UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Departamento Análises Clínicas e Toxicológicas
Área de Análises Clínicas

Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*,
TCF7L2, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica

Tamiris Invencioni Moraes

Dissertação para obtenção de grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo
Hirata

São Paulo
2013

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Departamento Análises Clínicas e Toxicológicas
Área de Análises Clínicas

Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*,
TCF7L2, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica.

Versão original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF/USP

Tamiris Invencioni Moraes

Dissertação para obtenção de grau de
MESTRE

Orientadora:

Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo
Hirata

São Paulo
2013

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.

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

M827r Moraes, Tamiris Invencioni
Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*,
ADRB3, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome
metabólica / Tamiris Invencioni Moraes. -- São Paulo, 2013.
89p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas
e Toxicológicas.

Orientador: Hirata, Rosario Dominguez Crespo

1. Doenças metabólicas : Bioquímica clínica 2. Biologia molecular
3. DNA : Polimorfismo genético 4. Genes I. T. II. Hirata, Rosario
Dominguez Crespo, orientador.

616.390756 CDD

Tamiris Invencioni Moraes

Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*,
TCF7L2, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica.

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata
orientador/presidente

1º. examinador

2º. examinador

São Paulo, _____ de _____.

*“Aprendi a viver na necessidade,
aprendi a viver em abundância;
estou acostumado a toda e qualquer
situação: viver saciado e passar
fome, ter abundância e passar
necessidade. Tudo posso naquele que
me fortalece”.*

FILIPENSES, 4: 12-13.

DEDICATORIA.

Aos meus pais Porfirio e Janilda, que sempre apoiaram nas minhas escolhas, através de muita luta e fé me deram oportunidades que eles jamais tiveram e nada seria concretizado se não fosse por eles que acreditaram no meu potencial.

Aos meus irmãos Amanda e Matheus, pelo incentivo a cada passo dado.

Ao meu namorado Willian, sem seu amor e seu apoio e incentivo nas minhas escolhas nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora professora Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata, pela oportunidade de poder vivenciar experiências novas com o grupo LABMAD, pela paciência, dedicação, conselhos, amadureci muito como profissional nestes três anos de LABMAD.

A técnica do laboratório Cristina Moreno Farjado, pela sua paciência, sempre disponível para nos ajudar.

Aos amigos que conquistei no laboratório, em especial a Raquel, Rebecca, Marcela, Aécio, Álvaro que foram essenciais colaboradores para que este estudo acontecesse, além do amadurecimento científico e a todos os amigos que passaram ou continuam no laboratório vocês sempre serão especiais.

Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, aos seus professores e funcionários que trabalham arduamente para que tudo aconteça de forma perfeita.

Aos médicos da divisão de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em especial, ao Dr. Egídio Lima Dórea, pela valiosa contribuição na obtenção dos pacientes.

Aos funcionários da Unidade Básica de Atendimento à Saúde do Hospital Universitário, da Universidade de São Paulo, pela ajuda, colaboração e paciência, permitindo a triagem dos pacientes.

Aos funcionários do Serviço de Laboratório Clínico do Hospital Universitário, da Universidade de São Paulo, pelo espaço cedido permitindo assim a coleta das amostras.

Enfim aos pacientes, pela atenção e contribuição, pois sem vocês este trabalho não seria possível.

RESUMO

MORAES, T.M. **Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica.** 2013.

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de alterações metabólicas caracterizadas por três de cinco fatores sendo estes; obesidade abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e hipertensão. As alterações fisiopatológicas da SM são importantes fatores de risco para a doença cardiovascular que tem alta prevalência na maioria das populações. Estudos genéticos têm mostrado que polimorfismos em genes envolvidos em vias do metabolismo glicídico e lipídico estão relacionados com maior predisposição à SM, porém há poucos dados na nossa população. O objetivo deste projeto é estudar a relação entre polimorfismos nos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a SM. Foram avaliados parâmetros antropométricos, composição corporal, perfil metabólico e de adipocinas, em 167 indivíduos com SM e 262 sem SM, 321 mulheres e 108 homens, e idade entre 30 e 70 anos. Amostras de sangue periférico foram utilizadas para extração de DNA e determinações de perfil lipídico, glicêmico e de adipocinas. Os polimorfismos *FTO* (rs1421085 T>C, rs1558902 T>A, rs17817449 T>G, rs8050136 C>A, rs9939609 T>A e rs9930506 A>G), *LEP* rs7799039 G>A, *APOA5* rs662799 T>C, *ADRB3* rs4994 T>C, *TCF7L2* rs7903146 C>T, *ENPP1* rs1044498 A>C, *CYP11B2* rs1799998 A>G e *PPARG* rs2972162 C>T foram analisados por PCR em tempo real. As frequências gênicas e alélicas dos polimorfismos estudados foram similares entre os grupos com e sem SM ($p>0,05$). O haplótipo *FTO* TTTTCAG foi mais frequente no grupo SM (4,2%) do que sem SM ($<1,0\%$, $p=0,003$), sugerindo que os portadores deste haplótipo tem maior risco de desenvolver síndrome metabólica. Maiores valores de índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) ou razão cintura-quadril (RCQ) foram observadas nos portadores dos polimorfismos *FTO* rs1481085 (alelo C), *FTO* rs1558902 (alelo A), *FTO* rs17817449 (alelo G), *FTO* rs8050136 (alelo A), *FTO* rs9939609 (alelo A), *LEP* rs7799019 (alelo A), *TCF7L2* rs7903146 (alelo C) em comparação com os portadores de genótipos ancestrais ($p<0,05$), principalmente no grupo SM. Além disso, o polimorfismo *FTO* rs9930506 (alelo G) foi relacionado com maior teor de gordura corporal ($p=0,040$), no grupo SM.

O SNP *CYP11B2* rs1799998 (alelo G) foi relacionado com maior concentração sérica de LDL colesterol e menor concentração de apoAI ($p<0,05$), grupo SM. Enquanto que a variante *ENPP1* rs1044498 (alelo C) foi associada com menor trigliceridemia ($p=0,024$), no grupo sem SM. Portadores do alelo A do SNP *LEP* rs7799019 tiveram maior insulinemia e maiores valores de HOMA- β e HOMA-IR que os portadores do genótipo GG ($p<0,05$), em ambos os grupos, sugerindo a relação desta variante com resistência a insulina. Menores concentrações de leptina foram observadas nos portadores dos SNPs *LEP* rs7799019 (alelo A) ($p=0,031$) e *ENPP1* rs1044498 (alelo C) ($p=0,021$) grupo SM; e *FTO* rs9939609 (alelo A) ($p=0,047$) no grupo sem SM. A variante *FTO* rs9930506 (alelo G) foi relacionada com maior adiponectinemia ($p<0,05$), no grupo SM. Enquanto o SNP *ENPP1* rs1044498 (alelo C) foi relacionado com menor concentração sérica de adiponectina nos grupos com ($p=0,010$) e sem ($p=0,006$) SM. Em síntese, polimorfismos *FTO*, *LEP* e *TCF7L2* tem importante papel na adiposidade associada com a síndrome metabólica, em nossa população, e junto com as variantes *CYP11B2* *ENPP1* contribuem para a variabilidade do perfil metabólico e de adipocinas principalmente em indivíduos com SM.

Palavras-chaves: Síndrome Metabólica, genes, polimorfismos.

ABSTRACT

MORAES, T.M. **Relationship between polymorphisms of the *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *PPARG* and *CYP11B2* and metabolic syndrome.** 2013.

Metabolic syndrome (MS) is a group of metabolic disorders characterized by three of five factors, which are: abdominal obesity, insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension. The pathophysiological changes of MS are important risk factors for cardiovascular disease that has a high prevalence in most populations. Genetic studies have shown that polymorphisms in genes involved in pathways of glucose and lipid metabolism are associated with increased predisposition to MS, but there are few data on our population. The objective of this project is to study the relationship between polymorphisms in *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *PPARG* and *CYP11B2* and the SM. We evaluated anthropometric parameters, body composition, metabolic profile and adipokines in 167 individuals with MS and 262 without MS, 321 women and 108 men, aged between 30 and 70 years. Peripheral blood samples were used for DNA extraction and determination of lipid profile, glycemic and adipokines. The polymorphisms *FTO* (rs1421085 T>C rs1558902 T>A rs17817449 T>G rs8050136 C>A rs9939609 T>A and rs9930506 A>G), *LEP* rs7799039 G>A *APOA5* rs662799 T>C *ADRB3* rs4994 T>C *TCF7L2* rs7903146 C>T, *ENPP1* rs1044498 A>C *CYP11B2* rs1799998 A>G and *PPARG* rs2972162C G>T were analyzed by real-time PCR. Genic and allelic frequencies of polymorphisms were similar between the groups with and without MS ($p > 0.05$). The *FTO* TTTCAG haplotype was more frequent in the SM group (4.2%) than without MS (<1.0%, $p = 0.003$), suggesting that carriers of this haplotype have higher risk of developing metabolic syndrome. Higher values of body mass index (BMI), waist circumference (WC) or waist-hip ratio (WHR) were observed in carriers of the *FTO* rs1481085 polymorphism (C allele), *FTO* rs1558902 (allele A), *FTO* rs17817449 (G allele), *FTO* rs8050136 (allele A), *FTO* rs9939609 (allele A), *LEP* rs7799019 (allele A), *TCF7L2* rs7903146 (C allele) compared with those with ancestral genotypes ($p < 0.05$), especially in the SM group. In addition, *FTO* rs9930506 polymorphism (G allele) was associated with higher fat body mass ($p = 0.040$) in MS group. *CYP11B2* SNP rs1799998 (G allele) was associated with increased serum concentration of LDL cholesterol and apoAI lower concentration ($p < 0.05$) SM group. While the *ENPP1* variant rs1044498 (C allele) was associated with lower plasma triglycerides ($p = 0.024$) in the group without MS. Carriers of the A allele of SNP rs7799019 *LEP* had higher insulin and higher HOMA- β and HOMA-IR than carriers of the GG genotype ($p < 0.05$) in both groups, suggesting the relationship of this variant with insulin resistance. Lower concentrations of leptin were observed in carriers of the *LEP* SNPs rs7799019 (allele A) ($p = 0.031$) and *ENPP1* rs1044498 (allele C) ($p = 0.021$) SM group, and *FTO* rs9939609 (allele A) ($p = 0.047$) in the group without MS. The variant *FTO* rs9930506 (G allele) was associated with higher adiponectinemia ($p < 0.05$) in group SM. While the *ENPP1* SNPs rs1044498 (C allele) was associated with lower serum concentration of adiponectin in groups with ($p = 0.010$) and without ($p = 0.006$) MS. In summary, polymorphisms *FTO*, *TCF7L2* and *LEP* play an important role in adiposity associated with metabolic syndrome in our population, and along with the *CYP11B2* *ENPP1* variants contribute to the variability of the metabolic profile of adipokines, especially in individuals with MS.

Keywords: Metabolic Syndrome, genes, polymorphisms.

LISTA DE FIGURAS

	PAG.
Figura 1. Analise de desequilíbrio de ligação de polimorfismos do <i>FTO</i>	39

LISTA DE TABELAS

	PAG.
Tabela 1. Dados dos ensaios de genotipagem por PCR em tempo real.	34
Tabela 2. Dados Biodemograficos do grupo de estudo	37
Tabela 3. Dados do perfil antropométrico, metabólico e adipocinas do grupo de estudo	38
Tabela 4. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos <i>FTO</i>	40
Tabela 5. Frequência dos blocos haplotipicos dos SNPs do <i>FTO</i>	41
Tabela 6. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos <i>LEP</i> , <i>APOA5</i> , <i>ADRB3</i> , <i>TCF7L2</i>	43
Tabela 7. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos <i>ENPP1</i> , <i>CYP11B2</i> , <i>PPARG</i>	44
Tabela 8. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs1558902 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	47
Tabela 9. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs17817449 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	48
Tabela 10. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs9930506 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	49
Tabela 11. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs9939609 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	50
Tabela 12. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs8050136 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	51
Tabela 13. Relação entre o polimorfismo <i>FTO</i> rs1421085 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	52
Tabela 14. Relação entre o polimorfismo <i>LEP</i> rs7799019 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	55
Tabela 15. Relação entre o polimorfismo <i>APOA5</i> rs662799 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	56
Tabela 16. Relação entre o polimorfismo <i>ADRB3</i> rs4994 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	57

Tabela 17.	Relação entre o polimorfismo <i>TCF7L2</i> rs7903146 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	58
Tabela 18.	Relação entre o polimorfismo <i>ENPP1</i> rs1044498 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	59
Tabela 19.	Relação entre o polimorfismo <i>CYP11B2</i> rs1799998 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	60
Tabela 20.	Relação entre o polimorfismo <i>PPARG</i> rs2972162 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM	61

LISTA DE ABREVIATURAS

ADRB3	receptor beta 3 adrenérgico
ALT	Alanina aminotransferase
APOA5	Apolipoproteína A5
APO AV	Apolipoproteína AV
Apo AI	Apolipoproteína AI
Apo B	Apolipoproteína B
AST	Aspartato aminotransferase
CYP11B2	Citocromo P450 família 11 subfamília B polipeptídio 2
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM2	Diabetes tipo 2
DNA	Acido desoxido nucléico
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
EGIR	Grupo Europeu de resistência a insulina
ENPP1	Fosfodiesterase pirofosfatase enctonucleotide 1
<i>FTO</i>	<i>Fat mass and obesity associated</i>
HOMA B	Índice de função de célula beta
HOMA-IR	Índice de resistência a insulina
HVR	Região Hipervariável
EHW	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
<i>LEP</i>	Gene da leptina
NCEP-ATPIII	<i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPARG	Receptor de ativadores da proliferação de peroxissomos gama
RCQ	Relação cintura-quadril
RELM	<i>resistin-like molecules</i>
SM	Síndrome metabólica
SNP	Polimorfismo de Um Único Nucleotídeo
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
T4 livre	Tiroxina sódica livre
TCF7L2	<i>Transcription factor 7-like 2</i>
TSH	Hormônio estimulante tireoidiano
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

	Pág.
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA -----	15
2. OBJETIVOS -----	27
2.1 Objetivos Geral -----	27
2.2 Objetivos Específicos-----	27
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS -----	28
3.1. Casuística e protocolo do estudo -----	28
3.2. Aspectos Éticos -----	28
3.3. Determinação de medidas antropométricas e pressão arterial-----	29
3.4. Avaliação de composição corporal -----	30
3.5. Material Biológico -----	30
3.6. Determinação dos parâmetros laboratoriais -----	31
3.7. Extração e análise de DNA genômico -----	32
3.8. Análise de polimorfismos genético -----	32
3.9. Análises estatísticas -----	34
4. RESULTADOS -----	36
4.1. Dados dos participantes do estudo -----	36
4.2. Relação dos polimorfismos genéticos com a síndrome metabólica -----	39
4.3. Relação dos polimorfismos genéticos com parâmetros antropométricos, metabólicos e adipocinas-----	45
5- DISCUSSÃO -----	62
6. CONCLUSÕES -----	72
7. BIBLIOGRAFIA -----	73
9. ANEXOS -----	85

INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de pelo menos três alterações metabólicas que podem ser estas; obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão, disglícemia e resistência à insulina. Essas alterações aumentam o risco de diabetes tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (DCV) e podem ser causadas por fatores genéticos ou ambientais (LUSIS *et al.*, 2008; KASSI, *et al.*, 2011.).

A SM foi inicialmente identificada, na década de 1920, como hiperglicemia associada à hipertensão. Na década de 1980, foi denominada síndrome X e foi estabelecida a sua importância clínica. Posteriormente, outros fatores foram associados com a síndrome, como obesidade e doença cardiovascular. Atualmente é denominada SM, mas ainda há dificuldade em estabelecer as condições clínicas que estão associadas (ALBERTI *et al.*, 2006; KASSI, *et al.*, 2011).

A SM pode ser diagnosticada pela apresentação de alterações metabólicas como disglícemia (glicose em jejum superior a 100 mg/dL), dislipidemia (aumento de triglicerídeos, e diminuição do colesterol da lipoproteína de alta densidade - HDL colesterol), obesidade abdominal (circunferência abdominal aumentada) e hipertensão (Pressão arterial sistólica superior a 130 mmHg e pressão arterial diastólica superior a 85 mmHg) (ALBERTI *et al.*, 2006;).

O diagnóstico da SM, pode ser baseado em quatro critérios. O primeiro foi estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1999, e determina que a diabetes ou a resistência à insulina deve estar presente, acompanhada de duas outras alterações que podem ser dislipidemia, obesidade, hipertensão ou DCV (ALBERTI, *et al.*, 2006).

Também em 1999, o Grupo Europeu para o Estudo de Resistência à Insulina (EGIR) propôs o uso de insulinemia em jejum para determinar a resistência à insulina, e

modificou alguns parâmetros com relação à hipertensão, triglicerídeos, e medidas de obesidade central baseadas na circunferência da cintura (ALBERTI *et al.*, 2006).

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) definiu que a SM pode ser diagnosticada por três de cinco componentes, sendo estes, obesidade abdominal, hipertriglicidemia, HDL colesterol diminuído, hipertensão arterial e disglycemia (NCEP-ATPIII, 2001). Segundo esse programa, para o diagnóstico clínico todos os fatores devem que ser levados em consideração igualmente.

Em 2006, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) propôs uma definição um pouco diferente, sendo que a obesidade central é o indicio da SM, acompanhado de mais dois fatores que podem ser dislipidemia, hipertensão, hiperglicemia e resistência à insulina (IDF, 2006). Em 2009, uma nova conferencia em conjunto com diversas organizações (*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*), definiu a SM pode ser diagnosticada por três de cinco componentes, sendo estes, obesidade central levando em consideração a etnia da população, triglicérides elevado, HDL colesterol diminuído, hipertensão arterial e disglycemia. (ALBERTI, 2009).

Nos Estados Unidos, estima-se que a SM afeta 34% da população adulta, utilizando o critério do I consenso da IDF e outras organizações em 2009, este estudo também evidenciou que a SM aumentou em três vezes o risco de mortes relacionadas a problemas cardiovasculares. (FORD; LI; ZHAO, 2010).

Um estudo transversal realizado na Hungria mostrou uma prevalência de 38% de homens com SM e 30% de mulheres com SM segundo o critério do I consenso da IDF e outras organizações (SZIGETHY, *et al.*, 2012).

Um estudo realizado na Espanha em diabéticos mostrou a prevalência da SM de 71,5% segundo os critérios da OMS, 78,2% pelos critérios do NCEP-ATPIII, e 89,5% de acordo com a definição da IDF (BERNARDINO *et al*, 2010).

No Brasil, há poucos estudos epidemiológicos da SM. Um estudo transversal citou que 14,3% da população brasileira têm dois ou mais fatores para o desenvolvimento da SM. (SÁ; MOURA, 2010).

Em uma área rural do semiárido baiano, a prevalência da SM foi de 24,8%, segundo os critérios do NCEP-ATPIII, com maior prevalência no grupo de mulheres (OLIVEIRA *et al.*, 2006). Em Vitória-ES, a SM foi detectada em 29,8% da população segundo o critério da NCEP-ATPIII, sem diferença significativa entre o gênero masculino e o feminino (SALAROLI *et al*, 2007).

Um estudo transversal realizado em Cuiabá-MT utilizou os critérios da NCEP-ATPIII, observou que 70,2% da população hipertensa apresentavam SM. (FRANCO *et al.*, 2009).

Em São José do Rio Preto, interior de São Paulo, foi observado que 35,5% da população teriam SM segundo os critérios da NCEP-ATPIII, e 46% segundo os critérios da IDF (NAKAZONE *et al*, 2007). Um estudo transversal, realizado em Santa Catarina, a prevalência de SM foi de 23,5% segundo os critérios da IDF (OLMI *et al*, 2009).

