine. **Pharmacogenomics** 2007 v. 8, n. 4, p. 1-22.

Karhunen LJ, Juvonen KR, Huotari A, Purhonen AK, Herzig KH. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. **Regul Pept.** 2008 Aug 7;149(1-3):70-8.

Karki R, Pandya D, Elston RC, Ferlini C. Defining "mutation" and "polymorphism" in the era of personal genomics. **BMC Med Genomics**. 2015 Jul 15;8:37.

Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelegen C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, Rüther UU, Brüning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. **J Clin Invest**. 2013 Aug;123(8):3539-51.

Kellis M, Wold B, Snyder MP, Bernstein BE, Kundaje A, Marinov GK, Ward LD, Birney E, Crawford GE, Dekker J, Dunham I, Elnitski LL, Farnham PJ, Feingold EA, Gerstein M, Giddings MC, Gilbert DM, Gingeras TR, Green ED, Guigo R, Hubbard T, Kent J, Lieb JD, Myers RM, Pazin MJ, Ren B, Stamatoyannopoulos JA, Weng Z, White KP, Hardison RC. Defining functional DNA elements in the human genome. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2014 Apr 29;111(17):6131-8.

Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. **J Am Diet Assoc** 1995; 95:1103-9.

Kim K, Hyeon J, Lee SA, Kwon SO, Lee H, Keum N, Lee JK, Park SM. Role of Total, Red, Processed, and White Meat Consumption in Stroke Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **J Am Heart Assoc**. 2017 Aug 30;6(9).

Kim M, Chae JS, Kim M, Lee SH, Lee JH. Effects of a 3-year dietary intervention on age-related changes in triglyceride and apolipoprotein A-V levels in patients with impaired fasting glucose or new-onset type 2 diabetes as a function of the APOA5 -1131 T > C polymorphism. **Nutr J**. 2014 Apr 28;13:40.

Lämsä R, Helisalmi S, Herukka SK, Tapiola T, Pirttilä T, Vepsäläinen S, Hiltunen M, Soininen H. Genetic study evaluating LDLR polymorphisms and Alzheimer's disease. **Neurobiol Aging**. 2008 Jun;29(6):848-55.

Lander ES, et al.; International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. **Nature**. 409(6822):860–921.

Lear SA, Deng WQ, Paré G, Sulistyoningrum DC, Loos RJ, Devlin A. Associations of the FTO rs9939609 variant with discrete body fat depots and dietary intake in a multi-ethnic cohort. **Genet Res (Camb)**. 2011 Dec;93(6):419-26.

Lee H, Park WJ. Unsaturated fatty acids, desaturases, and human health. **J Med Food**. 2014 Feb;17(2):189-97.

Li YY, Wu XY, Xu J, Qian Y, Zhou CW, Wang B. Apo A5 -1131T/C, FgB -455G/A, -148C/T, and CETP TaqI B gene polymorphisms and coronary artery disease in the Chinese population: a meta-analysis of 15,055 subjects. **Mol Biol Rep**. 2013 Feb;40(2):1997-2014.

Livingstone KM, Celis-Morales C, Navas-Carretero S, San-Cristobal R, Forster H, O'Donovan CB, Woolhead C, Marsaux CF, Macready AL, Fallaize R, Kolossa S, Tsirigoti L, Lambrinou CP, Moschonis G, Godlewska M, Surwillo A, Drevon CA, Manios Y, Traczyk I, Gibney ER, Brennan L, Walsh MC, Lovegrove JA, Martinez JA, Saris WH, Daniel H, Gibney M, Mathers JC; Food4Me study. Fat mass- and obesity-associated genotype, dietary intakes and anthropometric measures in European adults: the Food4Me study. **Br J Nutr.** 2016 Feb 14;115(3):440-8.

Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. **Obes Rev.** 2008 May;9(3):246-50.

Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. **Nat Rev Endocrinol.** 2014 Jan;10(1):51-61.

Lottenberg AM, Afonso M da S, Lavrador M.S et al. (2012) The role of dietary fatty acids in the pathology of metabolic syndrome. **J Nutr Biochem.** Sep;23(9):1027-40.

Lye SH, Chahil JK, Bagali P, Alex L, Vadivelu J, Ahmad WA, Chan SP, Thong MK, Zain SM, Mohamed R. Genetic polymorphisms in LDLR, APOB, PCSK9 and other lipid related genes associated with familial hypercholesterolemia in Malaysia. **PLoS One.** 2013 Apr 8;8(4):e60729.