Um estudo com jovens universitários em Fortaleza-CE mostrou uma prevalência de 1,7% de indivíduos com SM utilizando os critérios da NCEP ATPIII, o mais interessante neste estudo é que 30,4% desta população apresentou pelo menos um dos critérios para o diagnóstico da SM, evidenciando uma grande preocupação com esses jovens que provavelmente desenvolverão a SM ao longo dos anos. (FREITAS, *et al.*, 2012). Um segundo estudo de coorte realizado em Ribeirão Preto interior de SP, com uma população de jovens adultos com IMC normal, mostrou que a SM quando utilizou o critério de

diagnóstico do I consenso da IDF estava presente em 4,6% dos indivíduos, o interessante neste estudo foi que a distribuição de gordura corporal e resistência à insulina são os primeiros indícios de SM em adultos jovens. (MADEIRA, *et al.*, 2013)

A fisiopatologia da SM é complexa e ampla, uma vez que, não é somente um fator específico é responsável pelo desenvolvimento da mesma, mas sim um conjunto de fatores que caracterizam seu diagnóstico. O NCEP-ATPIII considera a obesidade abdominal como principal responsável pelo aumento da prevalência da SM (NCEP-ATPIII, 2001; PENALVA, 2008).

A obesidade é caracterizada por excesso de gordura corporal que resulta de desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético. O mecanismo de regulação energética envolve uma rede complexa de sinais neuroendócrinos que controlam o consumo e o gasto de energia. Esses sinais incluem a ativação de neurotransmissores no hipotálamo (neropeptídeo Y, receptor de leptina e outros mediadores) que regulam a fome e o apetite; a liberação de adipocinas pelo tecido adiposo (leptina, adiponectina e outras) que regulam a expressão e liberação de neuropeptídeos hipotalâmicos; e a liberação de moléculas sinalizadoras pelo sistema gastrointestinal (grelina, Glucagon-Like Peptide -1 e hormônios gastrintestinais) que regulam o gasto e consumo energético em curto e longo prazo e ainda regulam a saciedade (SOUZA, *et al.*, 2009; SCHMOLLER, *et al.*, 2010; VUGT, 2010).

O tecido adiposo é composto por diferentes células, como adipócitos, pré-adipócitos, macrófagos, células endoteliais, é considerado um órgão endócrino, pois está envolvido em inúmeros processos fisiológicos e metabólicos além do controle de armazenamento e gasto energético. (TRAYHURN, WOOD, 2004; WOZNIAK, *et al.*, 2009; BALISTRERI, *et al.*, 2010)

No obeso há um aumento exacerbado de tecido adiposo, esta adiposidade resulta em mudanças drásticas do metabolismo como, a ativação do sistema imune, de forma que

os indivíduos obesos apresentam um perfil inflamatório sistêmico e como consequência apresenta um perfil de expressão de citocinas pró-inflamatórias (GRUNDY, 2004; LEE, 2013). Também haverá uma maior concentração de ácidos graxos livres circulantes, causando lipotoxicidade nas células beta que resulta na disfunção das mesmas e como consequência a longo prazo o desenvolvimento do diabetes tipo 2. (GIACAGLIA, SILVA, SANTOS, 2010; PORTH, MATFIN; 2010).

Ainda com o excesso de ácidos graxos livres circulantes aumentará o aporte destes pelos tecidos musculares, que resulta em acúmulo de triglicerídeos nas células causando um desequilíbrio entre a demanda energética sobre excesso de energia, resultando no mecanismo primário da resistência a insulina, além disso, o acúmulo de ácidos graxos livres e triglicerídeos reduz a sensibilidade hepática a insulina e também pode desencadear a esteatose hepática não alcoólica; e o excesso de tecido adiposo reduz a liberação de adiponectina, esta que tem um papel anorexígeno e anti-inflamatório, que aumenta à sensibilidade a insulina, induz a ativação de enzimas que estão envolvidas na oxidação de ácidos graxos e diminui inflamação vascular, por isso a redução de adiponectina pode resultar na resistência a insulina e consequentemente a hiperglicemia e no aumento da síntese de triglicerídeos que se acumulam nas artérias, podendo causar aterosclerose, uma vez que as artérias estão comprometidas, a circulação sanguínea ficará comprometida que acometerá o processo de hipertensão arterial e com isso aumentando o risco de desenvolvimento de DCV. (GIACAGLIA, SILVA, SANTOS, 2010; PORTH, MATFIN; 2010; ADAMCZAK; WIECEK, 2013).

A leptina é um hormônio secretado pelo tecido adiposo e tem como função principal, controlar o gasto energético e a ingestão de nutrientes, através de sinais que são enviados ao hipotálamo (REINEHR *et al.*, 2009). Este hormônio está na corrente sanguínea e é proporcional a quantidade de tecido adiposo no organismo, portanto, em

indivíduos obesos os valores plasmáticos de leptina podem estar aumentados. Além da regulação do metabolismo energético a leptina estimula a resposta das *células T*, estimula a produção de células *T helper*, aumenta a produção de citocinas pró-inflamatória, reprodução, angiogênese, cicatrização, remodelação óssea e em funções cardíacas (RASSOULI, KERN 2008; REINEHR *et al.*, 2009; SOUZA *et al.*, 2009).

Variantes do gene da leptina (*LEP*) foram relacionadas com a obesidade. Em estudo realizado por nosso grupo de pesquisa, a variante *LEP* 3'HVR foi associada com obesidade e leptina plasmática aumentada na população brasileira (HINUY *et al.*, 2006). O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) localizado na região promotora -2548G>A do *LEP* foi estudado em diversas populações e associado com IMC aumentado, obesidade e concentrações elevadas de leptina (MENDOZA, *et al.*, 2005; DUARTE, *et al.*, 2007; OKADA, *et al.*, 2010; FURUSAWA, *et al.*, 2011). Esses dados foram confirmados em nossa população por estudos do nosso grupo de pesquisa (HINUY *et al.*, 2008; HINUY *et al.*, 2010).

A adiponectina tem ação antagônica a leptina na regulação energética, além disso, tem um papel anorexígeno e anti-inflamatório, que pode aumentar a sensibilidade a insulina e diminuir inflamação vascular (RASSOULI, KERN, 2008). A adiponectina também inibe a indução de moléculas de adesão endotelial e ativação de macrófagos, e a sua concentração está diminuída em indivíduos obesos e diabéticos. (PRADO, *et al.*, 2009).

Um gene associado com obesidade e IMC elevado é o *FTO* (*fat mass and obesity associated*) que está localizado no cromossomo 16q. 12.2, possui 9 exons e 400bp (MEI, *et al.*, 2010). É altamente expresso no hipotálamo e está associado na regulação da homeostase energética. Entre os polimorfismos do *FTO*, os SNPs rs1558902 (T>C), rs17817449 (G>T) foram relacionados com aumento do IMC e obesidade na população

japonesa, coreana e alemã (HOTTA, *et al.*, 2010; RZEHAKE, *et al.*, 2010; HONG, OH, 2011).

Estudos de *Genome-wide association* (GWAS) mostraram que um agrupamento de variantes no primeiro intron do *FTO* apresentou forte associação com fenótipos de obesidade (DINA, 2008; LOOS; BOUCHARDE, 2008). Estudos realizados em amostras populacionais da França, Canadá, México e China mostraram associação de variantes do *FTO* (*rs1421085*, *rs9939609*, *rs8050136*) com obesidade e síndrome metabólica (HOTTA *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2010, WANG *et al.*, 2011). Também foram publicados dois estudos na população brasileira que mostraram relação com obesidade, hiperglicemia e dislipidemia (RAMOS *et al.*, 2011; STEEMBURGO *et al.*, 2012).

O gene beta 3 Adrenérgico (*ADRB3*), que pode também ser denominado de receptor β 3-adrenérgico, que tem uma importante função na lipólise induzida por catecolaminas e termogênese, também está associado com o desenvolvimento da obesidade e da síndrome metabólica (GENELHU, *et al.*, 2010).

O polimorfismo *ADRB3* Trp64Arg foi associado com o risco de desenvolver resistência à insulina, DM2 e obesidade abdominal (LUIS, *et al.*, 2010). Um estudo com uma população brasileira mostrou também que esse polimorfismo pode estar associado com a hipertensão, diminuição de adiponectina e diminuição de HDL colesterol e com o risco de desenvolver SM. (GENELHU, *et al.*, 2010). Na população asiática o polimorfismo Trp64Arg, foi associado com o aumento de IMC (YAMAKITA, *et al.*, 2010). Na população europeia também foi realizado um estudo com o SNP, mas não foi relacionado com o aumento do IMC (KUROKAWA, *et al.*, 2008). Um estudo realizado por Cruz e colaboradores, em uma população mexicana, mostrou que indivíduos que o SNP *ADRB3* está associado com risco aumentado de desenvolver DM2 e SM (CRUZ *et al.*, 2010).

A resistina é uma proteína do grupo *resistin-like molecules* (RELM) que está associada com a resistência à insulina em indivíduos obesos, a secreção da resistina inibe a

ação da insulina (ALANIZ, *et al.*, 2007). Tem com propriedades pró-inflamatórias secretada por monócitos e adipócitos, as concentrações de resistina estão aumentados em indivíduos obesos (ALANIZ, *et al.*, 2007).

Como já descrito anteriormente o excesso de tecido adiposo visceral pode contribuir para a resistência a insulina. A insulina é um hormônio produzido pelas células beta do pâncreas, nas ilhotas de Langherans, e tem como função estimular captação de glicose e armazenar nas células musculares, células hepáticas e tecido adiposo (TAMBASCIA, 2007). A resistência à insulina é diagnosticada através do *CLAMP* esta técnica permite avaliar a sensibilidade à insulina tanto muscular quanto no fígado, mas na clínica geralmente a resistência à insulina é diagnosticada pelo teste de tolerância a glicose e também o calculo do índice de resistência à insulina (HOMA-IR), este índice avalia se a quantidade de insulina liberada pelo organismo é o ideal. (MATHEWS *et al.* 1985; GELONEZE, TAMBASCIA, 2006). A resistência à insulina combinada com a dislipidemia [aumento da concentração plasmática de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de muito baixa densidade (VLDL)] faz com que o fígado aumente a produção de glicose. Além disso, a obesidade combinada com resistência à insulina pode causar um desenvolvimento futuro de hipertensão, isso acontece devido à ativação do sistema nervoso simpático junto com o sistema renina e angiotensina (LUSIS *et al.*, 2008).

O *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR γ) é um membro da superfamília de receptores nucleares que regula a transcrição de gênica intracelular a ação da insulina principalmente na captação de glicose, na proliferação de adipócitos, oxidação lipídica e na inflamação (COSTA *et al.*, 2008). O gene *PPARG* está localizado no cromossomo 3p25 e possui 9 exons e apresenta três isoformas geradas por processamento alternativo do mRNA, o PPAR γ 1 que é codificado por 8 exons é amplamente expresso em

diversos tecidos, e o PPAR γ 2 é mais expresso no tecido adiposo e intestino grosso, o *PPARG3* é expresso apenas nos macrófagos e intestino grosso (TAVARES, *et al.*, 2005).

Estudos identificaram diferentes polimorfismos no gene *PPARG*, entretanto os mais estudados são os polimorfismos Pro12Ala (rs1801282) e 161C>T (rs297162) que foram relacionados em diferentes populações com DM2, resistência à insulina e obesidade (TAVARES *et al.*, 2005; GOUDA *et al.*, 2010; PASSARO *et al.*, 2011). Um estudo com uma população turca com DCV e diabetes, observou que o polimorfismo do *PPARG* rs297162 portadores do genótipo CC têm maior risco de desenvolver DCV, além de ter um aumento de triglicérides principalmente em pacientes com diabetes (AYDOGAN, *et al.*, 2011). Em nosso grupo de estudo também associou o aumento de triglicérides para o polimorfismo *PPARG* rs297162 em portadores do alelo C em indivíduos com DM2. (TAVARES, *et al.*, 2005)

A *fosfodiesterase pirofosfatase enctonucleotide 1* (ENPP1) é uma glicoproteína transmembrana que interage com receptor de insulina, foi observado que alterações na função de ENPP1 podem causar resistência a insulina e alto risco de DM2, em diversas populações (BACCI, *et al.*, 2007; LI, 2011). O gene que codifica essa enzima é o *ENPP1* que está localizado no cromossomo 6q22–q23. O polimorfismo do *ENPP1* Lys121Gly (K121Q, rs1044498), foi associado com o DM2, resistência à insulina e obesidade, nas populações espanhola, asiática, alemã, brasileira e chinesa (GONZÁLES-SANCHES, *et al.*, 2008; BHATTI, *et al.*, 2010; MOEHLECKE, *et al.*, 2010; MÜSSIG, *et al.*, 2010; LI, 2011).

O gene *TCF7L2* (*Transcription factor 7-like 2*) está localizado no cromossomo 10q25.3, o polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* foi associado com o DM2 e DCV em diferentes populações (CAUCHI, *et al.*, 2007; MAHURKAR, *et al.*, 2008; SOUSA, *et al.*, 2009; TONG, *et al.*, 2009). Os mecanismos pelos quais esse gene está relacionado com o

DM2 ainda não são bem esclarecidos, sabe-se que controla o hormônio glucagon que junto com a insulina desempenha papel fundamental na regulação da via GLP-1, a GLP-1 está envolvida na secreção de insulina e por consequência na regulação da homeostase da glicose (MAHURKAR, *et al.*, 2008). Um estudo realizado na Austrália com o SNP rs7903146 mostrou que pacientes que portadores do alelo T apresentaram um risco aumentado em desenvolver DM2 (WEBSTER, *et al.*, 2010). Outro estudo realizado na França mostrou que a interação entre o polimorfismo *TCFL2* rs7903146 e dieta rica em gordura saturada aumentam o risco de desenvolver SM (PHILLIPS *et al.*, 2011).

A dislipidemia pode ser causada por defeitos na síntese, metabolismo, remoção plasmática de lipoproteínas e ainda por alterações genéticas com consequentes alterações nas concentrações de lipídeos do sangue. Em indivíduos com SM, a dislipidemia acontece pelo aumento de aporte de ácidos graxos e por isso, as principais alterações observadas são o aumento de triglicérides e redução de HDL. A apolipoproteína B (apoB), constituinte proteico das lipoproteínas ricas em triglicerídeos como a VLDL e a LDL se encontra em concentração aumentada na SM. Por outro lado, a apolipoproteína A-I (apoAI), constituinte da HDL, está diminuída nessa condição clínica (LEANÇA, QUINTÃO, 2010).

As apolipoproteínas têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas. Estão presentes na formação intracelular de partículas lipoproteicas, formação de ligantes e interação com receptores e atuam na formação de co-fatores enzimáticos (NOVAKI, BYDŁOWSKI, 1996; FORTI; DIAMENT, 2007; SPOSITO *et al.*, 2007).

A apolipoproteína A-V (apoAV) está expressa principalmente no fígado, embora suas funções moleculares não estejam bem estabelecidas, o que se sugere é que a APOA5 está envolvida no aumento do catabolismo lipoproteínas ricas em triglicérides por modulação da lipase de lipoproteína, também está presente nas partículas de HDL, VLDL

e quilomícrons é encontrada em baixas concentrações plasmáticas menor que 0,1% quando comparado com ApoAI (DIJIK, *et al.*, 2004; CHANDAK *et al.*, 2006; GARELNABI, *et al.*, 2013).

Um estudo realizado na Alemanha mostrou que polimorfismos no gene da apoAV (*APOA5*) pode estar associada ao risco de desenvolver SM, de forma que o risco de SM foi proporcional ao numero de polimorfismos do *APOA5* avaliados (SINGMANN, *et al.*, 2009). Outro estudo mostrou que o *APOA5* -1131T>C está relacionado com menores concentrações de HDL colesterol) e hipertrigliceridemia (ZHAO, ZHAO, 2010; VASILOPOULOS, *et al.*, 2011). Um estudo realizado no Brasil com crianças e adolescentes, demonstrou que o polimorfismo -1131T>C está relacionado com a dislipidemia (BRITO *et al.*, 2010).

O sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), atua na regulação da pressão arterial, além de atuar no sistema endócrino e como um sistema paracrino/autocrino. A angiotensina II é um vasoconstritor e tem a função de desencadear a secreção de aldosterona que aumenta retenção intrica hidrossalina, também a angiotensina II em condições patológicas faz desencadear uma inflamação vascular, fibrose renal e cardíaca, aumentando o risco do desenvolvimento de arteriosclerose de grandes vasos. (GONZAGA *et al.*, 2009).

A aldosterona é um importante regulador do sistema renina-angiotensina, que tem a função de equilibrar a concentração de sódio, o volume intravascular e regular a pressão arterial, a secreção de aldosterona é regulada pela enzima aldosterona sintetase que é codificada pelo gene *CYP11B2*, localizado no cromossomo 8q24.3. Polimorfismos do *CYP11B2* foram relacionados com hiperglicemia, DM2, IMC aumentado ou DCV (BARBATO, *et al.*, 2004; HLUBOCKÁ *et al.*, 2008).

O polimorfismo *CYP11B2* -344T>C (rs1799998), foi associado com aumento na produção de aldosterona, hipertensão arterial e SM, em franceses, indianos, japoneses e caucasianos (TSUKADA, *et al.*, 2002; HLUBOCKÁ, *et al.*, 2008; BELLILI, *et al.*, 2010; MUNSHI, *et al.*, 2010).

Não há um tratamento específico para a SM. O NCPE-ATPIII recomenda que a obesidade seja a principal condição a ser considerada para o tratamento da SM, pois a perda de peso melhora a pressão arterial, a sensibilidade á insulina, o perfil lipídico reduzindo o risco de DCV (NCPE-ATPIII, 2001).

A perda de peso deve ser baseada em modificações do estilo de vida como uma dieta hipocalórica e atividade física. O tratamento farmacológico deve ser utilizado de acordo com os fatores de risco, como o uso de estatinas, por exemplo, para o tratamento da dislipidemia aterogênica. Da mesma forma o tratamento da hipertensão e da hiperglicemia contribuem para o controle da SM (PENALVA, 2008).

Os fatores de suscetibilidade genética para a SM ainda não são bem esclarecidos. Polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCLF2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* foram associados a disfunções metabólicas, como o DM2, dislipidemia e obesidade e hipertensão. Esses polimorfismos têm sido propostos como potenciais fatores de predisposição a SM, em diferentes populações, mas há poucos dados da nossa população. Portanto, há um interesse em estudar a relação desses polimorfismos com a SM, sobretudo na população brasileira de forma a contribuir para futuros marcadores para o diagnostico da SM.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo deste projeto é estudar a relação entre polimorfismos nos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCLF2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Conhecer as frequências de polimorfismos nos genes *LEP* rs7799039 (G>A), *APOA5* rs662799 (T>C), *ADRB3* rs4994 (A>G), *TCF7L2* rs7903146 (C>T), *ENPP1* rs1044498 (A>C), *CYP11B2* rs1799998 (T>C), e *PPARG* rs2972162 (C>T), e de polimorfismos do *FTO* rs1558902 (T>A), rs17817449 (T>G), rs9930506 (A>G), rs9939609 (T>A) rs8050136 (C>A) e rs1421085 (T>C) e haplótipos, em indivíduos com ou sem síndrome metabólica.
- 2.2.2 Avaliar a relação entre os polimorfismos genéticos e a síndrome metabólica por meio de estudo de associação de genes candidatos;
- 2.2.3 Investigar as relações dos polimorfismos genéticos com IMC, circunferência abdominal, percentual de gordura corporal total, e perfil glicêmico, lipídico e de adipocinas, em indivíduos com e sem síndrome metabólica.

3. CASUISTICA E METODOS

3.1 Casuística e protocolo de estudo

Foram selecionados para o estudo 429 indivíduos com idade de 30 a 70 anos, sendo 167 com SM e 262 sem SM, os quais foram selecionados no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP). Os portadores de SM apresentaram pelo menos três alterações metabólicas, tais como obesidade abdominal, disglícemia, resistência à insulina, dislipidemia (triglicerídeos aumentados e HDL colesterol reduzido) e hipertensão arterial, de acordo com os critérios estabelecidos pela NCEP-ATPIII (ALBERTI *et al.*, 2006). Os indivíduos do grupo sem SM apresentavam até duas alterações metabólicas, sendo 31 hipertensos, 68 diabéticos, 49 com redução de HDL-c, 36 hipertrigliceridemicos, e 92 apresentavam obesidade abdominal.

Não foram incluídos indivíduos com hipo- ou hipertireoidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo primário em homens, hiperandrogenismo em mulheres e outros tipos de obesidade secundária. Também foram excluídos os portadores de doença hepática, renal ou gastrointestinal grave, mulheres grávidas ou indivíduos que não aceitaram participar do estudo.

Aos indivíduos incluídos foi aplicado um questionário, para obter informações sobre hábitos de fumar e beber, doenças manifestadas (hipertensão, dislipidemia, diabetes, pratica de atividade física, etc), historia familiar de doenças e uso de algum tipo de medicamento de uso contínuo (anexo1).

3.2 Aspectos Éticos

Os indivíduos foram convidados a participar do estudo e, após concordância e antes de qualquer procedimento, foi obtido o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2). O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do HU/USP (Protocolo

812/08, anexo 3) e da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) (protocolo 471, anexo 4).

3.3 Determinação de medidas antropométricas e pressão arterial

O peso e a altura de cada participante do estudo foram medidos em uma balança mecânica para pesagem de humanos (Filizola S.A., São Paulo, Brasil) que tinham o mínimo possível de roupas e estavam descalços. O IMC foi estimado pela fórmula $IMC = \text{peso (Kg)} / \text{Altura(cm)}^2$ (MONTEIRO, 1998a; NHLBI, 2000). Foram considerados obesos aqueles que apresentaram $IMC \geq 30 \text{Kg/cm}^2$ segundo critérios estabelecidos pela organização mundial da saúde. (WHO, 2000).

As medidas de circunferência abdominal (CA) e de quadril foram obtidas com o indivíduo em pé, utilizando-se uma fita métrica flexível comum posicionada entre a última costela e a crista ilíaca (ROSMOND *et al.*, 2003). Valores de CA superiores a 88 cm para mulheres e 102 cm para homens foram considerados como obesidade abdominal (ROSMOND *et al.*, 2003). A relação cintura-quadril (RCQ) é a razão entre a circunferência abdominal e a circunferência do quadril, é um método de medida indireta que avalia a quantidade de gordura visceral, valores superiores a 1,0 para homens e 0,8 para as mulheres foram considerados como quantidade aumentada de gordura visceral, aumentando o risco de desenvolvimento de DCV (WANTERS *et al.*, 2001).

A pressão sistólica/diastólica foi aferida na posição supina após repouso de 30 minutos por uma equipe de enfermagem treinada, utilizando um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Foram considerados hipertensos aqueles que apresentaram pressão sistólica maior que 135 mmHg e diastólica maior que 80 mmHg e/ou faziam uso de anti-hipertensivos, segundo as definições estabelecidas pelo NCEP-ATPIII (ALBERTI *et al.*, 2006).

3.4. Avaliação da composição corporal

A medida da composição corporal foi avaliada por impedância elétrica utilizando-se o impedanciômetro modelo 310e (RJL Systems, In, EUA). A medida de composição corporal fornece resultados sobre o total de líquido corporal (L), peso da massa magra (Kg) e percentual de massa magra, peso massa gorda (Kg) e percentual de massa gorda e também o percentual de gordura total. Para essa avaliação, os indivíduos foram orientados a seguir recomendações, tais como, evitar a ingestão de líquidos contendo cafeína, suspender a atividade física 24 horas antes da realização do exame e jejum de 12 horas.

Os indivíduos foram colocados em decúbito dorsal sobre uma maca e em sua mão direita e em seu pé direito foram colocados os eletrodos, permitindo assim a passagem da corrente elétrica para a obtenção dos resultados.

3.5. Material biológico

Foram coletadas amostras de sangue, após jejum de 12 horas, sendo obtidos 4 mL de sangue em tubo com EDTA (1 mg/mL de sangue) para extração de DNA genômico. Amostras de sangue periférico foram colhidas sem anticoagulante (10 mL) para obtenção de soro utilizado para a análise de perfil metabólico (glicêmico e lipídico) e de adipocinas (adiponectina, leptina, resistina)

As concentrações séricas de colesterol total e frações, triglicerídeos, ApoAI e ApoB foram utilizadas a fim de avaliar o perfil lipídico. A glicemia, hemoglobina glicada e insulina foram determinadas para avaliar o perfil glicêmico. As adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) foram utilizadas para avaliar o perfil adipogênico. A avaliação de TSH e T4 livre foi utilizada para exclusão de pacientes com hipo ou hipertireoidismo. As dosagens de uréia e creatinina e avaliação da atividade das enzimas ALT e AST foram utilizadas para exclusão de pacientes com lesão renal e/ou hepática, respectivamente.

3.6. Determinação dos parâmetros laboratoriais

As concentrações séricas de colesterol total, triglicerídeos, HDL colesterol, foram determinadas por métodos enzimáticos-colorimétricos (FOSSATI; PRENCIPE, 1982; SIEDEL et al., 1983) utilizando *kits* diagnósticos (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA), em analisador automático Advia 1650® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA). As concentrações séricas de LDL e VLDL colesterol foram calculadas segundo a fórmula de Friedewald e colaboradores para concentração de triglicérides inferior a 400 mg/dL (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

As atividades das enzimas ALT e AST foram medidas por método cinético (BERGMEYER; SCHEIBE; WAHLFELD, 1978; HORDER et al., 1991). As dosagens de glicose, uréia e creatinina foram realizadas por métodos enzimático-colorimétricos (FABINY; ERTINGSHAUSEN, 1971; TRINDER, 1969, TALKE; SCHUBERT, 1965). Essas análises também foram realizadas em analisador automático Advia 1650® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA).

A hemoglobina glicosilada foi medida em sangue contendo EDTA por cromatografia de afinidade, utilizando o D10 Hemoglobin Testing System Biorad® (São Francisco, Califórnia, EUA). A insulina foi medida por quimioluminescência utilizando o aparelho Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, EUA). Para avaliar a resistência à insulina e a funcionalidade das células beta foram utilizados os modelos de avaliação da homeostase (*Homeostasis model assessment*, HOMA) para função secretora de células beta (HOMA- β) e para resistência a insulina (HOMA-IR) (MATHEWS *et al.* 1985).

As concentrações de ApoAI e ApoB foram determinadas por Imunoturbidimetria intensificada por polietileno glicol (PEG) em equipamento utilizado é ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics, Estados Unidos).

As determinações de T4 livre e TSH foram realizadas por imunoensaio competitivo e método imunométrico, respectivamente (HAY *et al.*, 1991; WITHERSPOON *et al.*, 1988a, 1988b) utilizando *kits* diagnósticos e analisador automático Immulite 2000® (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, EUA).

Para as dosagens de leptina, adiponectina e resistina, no soro, foi utilizada a tecnologia Luminex Milliplex® Map 100/200, (Gen Probe, Austin, Texas, USA) e utilizado o seguinte *kit Milliplex Map Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1* (Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha) .

3.7 Extração e análise de DNA genômico

O DNA genômico foi extraído dos leucócitos do sangue periférico utilizando o método de cromatografia de afinidade por sistema utilizando QIAGEN spin-column kits e a estação de trabalho robótica para purificação de DNA QIAcube (Qiagen Biotecnologia Brasil Ltda, São Paulo, SP).

A integridade das amostras de DNA foi avaliada por eletroforese em gel de agarose a 0,8% após coloração com gel Red (BIO America, In, Miami, FL, USA). Os resultados foram registrados em sistema de captura de imagem Lumis Bis ®1.4MP (BIO America, In, Miami, FL, USA). A quantificação e a pureza das amostras de DNA foram avaliadas por espectrofotometria utilizando o equipamento NanoDro ND-1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington, EUA).

3.8 Análise de polimorfismos genéticos

Os polimorfismos dos genes *LEP* rs7799039 (G>A), *FTO* rs1558902 (T>A) e rs17817449 (T>G), rs9930506 (A>G), rs9939609 (T>A) rs8050136 (C>A), rs1421085 (T>C), *APOA5* rs662799 (T>C), *ADRB3* rs4994 (A>G), *TCF7L2* rs7903146 (C>T), *ENPP1* rs1044498 (A>C), *CYP11B2* rs1799998 (T>C) e *PPARG* rs2972162 (C>T) foram

genotipados pela tecnologia de PCR em tempo real, utilizando o sistema de amplificação *TaqMan*[®] PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).

Os iniciadores e sondas marcadas com os fluoróforos FAM[®] e VIC[®] foram fornecidos em solução 40 vezes concentrada pelo serviço “*Assay by design*” da Applied Biosystems (Foster City, CA, EUA). Os demais reagentes foram fornecidos em solução 2 vezes concentrada denominada *Master Mix* contendo dNTPs com dUTP (desoxiuridina trifosfato), AmpErase[®] UNG (Uracil N-glicosilase), enzima AmpliTaq Gold[®] DNA Polymerase, uma referência passiva e tampão de reação *Gold PCR Buffer* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Nos ensaios, as concentrações finais de iniciadores foram de 200 nmoles/L. Na **tabela 1**, estão indicados os dados dos ensaios de detecção dos polimorfismos genéticos por PCR em tempo real que estão sendo estudados.

Os ensaios de PCR em tempo real foram realizados em equipamento ABI Prism 7500 FAST (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) empregando o seguinte programa: (1) um ciclo 2 min a 50°C, (ativação da UNG); (2) um ciclo de 10 min a 95°C, (inativação da UNG); e (3) 40 ciclos de 15 s a 95°C (desnaturação) e 1 min a 60°C (hibridização e extensão). Os sinais de fluorescência foram analisados utilizando-se o programa *Sequence Detection Software* v1.2.3 (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA) que gera *clusters* dos sinais de amplificação que permitem identificar cada genótipo.

Tabela 1. Dados dos ensaios de genotipagem por PCR em tempo real

Polimorfismo	Codigo	Ensaio	Seqüência de iniciadores	Sondas
<i>LEP</i> -2548G>A	rs7799039	C_1328079_10	5'TTGTTTTGTTTTCGACAGGTTC3'	VIC G
			5'TTGTTTTGTTTTGCGACAGGGTTGC3'	FAM A
<i>FTO</i> T>A	rs1558902	C_891711_10	5'GTCTAGCCCTGTGGGTTTACATTAG3'	VIC A
			5'TAGGGTAGGTTATTGCTGCAACGTA3'	FAM T
<i>FTO</i> T>G	rs17817449	C_34511515_10	5'GTGTTTCAGCTTGGCACACAGAAAC3'	VIC G
			5'GTTTTAATTTAACAGTCCAGCTCCT3'	FAM T
<i>FTO</i> A>G	rs9930506	C_29819994_10	5'-GTGTGATCCAATATTAGGGACACAA3'	VIC A
			5'TGAAAAGTCCATCTGTCAAATGACA3'	FAM C
<i>FTO</i> T>A	rs9939609	C_30090620_10	5'GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAAT3'	VIC A
			5'-AGTGGGAGAGCATAAAAGCAACT-3'	FAM T
<i>FTO</i> C>A	rs8050136	C_2031259_10	5'CATGCCAGTTGCCCACTGTGGCAAT3'	VIC A
			5'AATATCTGAGCCTGTGGTTTTTGCC3'	FAM C
<i>FTO</i> T>C	rs1421085	C_8917103_10	5' TAGCAGTTCAGGTCCTAAGGCATGA3'	VIC C
			5'ATTGATTAAGTGTCTGATGAGAATT3'	FAM T
<i>APOA5</i> -1131T>C	rs662799	C_2310403_10	5'GAGCCCCAGGAAGTGGAGCGAAAAGT3'	VIC T
			5'AGATTTGCCCCATGAGGAAAAGCTG3'	FAM C
<i>ADRB3</i> Trp64Arg (A>G)	rs4994	C_2215549_10	5'GTCATGGTCTGGAGTCTCGGAGTCC3'	VIC A
			5'GGCGATGGCCACGATGACCAGCAGG3'	FAM G
<i>TCF7L2</i> C>T	rs7903146	C_29347861_10	5'TAGAGAGCTAAGCACTTTTATAGATA3'	VIC C
			5'TATATAATTTAATTGCCGTATGAGG 3'	FAM T
<i>ENPP1</i> A>C	rs1044498	C_12077994_20	5'TGCCTGTTTCAGATGACTGCAAGGAC3'	VIC A
			5'AGGGCGACTGCTGCATCAACTACAG'	FAM C
<i>CYP11B2</i> A>G	rs1799998	C_8896484	5'TTTATCTTATCGTGAGATGAGAGGG3'	VIC A
			5'GCCTTGATTCTTTTAATAGACTTT3'	FAM G
<i>PPARG</i> 161C>T	rs2972162	C_159557036_10	5'CCCAGGTTTGCTGCCTGTGAAG 3	VIC C
			5' TCCCTCAGAATAGTGCAACTGGA 3'	FAM T

3.9 Análises estatísticas

Os resultados foram analisados utilizando-se o programa SigmaStat para Windows, versão 2.03 (SPSS Inc., Chicago/IL EUA). Inicialmente, todas as variáveis foram analisadas descritivamente. Para as variáveis contínuas, foram apresentados os valores médios e desvios-padrão. As variáveis que não apresentarem distribuição normal foram transformadas em log₁₀. Para as variáveis categóricas foram calculadas as frequências

relativas. Para o cálculo do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) foi utilizado o programa *Hardy-Weinberg equilibrium calculator including analysis for ascertainment bias* (RODRIGUEZ, GAUNT, DAY, 2008). A comparação entre proporções foi realizada pelo teste de qui-quadrado. Para as comparações entre as médias de dois grupos foi utilizado o teste *t* ou Mann Whitney. Para avaliar a relação dos polimorfismos com os parâmetros metabólicos e antropométricos utilizou-se o modelo de herança dominante. O nível de significância utilizado nas análises foi de 5%.

Para a análise dos haplótipos foi utilizado o programa *Haploview* 4.2 (Broad Institute, Cambridge, USA) que permitiu analisar a frequência dos haplótipos do gene *FTO*, foram considerados somente frequências de haplótipos maiores do que 1% na população total, o nível de significância utilizado nas análises foi de 5%.

4. RESULTADOS

4.1 Dados dos participantes do estudo

Na **tabela 2**, estão apresentados os dados biodemográficos dos 429 indivíduos incluídos no estudo, sendo 167 com e 262 sem SM. Pode-se observar que a média de idade foi maior no grupo SM que no grupo sem SM ($p<0,001$), indicando que a SM é mais prevalente em indivíduos mais velhos. Quando comparamos o gênero entre os grupos não encontramos diferença significativa ($p=0,089$), entretanto, no grupo SM, houve maior prevalência de menopausa, também relacionado com a maior idade do grupo SM.

Como era previsto, a frequência hipertensão, diabetes tipo 2, dislipidemia e obesidade (classificada por CA ou IMC) foi maior no grupo SM, em comparação com o grupo sem SM ($p<0,001$). No grupo SM, observou-se menor número de indivíduos que praticam atividade física quando comparado ao grupo sem SM ($p=0,029$), indicando que o grupo SM é mais sedentário. Com relação ao histórico familiar de DCV, tabagismo e consumo de álcool não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p>0,05$).

Na **tabela 3** estão apresentados os dados de perfil antropométrico, metabólico e de adipocinas do grupo de estudo. Os valores de IMC, CA, RCQ e porcentagem de gordura corporal total foram maiores nos indivíduos do grupo SM que os do grupo sem SM ($p<0,001$), evidenciando a maior adiposidade dos portadores de SM.

O grupo SM apresentou maiores valores de glicemia, insulina, hemoglobina glicada, HOMA- β , HOMA-IR que o grupo sem SM ($p<0,001$), indicando pior controle glicêmico do grupo SM. Maiores concentrações séricas de colesterol total, LDL e VLDL colesterol, triglicérides e ApoB, e menores concentrações de HDL colesterol e ApoAI foram observadas no grupo SM em comparação com o grupo sem SM ($p<0,05$), indicando um perfil mais aterogênico no grupo SM (**Tabela 3**).

A concentração sérica de leptina também foi maior no grupo SM que nos indivíduos sem SM ($p<0,001$). Enquanto que as concentrações de adiponectina e resistina foram similares entre os dois grupos ($p=0,816$; $p=0,503$).

Tabela 2. Dados biodemograficos e clínicos do grupo de estudo

Variável	Total (429)	SM (167)	Sem SM (262)	<i>P</i>
Idade, anos ^(a)	48,4±11,0	53,2±10,5	45,3±10,2	<i><0,001</i>
Mulheres, % ^(c)	74,8 (321)	70,0 (117)	77,8 (204)	<i>0,089</i>
Menopausa, % ^(c)	29,3 (126)	43,1 (72)	20,6 (54)	<i><0,001</i>
Hipertensão arterial, % ^(c)	30,5 (161)	77,8 (130)	11,8 (31)	<i><0,001</i>
Diabete tipo 2, % ^(c)	49,1 (211)	85,6(143)	25,9 (68)	<i><0,001</i>
Dislipidemia,				
HDL-c reduzido % ^(c)	31,0 (133)	33,5 (56)	18,7 (49)	<i><0,001</i>
Triglicérides aumentados % ^(c)	32,4 (139)	61,6 (103)	13,7 (36)	<i><0,001</i>
Obesidade				
CA aumentada, % ^(c)	58,7 (252)	95,8 (160)	35,1 (92)	<i><0,001</i>
IMC aumentado, % ^(c)	53,4 (229)	86,2 (144)	32,4 (85)	<i><0,001</i>
Histórico familiar de DCV, %	23,3 (100)	22,1 (37)	24,0 (63)	<i>0,738</i>
Pratica de atividade física, %	28,2 (121)	22,1 (37)	32,0 (84)	<i>0,029</i>
Tabagismo, % ^(c)	12,6 (54)	11,3 (19)	13,5 (35)	<i>0,650</i>
Consumo de álcool, %	1,9 (8)	1,2 (2)	2,3 (6)	<i>0,653</i>

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$. Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado ^(c). HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade ; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; DCV: doença cardiovascular; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 3. Dados do perfil antropométrico, metabólico e de adipocinas do grupo de estudo

Variável	Total (429)	SM (167)	Sem SM (262)	<i>P</i>
IMC, kg/m ^{2(b)}	30,3±6,6	34,6±5,2	27,6±5,9	<0,001
CA, cm ^(b)	95,7±16,1	107,9±11,7	87,9±13,5	<0,001
RCQ ^(b)	0,88± 0,09	0,92±0,08	0,84±0,08	<0,001
Gordura corporal, % ^(a)	35,8±6,3	38,1±6,1	34,6±6,0	<0,001
Glicose, mg/dL ^(b)	102,5±26,6	115,1±34,7	94,4±15,0	<0,001
Hemoglobina glicada,% ^(b)	5,9±1,3	6,5±1,7	5,5±0,5	<0,001
Insulina, µUI/mL ^(b)	14,8±11,4	21,8±12,8	10,6±8,1	<0,001
HOMA-IR ^(b)	4,0±4,0	6,4±5,2	2,5±2,1	<0,001
HOMA-β ^(b)	48,0±36,1	67,3±38,7	36,5±29,1	<0,001
Colesterol total, mg/dL ^(b)	207,0±40,3	215,5±44,7	201,5±36,1	0,002
HDL-c, mg/dL ^(b)	54,5±15,0	48,6±11,6	58,3±15,8	<0,001
LDL-c, mg/dL ^(b)	125,5±34,0	130,8±36,8	122,2±31,7	0,034
VLDL-c, mg/dL ^(b)	26,7±15,2	35,9±16,7	20,9±10,5	<0,001
Triglicérides, mg/dL ^(b)	134,0±75,5	179,5±83,4	104,9±52,4	<0,001
ApoAI, mg/dL ^(b)	143,6±31,9	138,7±27,1	146,7±34,3	0,005
ApoB, mg/dL ^(b)	102,7±29,0	112,4±27,9	96,4±28,0	<0,001
Leptina, ng/mL ^(b)	21,5±18,8	28,5±21,1	16,6±15,4	<0,001
Adiponectina, µg/mL ^(b)	75,5±133,4	85,9±157,7	69,2±116,8	0,816
Resistina, ng/mL ^(b)	38,8±34,1	40,4±45,8	38,1±27,7	0,503

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t*^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado ^(c). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

4.2. Relação dos polimorfismos genéticos com síndrome metabólica

Na **tabela 4**, estão apresentadas as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos *FTO* rs1558902, rs17817449, rs9930506, rs9939609, rs8050136, rs1421085. Todos os polimorfismos estão em EHW ($p=0,57$; $p=0,55$; $p=0,48$; $p=0,55$, $p=0,57$; $p=0,61$). Observou-se que as frequências genotípicas e alélicas são similares entre os grupos com e sem SM ($p>0,05$), quando avaliamos o risco dos polimorfismos para o desenvolvimento da SM, também não encontramos diferenças significativas, indicando não haver relação direta dessas variantes com a SM.