Ma L, Brautbar A, Boerwinkle E, Sing CF, Clark AG, Keinan A. Knowledge-driven analysis identifies a gene-gene interaction affecting high-density lipoprotein cholesterol levels in multi-ethnic populations. **PLoS Genet.** 2012;8(5):e1002714.doi: 10.1371/journal.pgen.1002714.

Machado RM, Stefano JT, Oliveira CP, Mello ES, Ferreira FD, Nunes VS, de Lima VM, Quintão EC, Catanozi S, Nakandakare ER, Lottenberg AM. Intake of

trans fatty acids causes nonalcoholic steatohepatitis and reduces adipose tissue fat content. **J Nutr.** 2010 Jun;140(6):1127-32.

Malta DC, Moura L, Souza FM, Rocha FM, Fernandes RM. Doenças Crônicas não transmissíveis: mortalidade e fatores de risco no Brasil, 1990 a 2006. Ministério da Saúde Departamento de Análise de Situação de Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Brasil 2008: 20 anos de Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. Brasília: DF; 2009

Martinelli N, Girelli D, Malerba G, Guarini P, Illig T, Trabetti E, Sandri M, Friso S, Pizzolo F, Schaeffer L, Heinrich J, Pignatti PF, Corrocher R, Olivieri O. FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. **Am J Clin Nutr.** 2008 Oct;88(4):941-9.

Mathias RA, Sergeant S, Ruczinski I, Torgerson DG, Hugenschmidt CE, Kubala M, Vaidya D, Suktitipat B, Ziegler JT, Ivester P, Case D, Yanek LR, Freedman BI, Rudock ME, Barnes KC, Langefeld CD, Becker LC, Bowden DW, Becker DM, Chilton FH. The impact of FADS genetic variants on ω 6 polyunsaturated fatty acid metabolism in African Americans. **BMC Genet.** 2011 May 20;12:50.

Merino DM, Ma DW, Mutch DM. Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease. **Lipids Health Dis.** 2010 Jun 18;9:63.

Merritt DC, Jamnik J, El-Sohemy A. FTO genotype, dietary protein intake, and body weight in a multiethnic population of young adults: a cross-sectional study. **Genes Nutr.** 2018 Feb 20;13:4.

Meyre D, Delplanque J, Chevre JC et al. Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. **Nat Genet** 2009; 41: 157–159

Miller SA, Dykes DD; Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Res.**, v.16, p. 1215, 1988.

Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, Paul DR, Sebastian RS, Kuczynski KJ, Ingwersen LA, Staples RC, Cleveland LE. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. **Am J Clin Nutr.** 2008 Aug;88(2):324-32.

NCBI-GENE, 2015a. Site consultado: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068>). Visualizado dia 22 de outubro de 2015.

NCBI-GENE, 2015b. Site consultado: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/116519>). Visualizado dia 04 de outubro de 2015.

NCBI-GENE, 2015c . Site consultado: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3990>). Visualizado dia 15 de outubro de 2015.

Nicoletti CF, Cortes-Oliveira C, Pinhel MAS, Nonino CB. Bariatric Surgery and Precision Nutrition. **Nutrients.** 2017 Sep 6;9(9). pii: E974.

NIH. National Institutes of Health. Genetics Home Reference. Help me understand genetic. Publicação em 4 de setembro de 2018.

Ooi EMM, Watts GF, Ng TWK et al. Effect of dietary fatty acids on human lipoprotein metabolism: A comprehensive update. 2015; **Nutrients.** 7, 4416–4425.

Peloso GM, Demissie S, Collins D, Mirel DB, Gabriel SB, Cupples LA, Robins SJ, Schaefer EJ, Brousseau ME. Common genetic variation in multiple metabolic pathways influences susceptibility to low HDL-cholesterol and coronary heart disease. **J Lipid Res.** 2010 Dec;51(12):3524-32.

Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, Cohen JC, Cox DR, Fruchart JC, Krauss RM, Rubin EM. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. **Science**. 2001 Oct 5;294(5540):169-73.

Peters T, Ausmeier K, Rther U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. **Mamm Genome**. 1999 Oct;10(10):983-6.

Phillips CM, Kesse-Guyot E, McManus R, Hercberg S, Lairon D, Planells R, Roche HM. High dietary saturated fat intake accentuates obesity risk associated with the fat mass and obesity-associated gene in adults. **J Nutr**. 2012 May;142(5):824-31.

Piroddi M, Albini A, Fabiani R, Giovannelli L, Luceri C, Natella F, Rosignoli P, Rossi T, Taticchi A, Servili M, Galli F. Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: A review. **Biofactors**. 2017 Jan 2;43(1):17-41.

Popkin BM, Slining MM. New dynamics in global obesity facing low- and middle-income countries. **Obes Rev**. 2013 Nov;14Suppl 2:11-20.

Previdelli AN, de Andrade SC, Pires MM, Ferreira SRG, Fisberg RM, Marchioni DM. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Rev Sade Pblica** 2011; 45(4).

Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J, Speakman JR, Meyre D. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. **Obes Rev**. 2018 Feb;19(2):121-149.

Qi Q, Chu AY, Kang JH, Jensen MK, Curhan GC, Pasquale LR, Ridker PM, Hunter DJ, Willett WC, Rimm EB, Chasman DI, Hu FB, Qi L. Sugar-sweetened

beverages and genetic risk of obesity. **N Engl J Med.** 2012 Oct 11;367(15):1387-96.

Qi Q, Chu AY, Kang JH et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. **BMJ** 2014; 348: g1610.

Qi Q, Downer MK, Kilpeläinen TO, Taal HR, Barton SJ, Ntalla I, Standl M, Boraska V, Huikari V, Kieft-de Jong JC, Körner A, Lakka TA, Liu G, Magnusson J, Okuda M, Raitakari O, Richmond R, Scott RA, Bailey ME, Scheuermann K, Holloway JW, Inskip H, Isasi CR, Mossavar-Rahmani Y, Jaddoe VW, Laitinen J, Lindi V, Melén E, Pitsiladis Y, Pitkänen N, Snieder H, Heinrich J, Timpson NJ, Wang T, Yuji H, Zeggini E, Dedoussis GV, Kaplan RC, Wylie-Rosett J, Loos RJ, Hu FB, Qi L. Dietary Intake, FTO Genetic Variants, and Adiposity: A Combined Analysis of Over 16,000 Children and Adolescents. **Diabetes.** 2015 Jul;64(7):2467-76.

Quan LL, Wang H, Tian Y, Mu X, Zhang Y, Tao K. Association of fat-mass and obesity-associated gene FTO rs9939609 polymorphism with the risk of obesity among children and adolescents: a meta-analysis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** 2015 Feb;19(4):614-23.

Ramos AV, Bastos-Rodrigues L, Resende BA, Friedman E, Campanha-Versiani L, Miranda DM, Sarquis M, De Marco L. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. **BMC Med Genet.** 2012 Nov 7;13:101.

Raper R, Perloff B, Ingwersen L, Steinfeldt L, Anand J. An overview of USDA's Dietary Intake Data System. **Journal of Food Composition and Analysis.** 2004; 17:545-555.

Reddon H, Gerstein HC, Engert JC et al. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study. **Sci Rep** 2016; 6: 18672.

Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. 2010; **Lancet**. Oct 23;376(9750):1393-400.

Rodrigues AC, Sobrino B, Genvigir FD, Willrich MA, Arazi SS, Dorea EL, Bernik MM, Bertolami M, Faludi AA, Brion MJ, Carracedo A, Hirata MH, Hirata RD. Genetic variants in genes related to lipid metabolism and atherosclerosis, dyslipidemia and atorvastatin response. **Clin Chim Acta**. 2013 Feb18;417:8-11.

Roke K, Mutch DM. The Role of FADS1/2 Polymorphisms on Cardiometabolic Markers and Fatty Acid Profiles in Young Adults Consuming Fish Oil Supplements. **Nutrients**. 2014 June; 6(6): 2290–2304.

Ruiz-Núñez B, Kuipers RS, Luxwolda MF et al. Saturated fatty acid (SFA) status and SFA intake exhibit different relations with serum total cholesterol and lipoprotein cholesterol: a mechanistic explanation centered around lifestyle-induced low-grade inflammation. 2014; **J Nutr Biochem**. Mar;25(3):304-12.

Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, Di Somma C, Orio F, Colao A. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. **Rev Endocr Metab Disord**. 2017 Jun;18(2):215-225.