Análise do desequilíbrio de ligação dos polimorfismos do *FTO* mostrou ligação entre as variantes rs1421085 com rs8050136 (D' : 0,72; r^2 : 0,46); rs1558902 com rs17817449 (D' : 0,72; r^2 : 0,50); rs17817449 com rs8050136 (D' : 0,73; r^2 : 0,51), porém nenhum deles formou *tags* SNPs, evidenciando que apesar de estarem em desequilíbrio de ligação, estes polimorfismos não apresentam uma correlação suficiente para serem marcadores um do outro ($r^2 < 0,8$), como apresentado na **figura 1**.

Figura 1. Análise de desequilíbrio de ligação de polimorfismos do *FTO*.

Legenda: figura gerada pelo programa *HAPLOVIEW 4.2*, apresentando o bloco haplotípico, cada losango representa uma associação entre os polimorfismos. Considerou-se em desequilíbrio de ligação D' maior que 0,7 (70 na figura).

Tabela 4. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos *FTO*

Polimorfismos	Genótipos			Alelos		OR (IC95%)
rs1558902 (T>A)	TT	TA	AA	T	A	
SM	37,7%	40,7%	21,6%	58,0%	42,0%	
(167)	(63)	(68)	(36)			0,94
Sem SM	36,3 %	41,6%	22,1%	57,1 %	42,9 %	(0,63-1,4)
(245)	(89)	(102)	(54)			
	$\chi^2=0,0834$ (2gl, $p=0,959$)			$\chi^2=0,0386$ (1gl, $p=0,844$)		$p=0,77$
rs17817449 (T>G)	TT	TG	GG	T	G	
SM	38,3%	45,5%	16,2 %	61,0%	39,0 %	
(167)	(64)	(76)	(27)			0,73
Sem SM	31,3%	47,3%	21,4%	55,0 %	45,0%	(0,49-1,10)
(262)	(82)	(124)	(56)			
	$\chi^2=2,981$ (2gl, $p=0,225$)			$\chi^2=2,874$ (1gl, $p=0,090$)		$p=0,13$
rs9930506 (A>G)	AA	AG	GG	A	G	
SM	29,9%	42,5%	27,6%	51,2%	48,8%	
(167)	(50)	(71)	(46)			0,76
Sem SM	24,4%	46,9%	28,7%	47,9%	52,1%	(0,49-1,17)
(262)	(64)	(123)	(75)			
	$\chi^2=1,652$ (2gl, $p=0,438$)			$\chi^2=0,760$ (1gl, $p=0,383$)		$p=0,21$
FTO rs9939609 (T>A)	TT	TA	AA	T	A	
SM	29,3%	45,5%	25,2%	52,0%	48,0%	
(167)	(49)	(76)	(42)			0,96
Sem SM	29,0%	52,6%	18,4%	55,0%	45,0%	(0,63-1,48)
(262)	(75)	(138)	(49)			
	$\chi^2=2,957$ (2gl, $p=0,228$)			$\chi^2=0,649$ (1gl, $p=0,420$)		$p=0,91$
FTO rs8050136 (C>A)	CC	CA	AA	C	A	
SM	29,5%	52,0%	18,5%	55,4%	44,6%	
(167)	(49)	(87)	(31)			1,18
Sem SM	32,9%	49,2%	17,9%	57,5%	42,5%	(0,77-1,79)
(262)	(86)	(129)	(47)			
	$\chi^2=0,581$ (2gl, $p=0,748$)			$\chi^2=0,272$ (1gl, $p=0,602$)		$p=0,45$
rs1421085 (T>C)	TT	TC	CC	T	C	
SM	35,4%	46,1%	29,3%	58,4%	41,6%	
(167)	(59)	(77)	(31)			1,20
Sem SM	40,1%	42,7%	17,2%	61,1%	38,9%	(0,81-1,80)
(262)	(104)	(112)	(46)			
	$\chi^2=0,859$ (2gl, $p=0,651$)			$\chi^2=0,117$ (1gl, $p=0,732$)		$p=0,41$

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado, SM: Síndrome Metabólica. Para o cálculo do OR foi utilizado o modelo dominante OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%;

Na **Tabela 5**, são apresentadas as frequências dos haplótipos do *FTO*, na seguinte sequência do bloco haplotípico: rs1421085, rs1558902, rs17817449, rs8050136, rs9939609 e rs9930506. Foram gerados 49 haplótipos no grupo total, entretanto apenas 18 haplótipos com frequência superior a 1% foram considerados, na análise comparativa pelo o programa *Haploview* 4.2. Os haplótipos TTTCTG e CAGAAA foram mais frequentes no grupo de estudo (26,4% e 19,1%, respectivamente). O haplótipo TTTCAG apresentou frequência maior no grupo SM quando comparado com o grupo sem SM, mesmo após correção para testes múltiplos (SM: 4,2% vs sem SM: <1%, $p=0,003$)

Tabela 5. Frequência dos blocos haplotípicos dos polimorfismos do *FTO*

Haplótipos	SM (%)	Sem SM (%)	Total %	<i>P</i>
TTTCAG	4,2	< 1	1,9	0,003
TATCTG	< 1	1,9	1,0	0,585
TTGCTG	< 1	2,1	1,5	0,783
CTTAAA	2,7	1,0	1,8	0,822
TTGAAG	< 1	1,9	1,2	0,843
TAGCTG	< 1	1,8	1,3	0,964
CAGATG	5,1	2,2	3,4	0,987
TTTCTG	23,6	28,5	26,4	0,995
TATCAA	4,1	2,5	3,3	0,995
CAGAAA	16,3	20,3	19,1	1,000
TTTCTA	10,6	8,9	9,5	1,000
CAGAAG	6,3	4,2	4,8	1,000
TTTCAA	3,5	2,8	2,9	1,000
TTTAAA	< 1	1,8	1,5	1,000
TTGAAA	< 1	1,3	1,1	1,000

Nota: Para esta análise foram considerados somente frequências de haplótipos maiores do que 1% na população total; SM: Síndrome Metabólica. Ordem do bloco haplotípico *FTO* rs1421085, rs1558902, rs17817449, rs8050136, rs9939609, rs9930506.

Nas **tabelas 6 e 7**, estão apresentadas as frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos *LEP* rs7799039, *APOA5* rs662799, *ADRB3* rs4994 e *TCF7L2* rs7903146, *ENPP1* rs1044498, *CYP11B2* rs1799998 e *PPARG* rs2972162. Todos os polimorfismos estão em EHW ($p=0,53$; $p=0,89$; $p=0,91$; $p=0,68$; $p=0,72$; $p=0,59$; $p=0,54$). Observou-se que as frequências genotípicas e alélicas são similares entre os grupos com e sem SM ($p>0,05$), quando avaliamos o risco dos polimorfismos para o desenvolvimento da SM, também não encontramos diferenças significativas, indicando não haver relação direta dessas variantes com a SM.

Tabela 6. Frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos *LEP*, *APOA5*, *ADRB3* e *TCF7L2*

Polimorfismos	Genótipos			Alelos		OR (IC 95%)
<i>LEP</i> rs7799039 (G>A)	GG	GA	AA	G	A	
SM	29,3%	46,2%	24,5%	52,3 %	47,7 %	
(167)	(49)	(77)	(41)			1,08
Sem SM	31,0%	43,8%	25,2%	52,9%	47,1%	(0.70-1.64)
(262)	(81)	(115)	(66)			
	$\chi^2=0,212$ (2gl, $p=0,899$)			$\chi^2= 0,004$ (1gl, $p=0,494$)		$p=0,74$
<i>APOA5</i> rs662799 (T>C)	TT	TC	CC	T	C	
SM	77,8%	20,3%	1,9%	88,0%	12,0%	
(167)	(130)	(34)	(3)			1,207
Sem SM	80,9%	16,4%	2,3%	89,3%	10,7%	(0.75-1.95)
(262)	(212)	(44)	(6)			
	$\chi^2=0,952$ (2gl, $p=0,621$)			$\chi^2=0,224$ (1gl, $p= 0,636$)		$P=0,46$
<i>ADRB3</i> rs4994 (T>C)	TT	TC	CC	T	C	
SM	83,2%	15,5%	1,3%	91,0%	9,0%	
(167)	(139)	(26)	(2)			1,306
Sem SM	86,0%	11,8%	2,2%	92,5%	7,5%	(0.76- 2.24)
(262)	(227)	(31)	(4)			
	$\chi^2= 6,015$ (2gl, $p= 0,525$)			$\chi^2=30,960$ (1gl, $p=0,497$)		$p=0,33$
<i>TCF7L2</i> rs7903146 (C>T)	CC	CT	TT	C	T	
SM	39,5%	50,3%	10,2%	64,6%	35,4%	
(167)	(66)	(84)	(17)			1,375
Sem SM	47,3%	41,2%	11,5%	67,9%	32,1%	(0.92-2.04)
(131)	(124)	(108)	(30)			
	$\chi^2= 3,432$ (2gl, $p= 0,180$)			$\chi^2=0,839$ (1gl, $p= 0,360$)		$p=0,13$

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado, SM: Síndrome Metabólica. . Para o cálculo do OR foi utilizado o modelo dominante OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%;

Tabela 7. Frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG*

Polimorfismos	Genótipos			Alelos		OR (IC 95%)
<i>ENPP1</i> rs1044498 (A>C)	AA	AC	CC	A	C	
SM	46,1%	45,5%	8,4%	68,8%	31,2%	
(167)	(77)	(76)	(14)			1,22
Sem SM	51,1%	40,8%	8,1%	71,5%	28,5%	(0.83-1.80)
(262)	(134)	(107)	(21)			
	$\chi^2=1,064$ (2gl, $p=0,587$)			$\chi^2=0,592$ (1gl, $p=0,441$)		$p=0,32$
<i>CYP11B2</i> rs1799998 (A>G)	AA	AG	GG	A	G	
SM	41,9%	45,5%	12,6%	64,7 %	35,3 %	
(167)	(70)	(76)	(21)			0,75
Sem SM	35,1%	48,4%	16,5%	59,3%	40,7%	(0.50-1.12)
(262)	(92)	(127)	(43)			
	$\chi^2=2,446$ (2gl, $p=0,294$)			$\chi^2= 2,217$ (1gl, $p=0,137$)		$p=0,18$
<i>PPARG</i> rs2972162 (C>T)	CC	CT	TT	C	T	
SM	32,9%	42,5%	24,6%	54,1 %	45,9%	
(167)	(55)	(71)	(41)			1,18
Sem SM	36,6%	40,4%	23,0%	56,8%	43,2%	(0.78-1.77)
(262)	(96)	(106)	(60)			
	$\chi^2=0,621$ (2gl, $p=0,733$)			$\chi^2= 0,490$ (1gl, $p= 0,484$)		$p=0,47$

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado, SM: Síndrome Metabólica. . Para o cálculo do OR foi utilizado o modelo dominante OR: Odds ratio; IC95%: Intervalo de confiança de 95%;

4.3. Relação dos polimorfismos genéticos com parâmetros antropométricos, metabólicos e adipocinas

Nas **tabelas 8 a 13**, estão apresentados os dados da relação entre os polimorfismos do *FTO* o perfil antropométrico, metabólico e de adipocinas, nos indivíduos com e sem SM.

Para o SNP *FTO* rs1558902. No grupo SM, portadores do alelo A (genótipos TA+AA) apresentaram maiores valores de CA e RCQ e menores valores de ApoAI que portadores do genótipo TT ($p<0,05$) (**Tabela 8**). No grupo sem SM, também podemos observar que portadores do alelo A apresentam maiores valores de CA que portadores do genótipo TT ($p=0,030$).

Para o SNP *FTO* rs1781744, no grupo SM, indivíduos portadores do alelo G (genótipos TG+GG) apresentaram maiores valores de IMC ($p=0,026$) e CA ($p=0,018$) que os portadores do genótipo TT (**Tabela 9**). No grupo sem SM, portadores do alelo G também apresentaram maiores valores de CA que portadores do genótipo TT ($p=0,010$).

Para o SNP *FTO* rs9930506, no grupo SM, portadores do alelo G (genótipos AG+GG), apresentaram maiores valores de porcentagem de gordura corporal ($p=0,040$) e maiores concentrações séricas de adiponectina ($p=0,043$) que os portadores do genótipo AA (**Tabela 10**).

Para o SNP *FTO* rs9939609, no grupo SM, portadores do alelo A (genótipos TA+AA) apresentaram maiores valores de CA que os portadores do genótipo TT ($p=0,008$) (**Tabela 11**). No grupo sem SM, portadores do alelo A, apresentaram maiores valores de RCQ ($p=0,007$) e menor concentração sérica de leptina ($p=0,047$), comparado com os portadores do genótipo AA.

Para o SNP *FTO* rs8050136, no grupo SM, portadores do alelo A (genótipos CA+AA) apresentaram maiores valores de IMC que os portadores do genótipo CC ($p=0,048$) (**Tabela 12**). No grupo sem SM, portadores do alelo A apresentaram maiores valores de RCQ que os portadores do genótipo CC ($p=0,006$).

Para o SNP *FTO* rs1481085, no grupo SM, portadores do alelo C (genótipos TC+CC) apresentaram maiores valores de IMC ($p=0,034$) e CA ($p=0,022$) que os portadores do genótipo TT (**Tabela 13**). No grupo sem SM, portadores do alelo C apresentaram maiores valores de CA ($p=0,036$) e RCQ ($p=0,026$) que os portadores do genótipo TT.

Esses resultados são indicativos de que os polimorfismos do *FTO* estão associados com maiores valores de IMC, CA, RCQ ou gordura corporal principalmente em indivíduos com SM, indicando sua relação com a adiposidade.

Tabela 8. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs1558902 T>A e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM

Variável	SM			Sem SM		
	TT (63)	TA+AA (104)	<i>P</i>	TT (89)	TA+AA (156)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(b)	33,8±5,5	35,2±4,9	0,093	27,8±6,1	27,9±5,9	0,724
CA, cm ^(a)	105,6±11,8	109,9±11,3	0,022	85,7±14,4	89,7±13,3	0,030
RCQ ^(a)	0,91±0,08	0,93±0,08	0,010	0,83±0,09	0,85±0,08	0,051
Gordura corporal, % ^(a)	38,4±5,9	38,0±6,3	0,764	35,4±5,1	34,3±6,4	0,262
Glicose, mg/dL ^(b)	115,3±28,5	116,2±38,6	0,464	95,3±17,9	94,1±13,8	0,685
Hb glicada, % ^(b)	6,6±1,7	6,5±1,7	0,725	5,5±0,5	5,6±0,6	0,492
Insulina, µcUI/mL ^(b)	20,2±11,9	23,4±13,5	0,221	10,8±9,8	10,6±7,0	0,250
HOMA-β ^(b)	60,7±35,7	73,8±40,7	0,137	37,2±33,6	36,3±26,4	0,324
HOMA-IR ^(b)	5,9±4,0	6,9±6,1	0,546	2,6±2,7	2,5±1,7	0,188
CT, mg/dL ^(a)	211,7±43,1	217,7±44,7	0,408	204,4±36,4	200,3±36,1	0,400
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,8±9,3	48,2±12,8	0,205	58,8±16,1	57,5±16,1	0,500
LDL-C, mg/dL ^(a)	126,9±39,4	134,2±35,4	0,232	125,5±31,2	121,0±31,9	0,290
VLDL-C, mg/dL ^(b)	35,9±19,4	35,8±14,5	0,576	20,3±10,3	21,5±10,8	0,355
Triglicérides, mg/dL ^(b)	179,7±97,1	179,0±72,4	0,576	101,5±51,3	108,3±53,6	0,355
ApoAI, mg/dL ^(b)	143,3±24,7	135,0±28,0	0,009	150,7±35,1	144,2±33,1	0,058
ApoB, mg/dL ^(a)	111,1±26,0	113,4±28,7	0,533	95,8±35,0	97,0±23,9	0,282
Leptina, ng/mL ^(b)	31,6±19,7	27,0±21,9	0,089	17,8±15,2	16,7±16,2	0,289
Adiponectina, µg/mL ^(b)	94,9±151,0	78,6±164,3	0,217	53,6±97,5	80,9±128,7	0,078
Resistina, ng/mL	47,1±54,7	33,0±33,2	0,060	34,4±22,9	41,0±30,8	0,306

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t*^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 9. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs17817449 T>G e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM

Variável	SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	TT (64)	TG+GG (103)		TT (82)	TG+GG (180)	
IMC, kg/m ² ^(b)	33,4±5,3	35,3±5,0	0,026	26,8±5,3	27,9±6,2	0,135
CA, cm ^(a)	105,2±11,1	109,6±11,9	0,018	85,2±13,3	89,2±13,5	0,010
RCQ ^(b)	0,91±0,08	0,93±0,08	0,122	0,83±0,08	0,85±0,08	0,050
Gordura corporal, % ^(a)	37,5±7,2	38,7±4,7	0,352	34,1±5,9	34,9±6,1	0,861
Glicose, mg/dL ^(b)	113,5±27,4	116,1±38,6	0,938	95,3±18,2	93,9±13,4	0,971
Hb glicada, % ^(b)	6,4±1,5	6,6±1,9	0,580	5,6±0,6	5,5±0,5	0,791
Insulina, µcUI/mL ^(b)	20,7±11,7	22,9±13,9	0,488	10,4±8,3	10,7±8,1	0,344
HOMA-β ^(b)	63,5±35,9	71,5±41,6	0,314	35,2±28,0	37,2±29,8	0,417
HOMA-IR ^(b)	5,9±4,0	6,8±6,3	0,682	2,6±2,4	2,5±2,0	0,376
CT, mg/dL ^(a)	212,4±42,4	217,4±46,3	0,485	200,4±35,5	201,9±36,5	0,980
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,3±9,3	48,9±12,8	0,599	58,6±15,7	58,2±15,9	0,526
LDL-C, mg/dL ^(a)	130,7±38,4	130,9±35,9	0,927	121,2±30,6	122,7±32,3	0,971
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,7±18,7	36,7±15,3	0,189	21,0±10,8	20,8±10,4	0,602
Triglicérides, mg/dL ^(b)	173,4±93,6	183,3±76,7	0,189	105,0±54,1	104,8±51,8	0,602
ApoAI, mg/dL ^(b)	140,9±23,3	137,3±29,2	0,110	148,6±33,5	145,9±34,8	0,128
ApoB, mg/dL ^(a)	111,7±25,9	112,8±29,2	0,777	98,7±33,0	95,4±25,6	0,798
Leptina, ng/mL ^(b)	27,3±19,1	29,2±22,2	0,795	17,2±14,3	16,4±15,9	0,418
Adiponectina, µg/mL ^(b)	89,5±152,1	82,3±164,9	0,439	49,3±83,6	78,6±128,8	0,077
Resistina, ng/mL	50,5±59,0	31,9±29,7	0,075	32,9±22,6	40,6±29,6	0,213

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 10. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs9930506 A>G e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM

Variável	SM			Sem SM		
	AA (50)	AG+GG (117)	<i>P</i>	AA (64)	AG+GG (198)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(a)	33,9±3,9	34,9±5,6	0,241	28,2±6,5	27,4±5,8	0,473
CA, cm ^(b)	107,4±9,2	108,1±12,7	0,907	90,7±14,9	87,0±13,1	0,056
RCQ ^(a)	0,93±0,07	0,92±0,08	0,375	0,86±0,09	0,84±0,08	0,191
Gordura corporal, % ^(a)	36,2±6,2	39,1±5,8	0,040	34,3±6,8	34,8±5,7	0,678
Glicose, mg/dL ^(b)	114,8±31,6	115,3±36,0	0,801	95,6±19,5	94,0±13,4	0,882
Hb glicada, % ^(b)	6,6±1,8	6,5±1,7	0,337	5,6±0,8	5,5±0,5	0,407
Insulina, µcUI/mL ^(b)	23,3±11,9	20,9±13,3	0,193	11,9±8,6	10,2±8,1	0,292
HOMA-β ^(b)	74,1±39,3	63,2±38,1	0,220	40,0±29,3	35,2±29,3	0,325
HOMA-IR ^(b)	6,5±3,9	6,3±5,9	0,227	3,0±2,4	2,4±2,1	0,237
CT, mg/dL ^(a)	206,6±43,9	219,2±44,8	0,095	201,3±33,7	201,5±37,0	0,975
HDL-C, mg/dL ^(b)	47,2±9,1	49,3±12,4	0,568	56,8±14,8	58,5±15,6	0,406
LDL-C, mg/dL ^(a)	123,9±36,7	133,8±36,6	0,102	122,2±28,9	122,4±32,1	0,953
VLDL-C, mg/dL ^(b)	35,9±16,5	35,9±16,8	0,857	22,6±10,6	20,4±10,6	0,061
Triglicérides, mg/dL ^(b)	179,4±82,7	179,6±84,1	0,857	112,9±53,2	102,5±52,4	0,061
ApoAI, mg/dL ^(b)	139,3±27,0	138,4±27,2	0,796	145,2±29,2	147,4±36,0	0,332
ApoB, mg/dL ^(a)	112,0±30,8	112,5±26,8	0,916	96,2±22,8	96,4±29,7	0,763
Leptina, ng/mL ^(b)	25,5±20,4	29,8±21,3	0,219	16,5±17,6	16,6±14,9	0,484
Adiponectina, µg/mL ^(b)	56,8±111,7	100,2±175,1	0,045	60,7±69,1	72,0±124,7	0,730
Resistina, ng/mL ^(b)	38,4±29,6	40,9±49,4	0,930	49,6±43,8	36,3±24,0	0,259

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t* ^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 11. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs9939609 T>A e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM

Variável	SM			Sem SM		
	TT (49)	TA+AA (118)	<i>P</i>	TT (75)	TA+AA (187)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(a)	33,9±4,8	34,9±5,3	0,251	27,8±6,5	27,5±5,7	0,851
CA, cm ^(a)	104,2±10,7	109,5±11,9	0,008	86,3±14,9	88,7±13,0	0,116
RCQ ^(a)	0,91±0,07	0,93±0,08	0,169	0,82±0,09	0,85±0,08	0,007
Gordura corporal, % ^(a)	38,6±5,0	37,9±6,6	0,634	35,7±6,0	34,1±6,0	0,135
Glicose, mg/dL ^(b)	110,1±24,8	117,4±38,0	0,647	93,6±9,8	94,8±16,8	0,958
Hb glicada, % ^(b)	6,1±0,8	6,8±2,0	0,346	5,5±0,4	5,6±0,6	0,793
Insulina, µcUI/mL ^(b)	22,3±10,7	21,7±13,8	0,365	11,4±9,4	10,2±7,6	0,886
HOMA-β ^(b)	72,5±36,8	65,4±39,9	0,460	39,8±33,3	34,9±27,2	0,747
HOMA-IR ^(b)	5,9±3,0	6,6±6,0	0,568	2,7±2,5	2,5±2,0	0,971
CT, mg/dL ^(b)	213,3±46,6	216,2±44,3	0,707	203,4±37,3	200,3±35,7	0,529
HDL-C, mg/dL ^(b)	49,0±10,5	48,4±12,0	0,601	58,3±15,0	58,4±16,2	0,751
LDL-C, mg/dL ^(b)	128,8±39,4	131,5±35,9	0,473	123,2±34,0	121,5±30,7	0,693
VLDL-C, mg/dL ^(b)	35,5±15,4	36,1±17,3	0,903	22,1±12,8	20,3±9,5	0,491
Triglicérides, mg/dL ^(b)	177,6±77,0	180,4±86,6	0,903	110,9±63,8	102,0±46,9	0,491
ApoAI, mg/dL ^(b)	140,8±26,3	137,7±27,6	0,349	145,9±37,9	147,1±33,1	0,707
ApoB, mg/dL ^(a)	111,9±28,6	112,5±27,9	0,922	95,9±27,4	96,4±28,4	0,983
Leptina, ng/mL ^(b)	33,2±21,0	26,6±20,9	0,055	19,3±16,2	15,6±15,0	0,047
Adiponectina, µg/mL ^(b)	81,9±129,7	87,7±169,5	0,189	73,6±116,7	68,4±118,4	0,632
Resistina, ng/mL	35,8±26,4	42,7±53,4	0,980	34,6±17,0	39,6±31,3	0,935

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 12. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs8050136 C>A e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM			Sem SM		
	CC (49)	CA+AA (118)	<i>P</i>	CC (86)	CA+AA (176)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(a)	33,3±4,1	35,1±5,5	0,048	27,8±6,5	27,3±5,6	0,828
CA, cm ^(a)	105,5±10,2	108,9±12,3	0,096	86,5±14,4	88,5±13,1	0,150
RCQ ^(b)	0,93±0,07	0,92±0,08	0,528	0,82±0,09	0,85±0,08	0,006
Gordura corporal, % ^(a)	37,5±7,2	38,4±5,5	0,547	35,0±6,2	34,5±5,9	0,655
Glicose, mg/dL ^(b)	112,7±27,5	116,2±37,3	0,861	95,1±17,7	94,0±13,7	0,571
Hb glicada, % ^(b)	6,4±1,5	6,6±1,9	0,806	5,5±0,6	5,5±0,5	0,671
Insulina, µUI/mL ^(b)	21,8±12,7	21,8±13,0	0,992	10,7±9,5	10,6±7,4	0,337
HOMA-β ^(a)	70,4±43,1	65,7±36,4	0,607	36,2±32,5	36,7±27,5	0,356
HOMA-IR ^(b)	5,9±3,9	6,6±5,8	0,940	2,7±2,6	2,5±1,8	0,397
CT, mg/dL ^(a)	209,9±38,7	217,6±47,1	0,318	203,0±34,9	200,1±36,7	0,545
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,5±8,9	48,2±11,3	0,436	59,0±15,4	58,0±16,2	0,468
LDL-C, mg/dL ^(a)	129,3±35,5	131,6±37,6	0,843	122,6±31,0	121,4±32,1	0,782
VLDL-C, mg/dL ^(b)	33,6±11,9	37,0±18,2	0,580	21,5±10,5	20,4±10,6	0,309
Triglicérides, mg/dL ^(b)	168,1±59,3	185,2±90,9	0,580	107,5±52,6	102,8±52,5	0,309
ApoAI, mg/dL ^(b)	141,8±27,7	136,7±25,7	0,215	150,9±35,2	144,7±34,0	0,121
ApoB, mg/dL ^(a)	112,2±27,6	112,6±28,3	0,927	97,5±34,1	95,7±24,8	0,735
Leptina, ng/mL ^(b)	26,1±19,9	29,5±21,6	0,389	20,1±18,3	15,1±13,9	0,067
Adiponectina, µg/mL ^(b)	72,2±132,5	94,2±170,6	0,117	89,1±138,8	59,8±103,4	0,779
Resistina, ng/mL ^(b)	67,9±81,6	32,8±25,0	0,124	43,2±33,0	35,2±24,0	0,182

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 13. Relação entre o polimorfismo *FTO* rs1481085 T>C e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	TT (59)	TC+CC (108)		TT (104)	TC+CC (158)	
IMC, kg/m ² ^(b)	33,4±5,3	35,2±5,0	0,034	27,5±6,1	27,4±5,7	0,945
CA, cm ^(a)	105,1±11,1	109,4±11,9	0,022	85,8±13,4	89,3±13,6	0,036
RCQ ^(a)	0,92±0,08	0,92±0,08	0,655	0,83±0,09	0,85±0,08	0,026
Gordura corporal, % ^(a)	36,8±5,9	39,1±6,2	0,103	34,2±6,1	34,8±6,0	0,530
Glicose, mg/dL ^(b)	117,0±34,2	114,3±35,2	0,230	94,4±15,9	94,4±14,7	0,788
Hb glicada, % ^(b)	6,8±2,0	6,4±1,5	0,691	5,5±0,6	5,6±0,5	0,888
Insulina, µcUI/mL ^(b)	21,3±12,3	22,1±13,2	0,830	10,3±8,8	10,9±7,6	0,233
HOMA-β ^(b)	65,5±42,3	68,6±36,4	0,412	35,2±31,6	37,7±27,2	0,226
HOMA-IR ^(b)	6,2±3,8	6,5±6,0	0,513	2,5±2,3	2,6±2,0	0,290
CT, mg/dL ^(b)	208,5±37,9	219,0±47,9	0,150	204,4±34,5	198,5±37,0	0,204
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,8±9,0	48,0±11,4	0,188	59,1±16,8	57,8±15,3	0,624
LDL-C, mg/dL ^(b)	126,9±36,6	133,1±37,0	0,494	123,4±31,3	120,5±32,0	0,468
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,0±13,0	37,1±18,2	0,512	22,0±11,7	20,0±9,8	0,217
Triglicérides, mg/dL ^(b)	170,1±65,2	185,7±91,2	0,512	110,1±58,5	100,0±48,2	0,217
ApoAI, mg/dL ^(b)	141,1±28,8	136,6±24,9	0,302	150,3±35,1	144,2±33,2	0,134
ApoB, mg/dL ^(a)	112,6±28,4	112,4±27,9	0,960	96,2±24,9	96,3±30,0	0,999
Leptina, ng/mL ^(b)	28,3±20,9	28,6±21,4	0,967	18,2±16,7	15,5±14,6	0,121
Adiponectina, µg/mL ^(b)	63,6±116,0	102,8±181,5	0,320	80,0±123,8	56,4±105,7	0,517
Resistina, ng/mL	48,7±67,8	36,4±27,0	0,950	45,1±32,8	32,2±20,7	0,012

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Nas **tabelas 14 a 20**, estão apresentados os dados de relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e o perfil antropométrico e metabólico e de adipocinas, nos grupos com e sem SM.

Para o SNP *LEP* rs7799019, no grupo SM, os portadores do alelo A (genótipos GA+AA) apresentaram maiores valores de CA, RCQ, insulina, e menor concentração sérica de leptina que os portadores do genótipo GG ($p<0,05$) (**Tabela 14**). No grupo sem SM, o alelo A foi relacionado com maiores valores de insulina HOMA- β e HOMA-IR ($p<0,05$). Esses resultados indicam que a este polimorfismo está associado com a resistência à insulina, em pacientes com e sem SM, e com maior adiposidade no grupo SM.

Para o SNP *APOA5* rs66279, no grupo SM, não foi observada relação dos genótipos com os parâmetros avaliados, enquanto que no grupo sem SM, portadores do alelo C (genótipos TC+CC) apresentaram menores valores de RCQ que os portadores do genótipo TT ($p=0,030$) (**Tabela 15**).

O SNP *ADRB3* rs4494 não foi relacionado com o perfil antropométrico, metabólico e de adipocinas, nos grupos com e sem SM (**Tabela 16**).

Para o SNP *TCF7L2* rs7903146, no grupo SM, portadores do alelo C (genótipos TC+CC) apresentaram maiores valores de CA que os portadores do genótipo TT ($p=0,014$) (**Tabela 17**). No grupo sem SM, não encontramos diferenças significativas nos parâmetros avaliados.

Para o SNP *ENPP1* rs1044498, no grupo SM, portadores do alelo C (genótipos AC+CC) apresentaram menores concentrações séricas de leptina ($p=0,021$) e adiponectina ($p=0,010$) que portadores do genótipo CC (**Tabela 18**). No grupo sem SM, portadores do alelo C apresentaram menores concentrações séricas de

adiponectina, triglicérides e VLDL colesterol ($p<0,05$) que portadores do genótipo AA.

Para o SNP *CYP11B2* rs1799998, no grupo SM, portadores do alelo G (genótipos AG+GG) apresentaram maiores concentrações séricas de LDL colesterol ($p=0,033$) e menores concentrações séricas de ApoAI ($p=0,048$), que portadores do genótipo AA (**Tabela 19**). No grupo sem SM, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros avaliados.

Para o SNP *PPARG* rs2972162 não foram observadas diferenças significativas para os parâmetros avaliados, nos grupos com e sem SM (**Tabela 20**).

Tabela 14. Relação entre o polimorfismo *LEP* rs7799019 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	Com SM			Sem SM		
	GG (49)	GA+AA (118)	<i>P</i>	GG (81)	GA+AA (181)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(a)	34,4±5,9	35,0±5,1	0,526	27,5±6,0	27,9±6,3	0,660
CA, cm ^(a)	104,7±12,6	110,3±11,0	0,008	86,8±13,3	90,2±13,6	0,074
RCQ ^(b)	0,90±0,06	0,94±0,07	0,004	0,84±0,08	0,86±0,08	0,262
Gordura corporal, % ^(a)	39,5±5,7	37,0±6,1	0,150	35,3±6,1	34,7±6,6	0,664
Glicose, mg/dL ^(b)	116,7±32,5	114,7±34,0	0,397	96,3±16,9	93,8±15,1	0,088
Hb glicada, % ^(b)	6,2±1,3	6,8±1,8	0,227	5,5±0,8	5,6±0,5	0,053
Insulina, µcUI/mL ^(b)	19,5±11,1	27,9±14,9	0,045	9,1±7,6	14,1±9,1	0,002
HOMA-β ^(a)	60,0±37,6	85,9±42,5	0,029	30,1±26,3	49,5±32,5	<0,001
HOMA-IR ^(b)	5,5±3,8	8,3±6,8	0,117	2,3±2,0	3,4±2,4	0,005
CT, mg/dL ^(a)	215,9±43,4	214,7±48,2	0,888	198,3±34,2	203,9±36,7	0,263
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,1±8,8	49,0±13,1	0,976	55,9±14,3	58,6±15,9	0,263
LDL-C, mg/dL ^(b)	132,3±37,7	128,7±38,0	0,845	121,4±29,4	123,6±32,5	0,603
VLDL-C, mg/dL ^(b)	36,0±19,9	36,4±16,1	0,581	21,3±7,5	21,4±11,8	0,260
Triglicérides, mg/dL ^(b)	180,0±99,6	182,1±80,6	0,581	106,4±37,4	108,2±58,6	0,260
ApoAI, mg/dL ^(b)	140,7±27,7	137,9±26,5	0,102	147,0±32,9	144,5±31,1	0,760
ApoB, mg/dL ^(a)	116,0±27,3	111,5±28,6	0,294	93,3±25,0	97,5±24,6	0,229
Leptina, ng/mL ^(b)	34,0±20,1	27,1±22,0	0,031	18,1±15,8	16,6±16,2	0,400
Adiponectina, µg/mL ^(b)	84,6±156,0	90,6±184,2	0,682	73,0±125,8	70,4±116,6	0,587
Resistina, ng/mL ^(b)	29,6±25,1	41,3±30,5	0,228	43,0±34,4	35,9±22,9	0,443

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t* ^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 15. Relação entre o polimorfismo *APOA5* rs662799 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM			Sem SM		
	TT (130)	TC+CC (37)	<i>P</i>	TT (212)	TC+CC (50)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(a)	34,6±5,2	34,6±5,1	0,983	27,5±5,8	27,8±6,6	0,906
CA, cm ^(a)	107,9±11,9	108,0±11,4	0,941	88,4±13,0	85,9±15,3	0,141
RCQ ^(a)	0,92±0,08	0,91±0,08	0,799	0,85±0,08	0,82±0,08	0,030
Gordura corporal, % ^(a)	37,4±6,3	40,5±4,7	0,060	34,6±6,0	34,7±6,1	0,989
Glicose, mg/dL ^(b)	114,7±33,3	116,6±39,4	0,530	94,4±16,1	94,3±9,4	0,690
Hb glicada, % ^(b)	6,6±1,7	6,4±1,8	0,320	5,6±0,6	5,4±0,5	0,334
Insulina, µcUI/mL ^(b)	22,3±13,6	19,8±9,7	0,657	10,7±8,1	10,3±8,3	0,796
HOMA-β ^(b)	68,5±40,7	63,1±31,5	0,666	37,3±30,0	34,0±25,6	0,775
HOMA-IR ^(b)	6,6±5,7	5,5±3,2	0,760	2,5±2,0	2,6±2,4	0,719
CT, mg/dL ^(b)	215,0±44,4	217,0±46,6	0,818	200,7±35,3	204,6±39,1	0,498
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,4±12,1	49,5±9,4	0,278	58,4±15,9	57,9±15,2	0,988
LDL-C, mg/dL ^(b)	131,9±36,2	126,9±39,1	0,299	121,5±31,6	125,2±31,9	0,458
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,8±16,7	39,8±16,1	0,061	20,8±10,7	21,2±9,9	0,592
Triglicérides, mg/dL ^(b)	174,0±83,7	199,1±80,5	0,061	104,4±53,1	107,0±49,3	0,592
ApoAI, mg/dL ^(b)	137,7±27,8	142,3±24,4	0,134	144,6±32,6	155,7±39,7	0,053
ApoB, mg/dL ^(a)	111,7±28,5	114,9±26,2	0,415	95,8±27,7	99,0±29,2	0,439
Leptina, ng/mL ^(b)	29,3±22,0	25,4±17,2	0,534	16,3±14,7	17,8±17,9	0,961
Adiponectina, µg/mL ^(b)	96,9±172,9	43,9±62,3	0,941	72,2±119,9	59,2±104,5	0,409
Resistina, ng/mL	42,3±49,5	30,3±13,7	0,992	38,6±24,9	36,0±36,9	0,241

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 16. Relação entre o polimorfismo *ADRB3* rs4994 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas em indivíduos com e sem SM.