Saxena U, Auerbach BJ, Ferguson E, Wölle J, Marcel YL, Weisgraber KH, Hegele RA, Bisgaier CL. Apolipoprotein B and E basic amino acid clusters influence low-density lipoprotein association with lipoprotein lipase anchored to the subendothelial matrix. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 1995 Aug;15(8):1240-7.

Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **Lancet**. Publicado Online 9 de maio de 2011.

Scott J. Molecular genetics of common diseases. **Br Med J (Clin Res Ed)**. 1987 Sep 26;295(6601):769-71.

Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, Strait J, Najjar S, Nagaraja R, Orrù M, Usala G, Dei M, Lai S, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Ehret GB, Fink AA, Weder AB, Cooper RS, Galan P, Chakravarti A, Schlessinger D, Cao A, Lakatta E, Abecasis GR. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS Genet**. 2007 Jul;3(7):e115.

Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Série “Boletins ISA – Capital 2008”, editada pela Coordenação de Epidemiologia e informação|CEInfo|SMS|PMSP . Boletim Nº 2 – Setembro 2010.

Shirai N, Suzuki H, Wada, S. Direct methylation from mouse plasma and from liver and brain homogenates. **Anal Biochem**, 343, 48-53, 2005.

Silva CF, Zandoná MR, Vitolo MR, Campagnolo PD, Rotta LN, Almeida S, Mattevi VS. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC Med Genet**. 2013 Mar 13;14:34.

Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**. 2007 May;132(6):2169-80.

Simopoulos AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. **Annu Rev Public Health**. 2010;31:53-68.

Simopoulos AP, DiNicolantonio JJ. The importance of a balanced ω -6 to ω -3 ratio in the prevention and management of obesity. **Open Heart**. 2016 Sep 20;3(2):e000385. eCollection 2016.

Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, Ericson U, Wirfält E, Orho-Melander M. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. **Am J Clin Nutr**. 2009 Nov;90(5):1418-25.

Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI et al. Association analyses of 49,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. **Nat Genet**. 2010 Nov;42(11):937-48.

Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, Milagro FI, Campión J, Martínez JA. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. **J Nutrigenet Nutrigenomics**. 2013;6(2):97-106.

Stratakis CA, Lafferty A, Taymans SE, Gafni RI, Meck JM, Blacato J. Anisomastia associated with interstitial duplication of chromosome 16, mental retardation, obesity, dysmorphic facies, and digital anomalies: molecular mapping of a new syndrome by fluorescent in situ hybridization and microsatellites to 16q13 (D16S419-D16S503). **J Clin Endocrinol Metab**. 2000 Sep;85(9):3396-401.

Stratigopoulos G, Padilla SL, LeDuc CA, Watson E, Hattersley AT, McCarthy MI, Zeltser LM, Chung WK, Leibel RL. Regulation of Fto/Ftm gene expression in mice and humans. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. 2008 Apr;294(4):R1185-96.

Tanaka T, Shen J, Abecasis GR, Kisiailiou A, Ordovas JM, Guralnik JM, Singleton A, Bandinelli S, Cherubini A, Arnett D, Tsai MY, Ferrucci L. Genome-wide association study of plasma polyunsaturated fatty acids in the InCHIANTI Study. **PLoS Genet**. 2009 Jan;5(1):e1000338.

Tews D, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. FTO - Friend or foe? **Horm Metab Res.** 2010 Feb;42(2):75-80.

Triola, Mário F. **Introdução à Estatística.** 7a. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 1999.

Truong H, DiBello JR, Ruiz-Narvaez E, Kraft P, Campos H, Baylin A. Does genetic variation in the Delta6-desaturase promoter modify the association between alpha-linolenic acid and the prevalence of metabolic syndrome? **Am J Clin Nutr.** 2009 Mar;89(3):920-5.

van der Hoeven F, Schimmang T, Volkmann A, Mattei MG, Kyewski B, Rüther U. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft). **Development.** 1994 Sep;120(9):2601-7.

Vimaleswaran KS, Bodhini D, Lakshmipriya N, Ramya K, Anjana RM, Sudha V, Lovegrove JA, Kinra S, Mohan V, Radha V. Interaction between FTO gene variants and lifestyle factors on metabolic traits in an Asian Indian population. **Nutr Metab (Lond).** 2016 Jun 3;13:39.

Virani SS. Non-HDL cholesterol as a metric of good quality of care: opportunities and challenges. **Tex Heart Inst J.** 2011;38(2):160-2.

Von Ruesten A, Feller S, Bergmann MM, Boeing H. Diet and risk of chronic diseases: results from the first 8 years of follow-up in the EPIC-Potsdam study. **Eur J Clin Nutr.** 2013 Apr;67(4):412-9.

Wang L, Athinarayanan S, Jiang G, Chalasani N, Zhang M, Liu W. Fatty acid desaturase 1 gene polymorphisms control human hepatic lipid composition. **Hepatology.** 2015 Jan;61(1):119-28.

WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2002 : Geneva, Switzerland), 2003.

WHO, 2014. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Noncommunicable diseases country profiles 2014.

WHO - World Health Organization. World Health Organization Obesity and Overweight Fact Sheet (2016).

Winklhofer-Roob BM, Faustmann G, Roob JM. Low-density lipoprotein oxidation biomarkers in human health and disease and effects of bioactive compounds. **Free Radic Biol Med**. 2017 Oct;111:38-86.

World Cancer Report, 2014. The International Agency for Research Cancer, IARC; 2014.

Wu Y, Marvelle AF, Li J, Croteau-Chonka DC, Feranil AB, Kuzawa CW, Li Y, Adair LS, Mohlke KL. Genetic association with lipids in Filipinos: waist circumference modifies an APOA5 effect on triglyceride levels. **J Lipid Res**. 2013 Nov;54(11):3198-205.

Xu M, Ng SS, Bray GA, Ryan DH, Sacks FM, Ning G, Qi L. Dietary Fat Intake Modifies the Effect of a Common Variant in the LPC Gene on Changes in Serum Lipid Concentrations during a Long-Term Weight-Loss Intervention Trial. **J Nutr**. 2015 Jun;145(6):1289-94.

Yanai H, Masui Y, Katsuyama H, Adachi H, Kawaguchi A, Hakoshima M, Waragai Y, Harigae T, Sako A. An Improvement of Cardiovascular Risk Factors by Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids. **J Clin Med Res**. 2018 Apr;10(4):281-289.

Yang J, Loos RJ, Powell JE et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. **Nature** 2012; 490: 267–272.

Yin RX, Li YY, Lai CQ. Apolipoprotein A1/C3/A5 haplotypes and serum lipid levels. **Lipids Health Dis**. 2011 Aug 19;10:140.

Yusuf S, Haw S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU LEGAL RESPONSÁVEL

Dados de Identificação

Nome do Paciente:.....
 Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....Nº:.....Apto:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 CEP:.....Telefone:.....

Responsável Legal:.....

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.):
 Documento de Identidade Nº :..... Sexo: () M () F
 Data de Nascimento:...../...../.....
 Endereço:.....Nº:.....Apto:.....
 Bairro:.....Cidade:.....
 CEP:.....Telefone:.....

II – DADOS SOBRE A PESQUISA

Título do Protocolo de Pesquisa: Homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR, fatores dietéticos e risco cardiovascular: estudo de base populacional – ISA-Capital

Pesquisador: XXXX, portador(a) do documento de Identidade Nº XX-X, sexo X, exercendo a função de Professor Doutor do Departamento X da Faculdade X.

Avaliação de Risco da Pesquisa

Nenhum risco () risco mínimo (x) risco moderado () risco alto ()

Duração da Pesquisa: vinte e quatro meses.

III – REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO SUJEITO DA PESQUISA OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

As doenças cardiovasculares estão entre as doenças que mais afetam os brasileiros e se relacionam com a alimentação. Poucos estudos têm sido realizados no Brasil para investigar os fatores da dieta relacionados com o risco de doenças cardiovasculares. Um destes fatores é a homocisteína, um composto encontrado naturalmente no sangue. É reconhecido que indivíduos que apresentam elevada concentração de homocisteína no sangue possuem mais chance de desenvolver doenças cardiovasculares. A concentração de homocisteína é modificada tanto pela dieta quanto por características genéticas. Assim, este estudo tem como objetivo investigar, nos indivíduos que participaram do inquérito em saúde ISA-SP, a relação entre o consumo alimentar e marcadores de risco de doenças cardiovasculares, bem como as características genéticas envolvidas nesta relação da dieta com os marcadores de risco cardiovascular, em especial a homocisteína. Vimos convidá-lo a participar deste estudo.