Variável	Com SM			Sem SM		
	TT (139)	TC+CC (28)	<i>P</i>	TT (227)	TC+CC (35)	<i>P</i>
IMC, kg/m ² ^(b)	34,6±5,4	34,3±3,7	0,767	27,5±6,0	27,5±5,7	0,926
CA, cm ^(a)	108,0±11,7	107,2±12,2	0,718	87,9±13,7	86,8±12,1	0,782
RCQ ^(a)	0,92±0,08	0,93±0,08	0,748	0,85±0,08	0,84±0,08	0,561
Gordura corporal, % ^(a)	37,6±5,8	40,5±7,2	0,107	35,0±6,0	32,5±5,4	0,062
Glicose, mg/dL ^(b)	113,6±31,8	122,9±46,2	0,150	94,3±15,8	94,1±8,4	0,831
Hb glicada, % ^(b)	6,5±1,7	6,7±2,0	0,956	5,6±0,5	5,4±0,6	0,351
Insulina, µcUI/mL ^(b)	22,1±12,7	19,9±13,8	0,372	10,6±8,0	8,3±4,2	0,477
HOMA-β ^(b)	69,1±38,5	57,9±40,0	0,201	36,6±28,6	27,6±15,4	0,402
HOMA-IR ^(b)	6,4±5,4	6,0±4,4	0,835	2,5±2,1	2,0±1,1	0,576
CT, mg/dL ^(a)	217,2±45,3	206,7±41,3	0,381	203,2±36,5	191,8±32,9	0,095
HDL-C, mg/dL ^(b)	48,4±10,8	50,0±15,0	0,927	58,4±16,1	58,4±14,4	0,669
LDL-C, mg/dL ^(b)	132,2±36,4	123,6±38,3	0,244	123,7±32,1	112,7±27,0	0,065
VLDL-C, mg/dL ^(b)	36,0±17,3	35,5±13,5	0,526	21,0±10,5	20,5±11,5	0,498
Triglicérides, mg/dL ^(b)	180,0±86,5	177,3±67,6	0,526	105,4±52,1	102,5±57,3	0,498
ApoAI, mg/dL ^(b)	138,6±26,7	139,0±29,2	0,911	146,0±33,9	153,2±37,8	0,218
ApoB, mg/dL ^(a)	114,2±28,0	103,5±26,2	0,066	96,5±25,2	97,4±43,1	0,595
Leptina, ng/mL ^(b)	28,9±21,7	26,5±17,7	0,871	16,3±15,4	20,4±15,9	0,097
Adiponectina, µg/mL ^(b)	88,6±165,5	73,0±116,3	0,801	66,2±112,2	90,7±147,9	0,625
Resistina, ng/mL	42,2±48,9	30,7±22,8	0,822	38,0±26,4	38,6±37,6	0,620

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t* ^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 17. Relação entre o polimorfismo *TCF7L2* rs7903146 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	TT (66)	TC+CC (101)		TT (124)	TC+CC (138)	
IMC, kg/m ² ^(a)	33,9±5,0	35,0±5,2	0,172	27,9±6,4	27,3±5,5	0,546
CA, cm ^(a)	105,2±11,6	109,7±11,6	0,014	88,9±14,1	87,0±13,0	0,493
RCQ ^(a)	0,91±0,08	0,93±0,08	0,092	0,85±0,08	0,84±0,09	0,556
Gordura corporal, % ^(a)	39,0±4,9	37,6±6,7	0,317	35,2±6,1	34,2±6,0	0,166
Glicose, mg/dL ^(b)	108,5±22,2	119,5±40,3	0,183	94,0±16,0	94,7±14,2	0,944
Hb glicada, % ^(b)	6,2±1,3	6,7±1,9	0,879	5,5±0,5	5,5±0,6	0,864
Insulina, µcUI/mL ^(b)	19,0±8,7	23,4±14,5	0,427	11,7±9,4	9,8±7,0	0,640
HOMA-β ^(a)	63,1±31,5	69,8±42,5	0,453	40,9±33,5	33,4±25,2	0,615
HOMA-IR ^(b)	5,0±2,4	7,2±6,2	0,178	2,8±2,5	2,4±1,8	0,651
CT, mg/dL ^(a)	210,1±39,3	219,0±47,8	0,232	200,5±35,1	202,3±37,1	0,647
HDL-C, mg/dL ^(b)	49,3±11,7	48,2±11,5	0,373	56,8±14,2	59,6±17,1	0,235
LDL-C, mg/dL ^(a)	126,0±30,6	134,0±40,3	0,306	122,2±30,3	122,2±33,0	0,603
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,8±16,4	36,6±16,9	0,489	21,4±10,0	20,4±11,0	0,072
Triglicérides, mg/dL ^(b)	173,9±82,0	183,2±84,6	0,489	107,1±50,2	102,9±54,4	0,072
ApoAI, mg/dL ^(b)	139,4±27,6	138,3±26,9	0,853	144,1±26,3	149,1±40,2	0,469
ApoB, mg/dL ^(a)	109,4±24,3	114,3±30,0	0,495	95,2±24,1	97,5±31,2	0,574
Leptina, ng/mL ^(b)	27,9±19,5	28,8±22,1	0,983	17,7±17,7	15,6±13,0	0,389
Adiponectina, µg/mL ^(b)	107,1±203,3	73,1±122,6	0,684	82,7±134,2	58,3±100,1	0,050
Resistina, ng/mL	34,5±26,4	45,7±58,3	0,805	39,7±29,1	36,4±26,3	0,497

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 18. Relação entre o polimorfismo *ENPP1* rs1044498 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	AA (77)	AC+CC (90)		AA (134)	AC+CC (128)	
IMC, kg/m ² ^(b)	34,3±5,3	34,8±5,1	0,513	27,8±6,1	27,3±5,8	0,479
CA, cm ^(a)	107,2±11,7	108,5±11,8	0,474	88,1±13,7	87,7±13,4	0,827
RCQ ^(a)	0,92±0,07	0,93±0,08	0,134	0,84±0,09	0,85±0,08	0,177
Gordura corporal, % ^(a)	38,3±5,0	37,9±6,8	0,791	35,4±6,2	33,8±5,7	0,107
Glicose, mg/dL ^(b)	112,0±28,7	117,8±39,0	0,605	95,5±18,9	93,2±9,4	0,467
Hb glicada, % ^(b)	6,3±1,7	6,7±1,8	0,266	5,5±0,7	5,5±0,4	0,399
Insulina, µcUI/mL ^(b)	19,4±9,0	23,3±14,6	0,424	10,1±6,8	11,2±9,4	0,941
HOMA-β ^(b)	62,1±35,1	70,6±40,8	0,396	34,2±23,7	39,1±34,1	0,860
HOMA-IR ^(b)	5,3±2,4	7,0±6,3	0,836	2,4±1,8	2,7±2,4	0,986
CT, mg/dL ^(b)	213,2±42,4	217,4±46,8	0,399	204,0±35,1	198,8±37,1	0,242
HDL-C, mg/dL ^(b)	49,6±12,5	47,8±10,7	0,322	57,2±15,7	59,5±15,9	0,214
LDL-C, mg/dL ^(b)	126,3±32,8	134,6±39,6	0,283	124,2±29,6	120,1±33,7	0,298
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,5±14,9	37,1±18,1	0,367	22,2±11,5	19,4±9,3	0,024
Triglicérides, mg/dL ^(b)	172,6±74,4	185,4±90,4	0,367	112,3±56,7	97,2±46,4	0,024
ApoAI, mg/dL ^(b)	140,9±29,2	136,9±25,2	0,367	145,4±34,3	148,1±34,4	0,784
ApoB, mg/dL ^(a)	110,6±26,0	113,8±29,5	0,465	97,2±24,7	95,6±31,2	0,300
Leptina, ng/mL ^(b)	33,2±22,8	24,6±18,8	0,021	17,9±15,8	15,4±15,1	0,141
Adiponectina, µg/mL ^(b)	117,8±195,6	63,3±121,4	0,010	78,1±118,5	59,0±114,9	0,006
Resistina, ng/mL	44,8±58,7	35,0±22,7	0,697	38,2±25,1	37,9±30,4	0,591

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 19. Relação entre o polimorfismo *CYP11B2* rs1799998 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	AA (70)	AG+GG (97)		AA (92)	AG+GG (170)	
IMC, kg/m ² ^(b)	35,1±5,2	34,2±5,1	0,304	27,2±5,7	27,8±6,1	0,518
CA, cm ^(a)	107,7±11,3	108,0±12,1	0,864	87,1±12,5	88,4±14,1	0,533
RCQ ^(a)	0,92±0,08	0,92±0,08	0,640	0,85±0,08	0,84±0,09	0,639
Gordura corporal, % ^(a)	38,5±5,1	37,7±7,0	0,565	33,6±6,1	35,2±5,9	0,118
Glicose, mg/dL ^(b)	115,2±38,1	115,1±32,1	0,062	96,8±18,0	93,0±13,0	0,093
Hb glicada, % ^(b)	6,6±1,9	6,5±1,5	0,933	5,6±0,6	5,5±0,5	0,179
Insulina, µUI/mL ^(b)	22,9±12,3	20,7±13,3	0,268	9,9±7,3	11,0±8,6	0,374
HOMA-β ^(b)	72,8±42,0	61,8±34,7	0,301	32,8±24,3	38,6±31,4	0,317
HOMA-IR ^(b)	6,6±5,1	6,1±5,4	0,231	2,5±2,1	2,6±2,2	0,429
CT, mg/dL ^(a)	208,5±42,3	220,5±46,0	0,088	201,4±36,6	201,5±36,0	0,987
HDL-C, mg/dL ^(b)	50,5±13,0	47,3±10,2	0,187	57,9±14,9	58,5±16,3	0,949
LDL-C, mg/dL ^(a)	123,9±33,3	135,9±38,6	0,033	124,1±32,0	121,2±31,5	0,476
VLDL-C, mg/dL ^(b)	34,3±14,4	37,1±18,1	0,410	19,3±8,0	21,7±11,6	0,191
Triglicérides, mg/dL ^(b)	171,3±72,1	185,4±90,6	0,410	96,8±40,0	109,3±57,6	0,191
ApoAI, mg/dL ^(b)	145,0±32,0	134,1±21,8	0,048	145,5±38,2	147,4±32,2	0,896
ApoB, mg/dL ^(a)	109,2±27,6	114,7±28,1	0,233	95,5±27,7	96,9±28,3	0,838
Leptina, ng/mL ^(b)	25,6±18,5	30,5±22,6	0,259	16,5±13,3	16,7±16,5	0,360
Adiponectina, µg/mL ^(b)	70,2±112,3	101,6±193,0	0,846	73,0±139,9	67,1±102,3	0,396
Resistina, ng/mL	32,6±26,2	48,2±59,0	0,354	38,4±29,5	37,9±27,1	0,735

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste *t* ^(a) e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

Tabela 20. Relação entre o polimorfismo *PPARG* rs2972162 e parâmetros antropométricos, perfil metabólico e de adipocinas, em indivíduos com e sem SM

Variável	Com SM		<i>P</i>	Sem SM		<i>P</i>
	CC (55)	CT+TT (112)		CC (96)	CT+TT (166)	
IMC, kg/m ² ^(a)	35,0±5,3	34,4±5,2	0,509	27,9±5,5	27,4±6,2	0,244
CA, cm ^(a)	108,9±10,2	107,4±12,4	0,435	87,3±13,8	88,3±13,4	0,696
RCQ ^(a)	0,92±0,07	0,92±0,08	0,553	0,84±0,10	0,85±0,08	0,539
Gordura corporal, % ^(a)	39,2±6,7	37,2±5,4	0,122	33,7±6,4	35,3±5,7	0,108
Glicose, mg/dL ^(b)	117,5±42,2	114,0±30,4	0,897	94,4±16,9	94,4±13,9	0,775
Hb glicada, % ^(b)	6,3±2,3	6,4±1,3	0,812	5,6±0,5	5,5±0,6	0,485
Insulina, µUI/mL ^(b)	22,6±13,6	21,1±12,2	0,753	9,8±7,6	11,3±8,5	0,172
HOMA-β ^(b)	71,5±44,7	63,8±33,1	0,688	34,0±28,0	38,6±30,0	0,253
HOMA-IR ^(b)	6,6±5,5	6,2±5,0	0,710	2,3±1,9	2,7±2,3	0,114
CT, mg/dL ^(a)	218,7±44,1	213,9±45,2	0,289	201,5±38,6	201,4±34,7	0,979
HDL-C, mg/dL ^(b)	50,5±12,2	47,7±11,2	0,164	59,7±17,0	57,5±15,1	0,393
LDL-C, mg/dL ^(a)	133,8±38,5	129,3±35,9	0,332	121,8±34,7	122,5±30,0	0,877
VLDL-C, mg/dL ^(b)	35,9±14,7	35,9±17,7	0,726	20,1±10,4	21,3±10,6	0,330
Triglicérides, mg/dL ^(b)	179,6±73,3	179,5±88,3	0,726	100,7±51,9	107,3±52,7	0,330
ApoAI, mg/dL ^(b)	142,3±31,0	137,0±24,9	0,400	152,0±34,8	143,7±33,8	0,246
ApoB, mg/dL ^(a)	112,7±26,6	112,2±28,7	0,918	96,8±34,6	96,2±23,5	0,536
Leptina, ng/mL ^(b)	28,9±24,8	28,3±19,1	0,685	18,3±16,5	15,9±14,9	0,226
Adiponectina, µg/mL ^(b)	56,3±96,7	109,1±190,4	0,695	50,4±83,0	82,1±134,1	0,079
Resistina, ng/mL	54,9±77,9	34,9±25,3	0,752	37,1±21,9	38,7±30,9	0,565

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos foram classificados com SM segundo os critérios da NCP-ATPIII (NCPE-ATPIII, 2001). Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por teste $t^{(a)}$ e por teste Mann Whitney ^(b). IMC: índice de massa corporal; CA: cintura abdominal; RCQ: relação entre cintura e quadril; DCV: doença cardiovascular; HOMA-β: modelo de avaliação das células betas; HOMA-IR: modelo de avaliação de resistência a insulina; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade; ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB: apolipoproteína B; SM: Síndrome Metabólica.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, a frequência do alelo A do polimorfismo *FTO* rs1558902 apresentou frequência (42,5%) similar à relatada para a população europeia (45%), no banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Um estudo realizado com a população japonesa teve uma frequência de 25% do alelo A (HOTTA, *et al*, 2008), mostrando uma menor frequência do alelo A na população japonesa.

O alelo G do SNP *FTO* rs17817494, em nosso estudo, teve frequência de 42,0%. Esse dado foi similar ao relatado em uma amostra de norte indianos obesos (44%). (PRAKASH, *et al*, 2011). A frequência do alelo G também foi similar a encontrada em uma população caucasiana, hispânica e africana europeia (>31%), enquanto que em um grupo de norte americanos (20%) e asiáticos (11%), a frequência do alelo G foi menor, como foi avaliado em um estudo de meta-análise (PENG, *et al*, 2011). Quanto ao polimorfismo *FTO* rs9930506, a frequência do alelo G (50,4%), em nosso estudo, foi similar a de obesos italianos (51,7%) (SENTINELLI, *et al*, 2012).

Para o polimorfismo *FTO* rs9939609 a frequência do alelo A (46,6%) foi similar a de um grupo de estudo com obesos italianos (50,3%) (SENTINELLI, *et al*, 2012). Foi também similar à encontrada em obesos da região sudeste do Brasil (43%) (RAMOS, *et al*, 2012), um estudo com mulheres em pós-menopausa da região sul do Brasil, também observou-se frequência similar do alelo A (34%) (RAMOS, *et al*, 2011).

A frequência do alelo A para o polimorfismo *FTO* rs8050136 foi de 43,5%, em nosso estudo, foi similar à relatada para a população europeia (44%), no banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), e em crianças obesas na Índia (37,1%) (DWIVEDI, *et al*, 2012). Um estudo com mulheres em pós-menopausa da região sul do Brasil observou uma frequência de 32% do alelo A (RAMOS, *et al*, 2011), frequências

similares a encontrada em nosso trabalho. O polimorfismo *FTO* rs1421085 apresentou frequência do alelo C de 40,3%, similar à relatada em um estudo com crianças portuguesas obesas (34%) (ALBUQUERQUE, NOBREGA, MANCO, 2013).

Neste estudo, foi possível encontrar desequilíbrio de ligação entre os polimorfismos do *FTO* rs1421085 com rs8050136 (D' 0,72; r^2 : 0,46); rs1558902 com rs17817449 (D' 0,72; r^2 : 0,50) e rs17817449 com rs8050136 (D' 0,73; r^2 : 0,51). Em um estudo com mulheres em pós-menopausa da região sul do Brasil, observou-se forte desequilíbrio de ligação entre as variantes rs9939609 e rs8050136 (D' 0,953; r^2 : 0,876) (RAMOS, CASANOVA, SPRITZER, 2012), entretanto não observamos essa ligação em nosso trabalho.

Ao analisar o polimorfismo *LEP* rs7799039, observamos que o alelo A apresentou frequência de 47,4%, similar à relatada para a população europeia (48%), no banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Essa frequência foi similar a encontrada na em um grupo de romenos obesos (37%) (CONSTANTIN, *et al*, 2010) e de brasileiros obesos (34%) (HINUY, *et al*, 2006), outro estudo com obesos brasileiros observou uma frequência de 27% (DUARTE, *et al*, 2007). Por outro lado, o alelo A foi mais frequente em nosso estudo que em indivíduos egípcios com SM e psoríase (26,9%) (HAY, RASHED, 2011), evidenciando variabilidade de frequência em diferentes populações.

Neste estudo, a frequência do alelo C do polimorfismo *APOA5* rs662799 (11,3%), um estudo comparando as frequências alélicas entre índios e europeus apresentou uma frequência de 8% do alelo C em europeus, similar à encontrada em nossos estudos e de 36% em índios, (CHANDAK *et al.*, 2006), maior que a encontrada em nossos estudos de . A frequência desse alelo foi maior, em um grupo de indivíduos chineses com SM (24,2%) (XU, *et al*, 2013), que a encontrada em nosso estudo.

O alelo C do polimorfismo do *ADRB3* rs4994 apresentou frequência do alelo C de 8,3%, similar à relatada para a população europeia (8%), no banco de dados dbSNP

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Um estudo com uma população obesa da região sudeste do Brasil também apresentou uma frequência de 9% do alelo C, resultados similares aos encontrados em nosso estudo. (DUARTE, *et al*, 2007) A frequência do alelo C foi menor, no nosso trabalho, que a observada em um grupo de mexicanos com SM (22%) (CRUZ, *et al*, 2010) e que a encontrada em grupos de homens japoneses de meia idade saudáveis (17,5%) (TAKEUCHI, *et al*, 2011) e mulheres japonesas jovens e saudáveis (16%) (SASAKI, *et al*, 2013).

Para o polimorfismo *TCF7L2* rs7903146, o alelo T apresentou frequência de 33,8%, neste trabalho, essa frequência foi similar à encontrada em uma população brasileira diabética (36%). (SOUSA, *et al*, 2009). Em uma meta-análise foi descrito que o alelo T apresentou frequência de 43,0%, em diabéticos marroquinos; já em austríacos diabéticos apresentou frequência de 37,4% (CAUCHI, *et al*, 2007), frequências similares apresentadas em nosso estudo.

A frequência do alelo C da variante *ENPP1* rs1044498 (29,8%) foi maior que a encontrada em uma população belga obesa (14%) (PEETERS, *et al*, 2009) e em um grupo da população espanhola com SM (14%) (GONZÁLES-SANCHES, *et al*, 2008). Um estudo realizado no Taiwan com pacientes diabéticos apresentou uma frequência de 11% do alelo C (WANG, *et al*, 2012). Por outro lado, a frequência deste alelo relatada para a população africana (77%), no banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), é maior que a encontrada em outros estudos. Provavelmente a maior frequência encontrada em nosso estudo comparado com a de populações europeia e mexicana se deva a contribuição do componente africano, na nossa população, que é altamente miscigenada.

A frequência do alelo G (38,0%) do polimorfismo *CYP11B2* rs1799998, no nosso estudo, foi similar a de indianos hipertensos (35%) (MUNSHI, *et al*, 2010) e de chineses hipertensos (29%) (PAN, *et al*, 2010). Outro estudo realizado na china com pacientes com

doenças coronarianas, a frequência do alelo G também foi similar aos nossos resultados 28,4% (JIA, *et al*, 2012). Em um estudo realizado com uma população francesa a frequência do alelo G foi de 20,5 % (BELLILI, *et al*, 2010)., menor a apresentada em nossos estudos, evidenciando alta variabilidade na frequência deste alelo.

Com relação ao polimorfismo *PPARG* rs2972162, a frequência do alelo T (44,5%) em nosso estudo, foi similar à relatada para a população europeia (50%), no banco de dados dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>). Um estudo realizado em Istambul com um grupo de diabéticos e com doença cardiovascular apresentou a frequência do alelo T de 20% (AYDOGAN, *et al*, 2011). Um estudo com pacientes chineses diabéticos mostrou uma frequência de 20% do alelo T (WAN, *et al*, 2010), frequências menores as encontradas em nosso estudo.

Para avaliar a relação entre os polimorfismos genéticos estudados e a síndrome metabólica, foi feito um estudo de associação utilizando a estratégia de genes candidatos. Quando avaliamos as frequências gênicas e alélicas dos polimorfismos, não observamos diferenças significativas entre os grupos com e sem SM. A análise de *Odds ratio* também mostrou falta de relação significativa entre os polimorfismos estudados e a síndrome metabólica.

Um estudo com uma população espanhola com SM e sem SM, também não associou o polimorfismo *ENPP1* rs1044498 com o risco de desenvolver a SM. (GONZÁLES-SANCHES, *et al*, 2008).

Em um estudo com uma população francesa, portadores do alelo G do polimorfismo *CYP11B2* rs1799998 apresentaram maior risco de desenvolver DM2 e hipertensão, mas não foi possível encontrar relação com o risco de desenvolver SM (BELLILI, *et al*, 2010). Um estudo realizado com uma população chinesa também não

encontrou associação do polimorfismo *PPARG* rs2972162 com a SM (DONGXIA, *et al.*, 2008).

Um estudo desenvolvido por Cruz e colaboradores, em mexicanos, encontrou associação dos polimorfismos *TCF7L2* rs7903146 para um risco maior do desenvolvimento de DM2, mas não para a SM e para o polimorfismo *ADRB3* rs4994 e maior risco de desenvolver SM e DM2 (CRUZ, *et al.*, 2010). O alelo C do SNP *ADRB3* rs4994 também foi relacionado com maior ganho de peso e IMC em um estudo realizado com homens chineses de meia idade saudáveis. (TAKEUCHI, *et al.*, 2011).

Outros trabalhos mostraram relação entre essas variantes genéticas e risco de SM. Um estudo realizado no Egito com indivíduos com SM e psoríase, a frequência do alelo G para o polimorfismo *LEP* rs7799039 foi maior em indivíduos com SM, evidenciando que este alelo pode estar associado com o risco de desenvolver a SM (HAY, RASHED, 2011).

Um estudo realizado em chineses com SM observou que a presença do alelo C do polimorfismo *APOA5* rs662799 confere maior risco de desenvolver a SM (XU, *et al.*, 2013).