Sua participação nesta pesquisa inclui os seguintes procedimentos: a) responder um questionário sobre hábitos de vida e uma entrevista sobre o consumo de alimentos; b) permitir fazer as suas medidas de peso, altura e da cintura; c) permitir a coleta de uma amostra de 20 ml de sangue para análise de homocisteína, vitaminas B6, B12, ácido fólico, lípidos e marcadores de inflamação, e para extração do DNA. O DNA coletado será usado unicamente para investigar as variações do gene que produz a enzima que participa da regulação das funções das vitaminas e da homocisteína, chamada enzima MTHFR. Na coleta de sangue pode haver pequeno desconforto. Raramente, a punção venosa pode provocar

pequeno hematoma (manchas roxas) no local da punção, que, em geral, desaparecem depois de 3 a 5 dias. Esta coleta será feita por um profissional de enfermagem.

Os resultados obtidos nesta pesquisa poderão colaborar no entendimento dos fatores que influenciam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

IV – ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

Se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a Profa. XXXX pelo telefone: XXXX-XXXX, ou com o Comitê de Ética X (XXXX-XXXX).

Todas as informações prestadas nesta entrevista são de caráter confidencial e serão utilizadas somente para fins científicos, sem qualquer identificação pessoal. Esclarecemos que seu consentimento está sendo pedido para este estudo, não sendo extensível a nenhum outro projeto de pesquisa. É garantida e respeitada a privacidade na divulgação dos resultados da pesquisa, e não haverá, de forma alguma, sua identificação.

Qualquer provável benefício para o bem estar da população depende da exatidão de suas respostas. Portanto, se o Sr(a) não entender alguma das questões, por favor, solicite os esclarecimentos que julgar necessários. Também estaremos a disposição para informá-lo(a) sobre os procedimentos, riscos e benefícios decorrentes da pesquisa, ou qualquer dúvida sobre o estudo.

É garantido o direito de desistir a qualquer momento da participação nesta pesquisa, sem prejuízo algum para você. O(a) Sr(a) tem a liberdade de não participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento. O(A) Sr(a) pode se recusar a responder a qualquer pergunta do questionário ou participar de qualquer procedimento. Os resultados dos exames serão encaminhados pelo correio para sua residência.

V – INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Você poderá entrar em contato com a Profa. XXXX pelo telefone: (XX) XXXX-XXXX, ou email XXXX@usp.br, sobre a pesquisa, ou no endereço: X, CEP: XXXXX-XXX. Também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da X, no mesmo endereço, telefone (XX) XXXX-XXXX, email: XXXX@XXXX.XX.X.

VI – CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura do sujeito de pesquisa
ou responsável legal

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

CURRICULUM LATTES – TATIANE M M FUJII

Tatiane Mieko de Meneses Fujii

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7921142804891415>

Última atualização do currículo em 25/10/2018

Possui graduação em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo (2010) e mestrado em Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública - USP (2013). Doutorado em andamento pelo Programa de Saúde Pública da FSP/USP. Atualmente, é nutrigeneticista do Centro de Genomas. Tem experiência na área de Nutrição, atuando principalmente nos seguintes temas: nutrigenética, nutrigenômica e polimorfismos genéticos. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Tatiane Mieko de Meneses Fujii
Nome em citações bibliográficas	FUJII, T. M. M.;Fujii, TMM;de MENESES FUJII, T.M.;de Meneses Fujii, TM;FUJII, T.M;FUJII, T. M.;FUJII, TATIANE MIEKO DE MENESES

Endereço

Endereço Profissional	Centro de Genomas. Rua Loefgren, 1304 - 1º andar Vila Clementino 04040001 - São Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 50799593 Ramal: 9562 URL da Homepage: www.centrodegenomas.com.br
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2015	Doutorado em andamento em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/ USP, Brasil. Título: Polimorfismos de nucleotídeo único associados à adiposidade corporal e ao metabolismo lipídico em indivíduos adultos participantes do estudo de base populacional (ISA-Capital).
2011 - 2013	Orientador: Marcelo Macedo Rogero. Mestrado em Nutrição em Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública - USP, FSP/ USP, Brasil. Título: Efeito do consumo isocalórico da ração hiperlipídica e da administração da erva-mate (<i>Ilex paraguariensis</i>) sobre a expressão de proteínas envolvidas na via de sinalização da insulina no músculo sóleo de ratos Wistar, Ano de Obtenção: 2013. Orientador: Marcelo Macedo Rogero.
2015 - 2016	Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil. Especialização em Nutrigenômica e Nutrigenética na Prática Clínica. (Carga Horária: 420h). AVM Faculdade Integrada, AVM, Brasil. Título: O papel da Genômica Nutricional na Doença de Alzheimer.
2013 - 2016	Orientador: Debora Machado. Especialização em Fisiologia do Exercício. (Carga Horária: 360h). Centro de Estudos de Fisiologia do Exercício e Treinamento, CEFIT, Brasil. Título: A influência dos genes ACTN3, ECA e PGC1-alfa no desempenho esportivo.
2006 - 2010	Graduação em Nutrição. Centro Universitário São Camilo, CUSC, Brasil. Título: Atuação dos ácidos graxos essenciais no processo inflamatório induzido pela obesidade sob perspectivas da genômica nutricional. Orientador: Roberta de Medeiros.

CURRICULUM LATTES – PROF DR. MARCELO M ROGERO

Marcelo Macedo Rogero

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/6607279993080828>

Última atualização do currículo em 23/10/2018

Graduado em Nutrição pela Universidade de São Paulo (1994), Mestrado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2002) e Doutorado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2007). Pós-doutorado em Ciências dos Alimentos pela Universidade de São Paulo (2007-2008). Pós-doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade de Southampton, Inglaterra (2012-2013). Professor Associado, em Regime de Dedicação Integral à Docência e à Pesquisa, junto ao Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública - USP desde 2009. Coordenador do Programa de Pós-graduação Nutrição em Saúde Pública da FSP-USP (PROEX, nota 6). Coordenador do Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação (GENUIN) da Faculdade de Saúde Pública - USP. É Pesquisador Associado do FoRC (Food Research Center), um dos Centros de Inovação, Pesquisa e Difusão (CEPIDs) apoiados pela FAPESP. Professor Pesquisador do projeto intitulado Impact of the omega-3 fatty acid in the homeostasis of adipose tissue and physico-chemical properties and oxidative of lipoproteins: a parallel among experimental model and clinical study referente ao PROGRAMA CAPES/STINT - EDITAL Nº. 075/2013-2014, em parceria com a Universidade de Umea, Suécia. Obteve o primeiro lugar no Prêmio Anual de Excelência em Docência de Graduação na Faculdade de Saúde Pública da USP (2013). Obteve o segundo lugar no Prêmio Excelência em Docência de Graduação da Universidade de São Paulo (2013). Obteve o 1º Prêmio Dra. Eliete Salomon Tudisco, Destaque Profissional do Ano - Nutricionista na Área Acadêmica concedido pelo Conselho Regional de Nutricionistas, 3ª região (CRN-3). Bolsista de Produtividade do CNPq desde 2013. Tem experiência nas áreas de Genômica Nutricional e Inflamação; Imunonutrição; e Metabolismo de Macronutrientes e Exercício Físico. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome	Marcelo Macedo Rogero
Nome em citações bibliográficas	ROGERO, M. M.;ROGERO, MARCELO M.;Rogero, Marcelo Macedo;Rogero, Marcelo M;Rogero, Marcelo;MACEDO ROGERO, MARCELO

Endereço

Endereço Profissional	Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública. Av. Dr. Arnaldo, 715 Cerqueira Cesar 01246-904 - Sao Paulo, SP - Brasil Telefone: (11) 30617850 Fax: (11) 30617705
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2003 - 2007	Doutorado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Efeito do desmame precoce e da suplementação com glutamina, in vitro e in vivo, sobre a funcionalidade de macrófagos peritonais e o estado nutricional de camundongos, Ano de obtenção: 2007. Orientador: Julio Orlando Tirapegui Toledo. Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
1999 - 2002	Mestrado em Ciências dos Alimentos (Conceito CAPES 7). Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Título: Efeitos do exercício e da suplementação com L-glutamina e L-alanil L-glutamina sobre as concentrações de glutamina no plasma, músculo e fígado em ratos, Ano de Obtenção: 2002. Orientador: Julio Orlando Tirapegui Toledo. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil. Palavras-chave: Exercício; suplementação; L-glutamina; L-alanil-L-glutamina; Rato; Sistema Imune.
1991 - 1994	Graduação em Nutrição. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. Orientador: Ignez salas Martins. Bolsista do(a): Coordenadoria de Assistência Social da Universidade de São Paulo, COSEAS, Brasil.