No nosso grupo de estudo, foi possível encontrar 49 haplótipos do *FTO*, dos quais 18 apresentaram frequência superior a 1%. Observamos que a frequência do haplótipo TTTCAG foi maior no grupo SM (4,2%) que no sem SM (<1%, p=0,003). Esse resultado é sugestivo de que esse haplótipo é um indicador de risco de síndrome metabólica. O haplótipo TTTCAG é formado por alelos ancestrais dos SNPs rs1421085 (T), rs1558902 (T), rs17817449 (T) e rs8050136 (C) e alelos polimórficos das variantes rs9939609 (A) e rs9930506 (G). Portanto, é possível que os alelos polimórficos A e G, nesta combinação, estejam associados com maior risco de desenvolver síndrome metabólica.

Um estudo com uma população chinesa avaliou 42 variantes do *FTO*, em indivíduos com e sem SM, e observou que os haplótipos ACAGTAGG e ACAGTAAG

foram mais frequentes no grupo SM (46% e 37%, respectivamente) quando comparados com o grupo sem SM, evidenciando que as variantes rs17817449 (A); rs8050136 (C); rs11075990 (A); rs9926289 (G); rs9939609 (T); rs9930506 (A); rs12149832 (G) nesta combinação estejam associados com maior risco do desenvolvimento da SM, apesar destes polimorfismos apresentarem baixa frequência na população chinesa (WANG, *et al*, 2010). Um estudo com crianças portuguesas obesas avaliou os haplótipos do *FTO* para os polimorfismos rs1861868, rs1421085 e rs9939609 e encontraram dois haplótipos (ACA/GCA) mais frequentes, no grupo de obesos, quando comparados com o grupo não obeso sugerindo que a presença do alelo C do rs1421085 e do alelo A do rs9939609 conferem maior risco para o desenvolvimento da obesidade em crianças portuguesas (ALBUQUERQUE, NOBREGA, MANCO, 2013). Embora as frequências de combinações de SNPs e de haplótipos do *FTO* variem entre grupos populacionais, variantes deste gene são fatores preditores de obesidade e síndrome metabólica.

A relação dos polimorfismos genéticos com os parâmetros antropométricos e de composição corporal também foi avaliada, neste estudo, e observamos que variantes de *FTO*, *LEP*, *APOA5* e *TCF7L2* estão relacionadas com variabilidade no IMC, CA, RCQ ou teor de gordura corporal.

Neste estudo, o alelo A do SNP *FTO* rs1558902 foi relacionado com maiores valores de CA e RCQ. Um estudo realizado com mulheres japonesas de meia idade, também observou maior parâmetros de adiposidade, como IMC e CA em portadores do alelo A (TANAKA, *et al*, 2012) podendo sugerir que portadores do alelo A tem maiores chances de ter um aumento de acúmulo de gordura.

O alelo G do polimorfismo *FTO* rs17817449 foi relacionado com maiores valores de IMC e CA, neste trabalho. Em um estudo com norte-indianos obesos também foram

observados maiores valores de IMC e CA (PRAKASH, *et al*, 2011), sugerindo que a presença do alelo G está associado com maior de adiposidade.

Também observamos que o alelo A do polimorfismo *FTO* rs9939609 foi relacionado com maiores valores de CA e RCQ, resultado similar ao encontrado em crianças obesas da Polinésia (LUCZYNSKI, *et al*, ., 2012)

Para o polimorfismo do *FTO* rs8050136, o alelo A foi relacionado com maior valor de IMC e RCQ. Um estudo longitudinal com uma população adulta e infantil, também evidenciou maior IMC em indivíduos portadores do alelo A ao longo da infância e da vida adulta, evidenciando que este polimorfismo pode estar associado risco de obesidade (MEIH, *et al*, 2012).

O alelo C do SNP *FTO* rs1421085 foi associado com maiores valores de IMC, CA e RCQ. Em um estudo longitudinal de uma população europeia observou-se que portadores do alelo C apresentam maior valor de IMC e maior risco de desenvolver obesidade (CAUCHI, *et al*, 2009). Um estudo com crianças portuguesas obesas também mostrou associação do alelo C com maiores valores de IMC e CA (ALBUQUERQUE, NOBREGA, MANCO, 2013), sugerindo que indivíduos portadores do alelo C tem uma maior adiposidade.

No grupo SM, portadores do alelo G (AG+GG) do polimorfismo *FTO* rs9930506 apresentaram maiores valores de porcentagem de gordura corporal quando comparados com portadores do genótipo AA, em um estudo com obesos italianos, portadores do alelo G apresentaram maior IMC e CA (SENTINELLI, *et al*, 2012), evidenciando maior adiposidade em indivíduos portadores do alelo G.

Com base nos resultados encontrados para os polimorfismos do *FTO*, e levando em consideração que a maioria destes polimorfismos se encontra no primeiro intron do gene no cromossomo 16, onde estudos já evidenciaram esta região polimórfica possui uma alta

susceptibilidade para o desenvolvimento da obesidade (DINA, *et al*, 2007), podemos afirmar que as variantes estudadas tem forte relação com maior adiposidade e isto pode ser um iniciador do desenvolvimento da SM.

No grupo SM, para o polimorfismo da *LEP* rs7799039, portadores do alelo A apresentaram maiores valores de CA e RCQ. Um estudo com mulheres obesas brasileiras mostrou um maior risco de desenvolver obesidade, mas não associou com maior CA e RCQ (HINUY, *et al*, 2008).

No grupo SM de nosso estudo, portadores do alelo T polimorfismo do *TCF7L2* rs7903146 apresentaram valores maiores de CA. Um estudo realizado com indivíduos diabéticos em Istambul mostrou que este polimorfismo está associado com o maior de peso e IMC, mas não associou com maior CA (KAHVECI, *et al*, 2012).

No grupo sem SM, portadores do alelo C da variante *APOA5* rs662799 no grupo não sindrômico apresentaram menor valor de RCQ. Contraditoriamente, um estudo realizado em obesos do Taiwan o alelo C foi relacionado com maior valor de RCQ (HSU, *et al* 2013).

Para esses polimorfismos *LEP* rs779903, *TCF7L2* rs7903146, *APOA5* rs662799, pode-se observar que a presença do alelo polimórfico pode contribuir para mudanças no perfil antropométrico e com isso resultando em maior adiposidade principalmente em indivíduos com SM.

A influência dos polimorfismos genéticos sobre o perfil metabólico e de adipocinas também foi investigada neste trabalho, observamos que variantes *FTO*, *LEP*, *APOA5* e *TCF7L2* estão relacionadas com variabilidade no perfil glicêmico, lipídico e de adipocinas.

O alelo A do polimorfismo *LEP* rs7799039 foi relacionado com maiores valores de insulina, HOMA-B ou HOMA-IR, neste trabalho. Um estudo com uma população obesa romena, avaliou os parâmetros de insulina, HOMA- β e HOMA-IR, para o polimorfismo da

LEP rs7799039, porém não encontram diferenças significativas entre os alelos. (CONSTANTIN, *et al*, 2010). Os achados de nosso estudo são sugestivos de que o polimorfismo *LEP* rs7799039 tem um impacto negativo no controle glicêmico independente de desenvolver ou não a SM, em longo prazo pode ocorrer o desenvolvimento de DM2.

No grupo SM, o alelo A do SNP *FTO* rs1558902 foi relacionado com menor concentração sérica de ApoAI, um estudo com uma população chinesa avaliou o efeito do SNP rs1558902 sobre a dislipidemia em indivíduos com SM e observaram que portadores do alelo A, apresentam maior risco de desenvolver a dislipidemia. (HOTTA, *et al*, 2011). Um estudo com mulheres japonesas jovens avaliou o perfil lipídico entre os alelos mas não encontrou diferenças significativas. (TANAKA, *et al*, 2012)

O alelo G do polimorfismo da *CYP11B2* rs1799998 foi associado com maior concentração sérica de LDL colesterol e menor concentração sérica de ApoAI, sugerindo sua contribuição para um perfil mais aterogênico em indivíduos com SM. Um estudo com uma população chinesa com DCV avaliou o perfil lipídico, mas não encontrou diferenças significativas entre os alelos, entretanto esse estudo associou o alelo G com o maior risco de desenvolver DCV. (JIA, *et al*, 2012)

O alelo A da variante *FTO* rs9939609 foi relacionada com menor leptina no grupo sem SM. Em um estudo com espanhóis obesos mórbidos, contrariamente portadores do alelo A apresentaram maior concentração de leptina (LUIS, *et al*, 2012), podendo sugerir que o fenótipo pode estar influenciando a concentração de leptina.

No grupo SM, o alelo A do polimorfismo da *LEP* rs7799039 foi relacionado com menor concentração de leptina. Um estudo com uma população obesa romena também mostrou uma menor concentração de leptina em portadores do alelo A (CONSTANTIN, *et al*, 2010). Um estudo realizado com jovens espanhóis mostrou uma menor concentração de

leptina em portadores do alelo A (RIESTRA, *et al*, 2010). Esses resultados são sugestivos de que a variante *LEP* pode estar associado com menor concentração de leptina, sugerindo um descontrole da regulação do apetite, tornando por tanto o indivíduo com um maior risco de desenvolver obesidade.

No grupo SM, O alelo C do polimorfismo *ENPP1* rs1044498 foi relacionado com menor concentração sérica de leptina. Em um estudo realizado na população espanhola, com diabetes contrariamente observaram maior concentração de leptina em portadores do alelo C (GONZÁLES-SANCHES, *et al*, 2008).

No grupo SM, portadores do alelo G (AG+GG) do polimorfismo *FTO* rs9930506 apresentaram maiores valores de adiponectina quando comparados com portadores do genótipo AA, em um estudo com obesos italianos, não foi avaliado os valores de adiponectina, entretanto portadores do alelo G apresentaram maior IMC e CA (SENTINELLI, *et al*, 2012).

O alelo C do polimorfismo *ENPP1* rs1044498 também foi associado com menor concentração de adiponectina, em um estudo realizado na população espanhola, com diabetes e com SM, entretanto não foram observadas diferenças significativas com relação a adiponectina e o alelo C (GONZÁLES-SANCHES, *et al*, 2008).

Os polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *TCLF2*, *ENPP1* e *CYP11B2* podem contribuir com mudanças importantes no perfil antropométrico, metabólico e de adipocinas, principalmente em indivíduos com SM.

6. CONCLUSÕES

As frequências dos polimorfismos dos genes *FTO*, *LEP*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* deste estudo são similares às de outros grupos populacionais principalmente de origem caucasiana.

Os polimorfismos genéticos individuais não estão relacionados diretamente com a síndrome metabólica, nesta amostra da população brasileira. Enquanto que o haplótipo *FTO* TTTCAG está associado com maior risco de síndrome metabólica.

Os polimorfismos *FTO* (rs1558902; rs17817449; 9930506; rs9939609; rs8050136; rs1481085), *LEP* rs7799019 e *TCF7L2* rs7903146 estão relacionados com maior adiposidade principalmente em indivíduos com síndrome metabólica.

O polimorfismo *LEP* rs7799019 está relacionado com maior resistência a insulina, enquanto que o SNP *CYP11B2* rs1799998 está associado com perfil lipídico mais aterogênico .

Os polimorfismos *FTO* rs9939609, *LEP* rs7799039 influenciam as concentrações séricas de leptina, enquanto que a variante *ENPP1* rs1044498 esta associada com variabilidade das concentrações séricas de leptina e adiponectina.

Em síntese, polimorfismos *FTO*, *LEP* e *TCF7L2* tem importante papel na adiposidade associada com a síndrome metabólica, em nossa população, e junto com as variantes *CYP11B2* *ENPP1* contribuem para a variabilidade do perfil metabólico e de adipocinas principalmente em indivíduos com SM.

7. BIBLIOGRAFIA

- ALANIZ, M. H. F.; TAKADA, J. ; VALE, M. I. C. A.; LIMA, F. B.; O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **J. Pediatr.** Porto Alegre, v. 83, n.5, nov. 2007.
- ALBERTI, K. G. M. M; ZIMMET P; SHAW J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Journal compilation.** UK, v.23, p. 469–480, 2006.
- ALBERTI, K.G.M.M.; ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P. Z.; CLEEMAN, J. L.; DONATO, K.D.; FRUCHART, J.C.; JAMES, W.P.T.; LORIA, C.M.; SMITH, C.S. Harmonizing the Metabolic Syndrome : A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Journal of the American Heart Association.** USA, n.120, p.1640-1645, 2009.
- ALBUQUERQUE, D.; NOBREGA, C.; MANCO, L. Association of FTO Polymorphisms with Obesity and Obesity-Related Outcomes in Portuguese Children. **PlosOne.** Portugal, v8, n1, 2013
- AYDOGAN, H. Y.; KURNAZ, O.; KURT, O.; TEKER, B. A.; KUCUKHUSEYIN, O.; TEKELI, A.; ISBIR, T. Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes. **Mol Cell Biochem.** Istanbul, v. 358, p. 355–363, 2011.
- BACCI, S. COSMO, S. D; PRUDENTE, S.; TRISCHITTA, V. ENPP1 gene, insulin resistance and related clinical outcomes. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** Roma, v.10, p.403–409, 2007.
- BALISTRERI, C. R; CARUSO, C.; CANDORE, G. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators of Inflammation,** Italia, v. 2010, 19 p., 2010.
- BARBATO, A.; RUSSO, P.; SIANI, A.; FOLKERD, E.J.; MILLER, M.A; VENEZIA, A.; GRIMALDI, C.; STRAZZULLO, P., CAPPUCCIO, F.P. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population. **Journal of Hypertension.** Londres, v. 22, n. 10, p.1895- 1901, 2004.
- BELLILI, N., M.; FOUCAN, L.; FUMERON, F.; MOHAMMEDI, K.; TRAVERT, F.; ROUSSEL, R.; BALKAU, B.; TICHET, J.; MARRE, M. Associations of the –344 T>C and the 3097 G>A Polymorphisms of CYP11B2 Gene With Hypertension, Type 2 Diabetes, and Metabolic Syndrome in a French Population. **American Journal of Hypertension.** França, v.23, n.6., p.660-667, jun. 2010.
- BERGMEYER, H.U.; SCHEIBE, P.; WAHLFELD, A.W. Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. **Clin. Chem.**, v.24, n.1, p.58-73, 1978.
- BERNARDINO, A. R.; POLAVIEJA, P. G. FERNÁNDEZA, J. R.; RÍOS, M. S. Prevalencia del síndrome metabólico y grado de concordancia en su diagnóstico en pacientes con diabetes mellitus tipo2 en España. **Endocrinol Nutr.** Espanha, v., 57, n.2, p.60–70, 2010.

- BHATTI, J. S., BHATTI, G. K., MASTANA, S. S.; RALHAN, S.; JOSHI, A.; TEWARI, R. ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes in North Indians. **Mol Cell Biochem.** India, p.1-9, set., 2010.
- BRITO, D.D.V.; FERNANDES, A.P.; GOMES, K.B.; COELHO, F.F.; CRUZ, N.G.; SABINO, A.P.; CARDOSO, J.E.; FIGUEIREDO, P.P.F.; DIAMANTE, R. ; NORTON, C. R.; SOUSA, M.O. Apolipoprotein A5-1131T>C polymorphism, but not APOE genotypes, increases susceptibility for dyslipidemia in children and adolescents. **Mol Biol Rep.** Brasil, p. 1-8, 2010.
- CAUCHI, S.; ACHHAB, E. Y.; CHOQUET, H.; DINA, C.; KREMPLER, F.; WEITGASSER, R.; NEJJARI, C.; PATSCH, W.; CHIKRI, M.; MEYRE, D.; FROGUEL, P. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. **J Mol Med.** Londres, v. 85, p.777–782, 2007.
- CAUCHI, S.; STUTZMANN, F.; PROENÇA, C.C.; DURAND, E.; POUTA A.; HARTIKAINEN, A.L.; MARRE, M.; VOL, S.; TAMMELIN, T.; LAITINEN, J.; IZQUIERDO, A.G.; BLAKEMORE, A. I.F.; ELLIOTT, P.; MEYRE, D.; BALKAU, B.; JÄRVELIN, M. R.; FROGUEL, P. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. **Journal Molecular Medicine.** França, v. 87 p.537–546, 2009.
- CHANDAK, G. R; WARD, K. J.; YAJNIK, C. S.; PANDIT, A. N.; BAVDEKAR, A.; JOGLEKAR, C.V.; FALL, C.; MOHANKRISHNA, P.; WILKIN, T. J.; METCALF, B. S.; WEEDON, M. N.; FRAYLING, T. M; HATTERSLEY, A.T. Triglyceride associated polymorphisms of the APOA5 gene have very different allele frequencies in Pune, India compared to Europeans. **BMC Medical Genetics.** India, v.7, n.76, p. 1-6, 2006.
- CONSTANTIN, A.; COSTACHE, G.; SIMA, A.V.; GLAVCE, C. S.; VLADICA, M.; POPOV, D. L. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects. **Biochemical and Biophysical Research Communications.** Romenia, v. 391, p. 282–286, 2010.
- COSTA, V; CASAMASSIMI, A.; ESPOSITO, K.; VILLANI, A.; CAPONE, M.; IANNELLA, R.; SCHISANO, B.; CIOTOLA, M.; PALO, C. D.; CORRADO, F.C.; SANTANGELO, F.; GIUGLIANO, D.; CICCODICOLA, A. Characterization of a novel polymorphism in PPARG regulatory region associated with type 2 diabetes and diabetic retinopathy in Italy. **Journal of Biomedicine and Biotechnology,** Italia, v. 2009, p. 1-6, jun.- set. 2008.
- CRUZ, M.; SALGADO, V.; MENA, G.; ROSS, K.; EDWARDS, M.; MARTINEZ, J. A.; CAMARILLO, C. O.; PEÑA, J. E; GARCIA, A. I. B.; RODARTE, N. W.; AMBRIZ, R.; RIVERA, R.; D'ARTOTE, A. L.; PERALTA, J.; PARRA, E. J.; KUMATE, J. Candidate gene association study conditioning on individual ancestry in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome from Mexico City. **Diabetes Metab Res Rev.** Mexico, v.26, p. 261–270, 2010.
- DIJK, K.W; RENSEN, P.C.N; VOSHOLC, P.J; HAVEKES, L.M. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism?. **Lippincott Williams & Wilkins.** Holanda, v.15, p.239-246, 2004.
- DINA, C.; MEYRE, D.; GALLINA, S.; DURAND, E.; KORNER, A.; JACOBSON, P.; CARLSSON, L.S. M.; KIESS, W.; VATIN, V.; LECOEUR, C.; DELPLANQUE, J.; VAILLANT, E.; PATTOU, F.; RUIZ, J.; WEILL, J.; MARCHAL, C. L.; HORBER,

- F.; POTOCZNA, N.; HERCBERG, S.; STUNFF, C.L.; BOUGNERES, P.; PETER KOVACS, P.; MARRE, M.; BALKAU, B.; CAUCHI, S.; CHEVRE, J. C.; FROGUEL, P. Variation in FTO contributed to childhood obesity and severe adult obesity. **Nature Genetics**. França, v.39, n. 6, p. 724-726, 2007 .
- DONGXIA, L.; QI, H.; LISONG, L.; JINCHENG, G. Association of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Gene Pro12Ala and C161T Polymorphisms With Metabolic Syndrome. **Circulation Journal**. China, v.72, p. 551-557, 2008.
- DUARTE, S.F.P, FRANCISCHETTI, E. A.; GENELHU, V. A.; CABELLO, P. H.; PIMENTEL, M. M. G. LEPR p.Q223R, β 3-AR p.W64R and LEP c.-2548G>A gene variants in obese Brazilian subjects **Genetics and Molecular Research**. Rio de Janeiro, v6, n.4, p.1035-1043, 2007.
- DWIVEDI, O.P.; TABASSUM, R.; CHAUHAN, G.; GHOSH, S.; MARWAHA, R.K.; TANDON, N.; BHARADWAJ, D. Common Variants of FTO Are Associated with Childhood Obesity in a Cross-Sectional Study of 3,126 Urban Indian Children. **PLoS ONE**. India, v. 7, n.10, p. 1-7, 2012.
- EDWARDS, K.L; HUTTER, C.M; WAN, J.Y.; KIM, H.; MONKS, S.A. Genome-wide Linkage Scan for the Metabolic Syndrome: The GENNID Study. **Obesity**. USA, v.16, n. 7, p. 1596-1601, 2008.
- FABINY, D.L.; ERTINGSHAUSEN, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifChem. **Clin. Chem.**, v.17, n.8, p.696-700, 1971.
- FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. **Journal of Diabetes**. USA, v. 2, p. 180–193, 2010.
- FORTI, N.; DIAMENT, J. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular?. **Rev. Assoc. Med. Bras**. São Paulo, v.53, n.3, p. 276-82, 2007.
- FOSSATI, P.; PRENCIPE, L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. **Clin. Chem.**, v.28, n.10, p.2077-2080, 1982.
- FRANCO, G. P. P.; SCALA, L. C. N.; ALVES, C.J; FRANÇA, G. V. A.; CASSANELLI, T.; JARDIM, P. C. B. V. Metabolic Syndrome in Patients with High Blood Pressure in Cuiabá - Mato Grosso State: Prevalence and Associated Factors. **Arq. Bras. Cardiol**. Cuiabá, v. 92, n. 6, p.437-442, 2009.
- FREITAS, R. W. F.JR, ARAÚJO, M. F. M.; MARINHO, N.B.P.; VASCONCELOS, H.C.A.V; LIMA, A.C.S.; PEREIRA, D.C.R.; ALMEIDA, P.C.; ZANETTI, M.L.; DAMASCENO, M.M.C. Prevalence of the metabolic syndrome and its individual components in brazilian college students. **Journal of Clinical Nursing**. Brazil, v.22, p.1291–1298, 2012.
- FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin. Chem.**, 18: 499-502, 1972.
- FURUSAWA, T.; NAKA, I.; YAMAUCHI, T.; NATSUHARA, K.; KIMURA, R.; NAKAZAWA M.; ISHIDA, T.; NISHIDA, N.; EDDIE, R.; OHTSUKA, R.; JUN OHASHI, J. The Serum Leptin Level and Body Mass Index in Melanesian and

- Micronesian Solomon Islanders: Focus on Genetic Factors and Urbanization. **American Journal of Human Biology**. Japão, v. 23, p.435–444, 2011.
- GARELNABI; M.; LOR, K.; JIN, J.; CHAI, F.; SANTANAM, N. The paradox of ApoA5 modulation of triglycerides: Evidence from clinical and basic research. **Clinical Biochemistry**. USA, v. 46, p. 12–19, 2013.
- GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação Laboratorial e Diagnóstico da Resistência Insulínica. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabolismo**. Brasil, v. 50, n. 2, p-208-215, 2006.
- GENELHU, V.A.; FRANCISCHETTI, E. A; DUARTE, S. F. P.; CELORIA, B. M. J; OLIVEIRA, R. C.; CABELLO, P. H.; PIMENTEL M. M. G. β 3-adrenergic receptor polymorphism is related to cardiometabolic risk factors in obese Brazilian subjects. **Genetics and Molecular Research**. Rio de Janeiro, v.9, n.3, p.1392-1397, 2010.
- GIACAGLIA, L. R.; SILVA, M. E. R.; SANTOS, R. F. **Tratado de Síndrome Metabólica**. São Paulo, Editora Rooca, 2010, 864 p.
- GONZAGA, C.C.; SOUSA, M. G; AMODEO, C. Fisiopatologia da hipertensão sistólica isolada. **Rev Bras Hipertens**. São Paulo, v.16, n.1, p.10-14, 2009.
- GONZÁLES-SANCHES, J. L.; ZABENA, C.; LARRAD, M. T. M; CALATRAVA, M. J. M.; BARBA, M. P.; RÍOS, M. S. Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome. **Clinical Endocrinology**. Espanha, v. 68, p. 724–729, 2008.
- GOUDA, H.N; SAGOO,G.S; HARDING, A.H; YATES, J.; SANDHU, M.S.; HIGGINS, J.T.P. The Association Between the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g2 (PPARG2) Pro12Ala Gene Variant and Type 2 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. **Am J Epidemiol**. USA, v.171, n.6, p.645-655, 2010
- GRUNDY, S. M. Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. Texas, v.89, n.6, p.2595–2600, 2004.
- HAY, I.D.; BAYER, M.F.; KAPLAN, M.M.; KLEE, G.G.; LARSEN, P.R.; SPENCER, C.A. American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays: The Committee on Nomenclature of the American Thyroid Association. **Clin. Chem.**, v.37, n.11, p.2002-2008, 1991.
- HAY,R.M.A.; RASHED, L.A. Association between the leptin gene 2548G/A polymorphism, the plasma leptin and the metabolic syndrome with psoriasis. **John Wiley & Sons A/S, Experimental Dermatology**. Egito, v. 20, p. 715–719, 2011.
- HINUY HM, HIRATA MH, SAMPAIO MF, ARMAGANIJAN D, ARAZI SS, SALAZAR LA, HIRATA RD. Relationship between variants of the leptin gene and obesity and metabolic biomarkers in Brazilian individuals. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol**. Brasil, v. 54, n. 3, p. 282-8, 2010.
- HINUY, H. M; HIRATA, M. H; FORTI, N.; DIAMENT, J.; SAMPAIO, M. F.; ARMAGANIJAN, D.; SALAZAR, L. A.; HIRATA, R. D. C. Leptin G-2548A Promoter Polymorphism is Associated with Increased Plasma Leptin and BMI in Brazilian Women **Arq Bras Endocrinol Metab**. São Paulo, v.52, n.4, p.611-616, 2008.

- HINUY, H.M; HIRATA, M.H; SAMPAIO, M.F; ARMAGANIJAN,D; SALAZAR, L.A; HIRATA, R.D. LEP 3'HVR associated with obesity and leptin levels in Brazilian individuals. **Mol Genet Metab**, 89 :374-80, 2006.
- HLUBOCKÁ,Z.; JÁCHYMOVÁ, M.; HELLER, S.; UMNEROVÁ, V.; DANZIG, V.; LÁNSKÁ V.; HORKÝ, K.; LINHART, A. Association of the -344T/C Aldosterone Synthase Gene Variant with Essential Hypertension. **Physiol. Res.** Czech Republic, v. 58, p. 785-792, 2008.
- HONG, K.W.; OH,B. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population. **International Journal of Obesity**. Coreia, p.1 – 4, 2011.
- HORDER, M.; ELSER, R.C.; GERHARDT, W.; MATHIEU, M.; SAMPSON, E.J. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division Committee on Enzymes: approved recommendation on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes: Part 7: IFCC method for creatine kinase (ATP: creatine N-phosphotransferase, EC 2.7.3.2). **Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.**, v.29, n.7, p.435-456, 1991.
- HOTTA, K.; et al. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. **Journal of Human Genetics**. Japão, ago., 2010.
- HOTTA, K.; KITAMOTO, T.; KITAMOTO, A.; MIZUSAWA, S.; MATSUO, T.; NAKATA, Y.; KAMOHARA, S.; MIYATAKE, N.; KOTANI, K.; KOMATSU, R.; ITOH, N.; MINEO, I.; WADA, J.; YONEDA, M.; NAKAJIMA, A.; FUNAHASHI, T.; MIYAZAKI, S.; TOKUNAGA, K.; MASUZAKI, H.; UENO, T.; HAMAGUCHI, K.; TANAKA, K.; YAMADA, K.; HANAFUSA, T.; OIKAWA, S.; YOSHIMATSU, H.; SAKATA, T.; MATSUZAWA, Y.; NAKAO, K.; SEKINE, A. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. **Journal of Human Genetics**, Japão, v.56, p. 647–651, 2011.
- HOTTA, K.; NAKATA, Y.; MATSUO, T.; KAMOHARA, S.; KOTANI, K.; KOMATSU, R.; ITOH, N.; MINEO, I.; WADA, J.; MASUZAKI, H.; YONEDA, M.; NAKAJIMA, A.; MIYAZAKI, S.; TOKUNAGA, K.; KAWAMOTO, M.; FUNAHASHI, T.; HAMAGUCHI, K.; YAMADA,K.; HANAFUSA, T.; OIKAWA, S.; YOSHIMATSU, H.; NAKAO, K.; SAKATA,T.; MATSUZAWA, Y.; TANAKA,K.; KAMATANI,N.; NAKAMURA,Y. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. **J Hum Genet**, Japão, v. 53, p.546–553, (2008).
- HSU, M.C; CHANG, C.S.; LEE, K.T.; SUN, H.Y.; TSAI, Y.S.; KUO, P.H.; YOUNG, K.C.; WU, C.H. Central obesity in males affected by a dyslipidemia-associated genetic polymorphism on APOA1/C3/A4/A5 gene cluster. **Nutrition & Diabetes**. Taiwan, v.3, p. 1-10, 2013.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em: <www.idf.org/home/index.cfm?unode=1120071EAACE-41D2-9FA0-BAB6E25BA072>.Acesso em: 17/02/2010.
- JIA, E.Z.; XU, Z.X.; GUO, C.Y.; LI,L.; GU, Y.; ZHU, T.B.; WANG, L.S.; CAO, K.J.; MA, W.Z.; YANG, Z.J. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Gene

- Polymorphisms and Coronary Artery Disease: Detection of Gene-Gene and Gene-Environment Interactions. **Cell Physiol Biochem**. China, v. 29, p.443-452, 2012.
- KAHVECI, C.; KOLDEMIR, M.; CAGATAY, P.; BAYER, H.; YILDIZ, S.; BAGRIACIK, N.; DUMAN, B.S. Relationship of transcription factor 7 like 2 gene rs7903146 variation with type 2 diabetes and obesity related parameters. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, Istanbul, v. 6, p. 48–53, 2012.
- KASSI, E.; PERVANIDOU, P.; KALTSAS, G.; CHROUSO, G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. **BMC Medicine**. Grecia, v.9, n. 48, p.1-13.
- KUROKAWA, N.; YOUNG, E.H.; OKA, Y.; SATOH, H.; WAREHAM, N. J.; SANDHU, M.S.; LOOS, R.J.F. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. **International Journal of Obesity**. Cambridge, n. 32, p. 1240–1249, 2008.
- LEANÇA, C.C; QUINTÃO,E.C.R. Dislipidemia: metabolismo lipídico da SM. In: GIACAGLIA, L.R; SILVA, M.E.R; SANTOS, R.F. **Tratado de SM**. 1ed. São Paulo: Roca, 2010. cap.42, p.405-419.
- LEE, J. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 Diabetes. **Arch. Pharm. Res**. Boston, v. 36, p.208–222, 2013.
- LEE, M.; JANG, Y.; KIMC, K.; CHOD, H.; JEEE, S. Relationship between HDL-C3 subclasses and waist circumferences on the prevalence of metabolic syndrome: KMSRI-Seoul Study. **Elsevier Ireland Ltd**. Korea, 6 p. 2010.
- LI, Y.Y; ENPP1 K121Q polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese population: a meta-analysis including 11 855 subjects. **Elsevier**. China, p. 1-9, 2011.
- LUCZYNSKI W, ZALEWSKI G, BOSSOWSKI A. The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in Polish children. **Journal of Physiology and Pharmacology**. Polinésia, v.63, n.3, p.241-248, 2012.
- LUIS, D. A.; BALLESTEROS, M.; RUIZ, E.; MUÑOZ, C.; PENACHO, A.; IGLESIAS, P.; GUZMÁN, A. L; MALDONADO, A.; CORDERO, M.; MARTÍN, L. S.; PUIGDEVALL, V.; ROMERO, E.; SAGRADO, M.G.; IZAOLA, O.; CONDE, R. Polymorphism Trp64Arg of beta 3 adrenoreceptor gene: allelic frequencies and influence on insulin resistance in a multicenter study of Castilla-León. **Nutr Hosp**. Espanha, v.25, n.2, p.299-303, 2010.
- LUIS, D.A.; ALLER R.; CONDE, R.; IZAOLA, O.; LA FUENTE,B.; SAGRADO, M. G.; D. PRIMO, D.; MAMBRILLA, M. R. Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. **Nutrición Hospitalaria**. Espanha, v.27, n.4, p.1184-1189, 2012.
- LUSIS, A. J.; ATTIE, A.D, REUE, K. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. **Nature Reviews**. California, v.9, p. 819-830, nov. 2008.
- MADEIRA, F. B.; SILVA, A. A.; VELOSO, H.F.;2 GOLDANI, M.Z.; KAC, G.; CARDOSO, V. C.; 5, BETTIOL, H. ; BARBIERI, M.A. Normal Weight Obesity Is Associated with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Young Adults from a Middle-Income Country. **PLOS ONE**. Brazil, v.8, n.3, p. 1-9, 2013.
- MAHURKAR, S.; BHASKAR, S.; REDDY, D. N.; PRAKASH, S.; RAO, G. V.; SINGH, S. P.; THOMAS, V.; CHANDAK, G. R. TCF7L2 gene polymorphisms do not predict

- susceptibility to diabetes in tropical calcific pancreatitis but may interact with SPINK1 and CTSB mutations in predicting diabetes. **BMC Medical Genetics**. India, v. 9, n.80, p. 1-6, 2008.
- MATTHEWS D.R; HOSKER, J.P; RUDENSKI, A.S; NAYLOR, B.A; TRACHER, D.F; TURNER, R.C. Homeostasis model assement: insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, 28:412-9, 1985.
- MEI H, CHEN W, JIANG F, HE J, SRINIVASAN S, SMITH EN, SCHORK N, MURRAY S, BERENSON GS. Longitudinal replication studies of GWAS risk SNPs influencing body mass index over the course of childhood and adulthood. **Human Genetic**. Louisiana, v.7, n.2, p. 1-8, 2012.
- MENDOZA, J.M. G; LICONA, A. N.; MARTÍNEZ, F. S. E.; CARDONA, L. M.. G.; TRÉMARY, A. R; CORONA, S. J.. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. **J Hum Hypertens**. Mexico, v.19, n.5, p.341-6, 2005.
- MOEHLECKE, M.; KRAMER, C. K.; LEITÃO, C. B.; KRAHE, A. L.; BALBOSCO, I.; AZEVEDO, M. J; GROSS, J. L; CANANI, L. H. ENPP1 K121Q Polymorphism and Ischemic Heart Disease in Diabetic Patients. **Arq Bras Cardiol**. Rio Grande do Sul, v.94, n.2, p. 157-161, 2010.
- MONTEIRO, C.A. Obesidade: diagnóstico, métodos e fundamentos. In: HALPERN, A.; MATOS, A.F.G.; SUPLICY, H.L; MANCINI, M.C.; ZANELLA, M.T. **Obesidade**. São Paulo/SP, Brasil: Lemos Editorial, 1998, p. 31-54.
- MUNSHI, A.; SHARMA, V.; KAUL, S.; RAJESHWAR, K.; BABU, M., S.; SHAFI, G.; ANILA, A., N.; BALAKRISHNA, N.; ALLADI, S.; JYOTHY, A. Association of the -344C/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene variant with hypertension and stroke. **J Neurol Sci**. India, v. 34, n.8, 2010.
- MÜSSIG, K.; HENI, M.; THAMER, C.; KANTARTZIS, K.; MACHICAO, F.; STEFAN, N.; FRITSCHKE, K.; HÄRING, H. U.; STAIGER, H. The ENPP1 K121Q polymorphism determines individual susceptibility to the insulin-sensitising effect of lifestyle intervention. **Diabetologia**. Alemanha, v. 53, p.504–509, 2010.
- NAKAZONE, M. A.; PINHEIRO, A.; BRAILE, M. C. V. B.; PINHEL, M. A. S.; SOUSA, G. F.; PINHEIRO, S. J.; BRANDÃO, A. C.; TOLEDO, J. C. Y.; BRAILE, D. M.; SOUZA, D. R. S. Prevalência de SM em Indivíduos Brasileiros pelos Critérios de NCEP-ATPIII e IDF. **Rev. Assoc. Med. Bras**. São José do Rio Preto, v.53, n. 5, p.407-13, 2007.
- NCEP-ATPIII**. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**; 285: 2486–2497, 2001.
- NHLBI**: National Heart, Lung and Blood Institute - Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, 80; 2000.
- NOVAK, E.M; BYDŁOWSKI, S.P. Biologia Molecular das Dislipidemias. Variação Genética das Apolipoproteínas. **Arq Bras Cardiol**. Brasil, v. 67, n. 6, p.411-417, 1996.

- OKADA, T.; OHZEKI, T.; NAKAGAWA, Y.; SUGIHARA, S.; ARISAKA, O. Impact of leptin and leptin-receptor gene polymorphisms on serum lipids in Japanese obese children. **Acta Paediatr.** Japão, v.99, n.8, p.1213-7, 2010.
- OLIVEIRA, E. P.; SOUZA, M.L.A; LIMA, M.D.A. Prevalência de SM em uma Área Rural do Semi-árido Baiano. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** Bahia, v.50, n.3, p.456-465, jun. 2006.
- OLMI, P.C.B.; MORETTI, M. P.; MORETTI, P.; SAKAE, T. M.; ARAUJO, D. Prevalência de SM nos pacientes atendidos no ambulatório médico da UNESC. **Arquivos Catarinenses de Medicina.** Santa Catarina, v. 38, n. 2, p. 22-27, 2009.
- PAN XQ, LIU YY, WANG LF, LIU YJ, ZHANG YH, QIU CC, TONG WJ. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with essential hypertension in Mongolian nationality. **Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.** China, v.44, n.9, p.800-805, 2010.
- PASSARO, A.; NORA, E. D.; MARCELLO, C.; VECE, F. D.; MARIO LUCA MORIERI, M. L.; SANZ, J.M.; BOSI, C.; FELLIN, R.; ZULIANI, G. PPAR-gamma Pro12Ala and ACE I/D polymorphisms are associated with BMI and fat distribution, but not metabolic syndrome. **Biomed CENTRAL.** Italia, p. 1-17, 2011.
- PEETERS, A.; BECKERS, S.; VERRIJKEN, A.; MERTENS, I.; GAAL, L.V.; HUL, W.V. Possible role for ENPP1 polymorphism in obesity but not for INSIG2 and PLIN variants. **Endocr.** Belgica, v.36, p.103-109, 2009.
- PENALVA, D. F.Q. SM: diagnóstico e tratamento. **Rev Med** .São Paulo, v.87, n. 4, p.245-50, out.-dez, 2008..
- PENG, S.; ZHU, Y.; XU, F.; REN, X.; LI, X.; LAI, M. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. **BMC Medicine**, China, p. 1-15, 2011.
- PETERS, T.; AUSMEIER, K.; RUTHER, U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. **Mammalian Genome.** Alemanha, v.10, p.983–996, 1999.
- PHILLIPS, C. M.; GOUMIDIB, L.; BERTRAISC, S.; FIELD, M.R.; ROSS, M.M.; HERCBERG, S.; LAIRON, D.; PLANELL, R.; ROCHEA, H.M. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. **The Journal of Nutritional Biochemistry.** França, p.1-8, 2011.
- PORTH, C.M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia**, volume 2. 8 ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 1697 p.
- PRADO, W. L.; LOFRANO, M. C.; OYAMA, L. M.; DÂMASO, A. R. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. **Rev Bras Med Esporte**, v. 15, n.5, set/out, p.378-83, 2009.
- PRAKASH, J.; SRIVASTAVA, N.; AWASTHI, S.; AGARWAL, C.G.; NATU, S.N.; RAJPAL, N.; MITTAL, B. Association of FTO rs17817449 SNP with obesity and associated physiological parameters in a north Indian population. **Annals of Human Biology.** India, v. 38, n.6, p.760–763, nov.– dec., 2011.
- RAMOS, R. B.; CASANOVA, G. K.; MATURANA, M. A.; SPRITZER, P.M. Variations in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene are related to glucose levels and higher lipid accumulation product in postmenopausal women from southern Brazil.

- American Society for Reproductive Medicine**, Brasil, v.96, n.4, p.974-979, oct. 2011.
- RAMOS, R.B.; CASANOVA, G.K.; SPRITZER, P.M. Fat mass and obesity-associated gene polymorphisms do not affect metabolic response to hormone therapy in healthy postmenopausal women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**. Brasil, v.165, p.302–306, 2012.
- RAMOS, V.A; RODRIGUES, L. B.; RESENDE, B.A.; FRIEDMAN, E.; VERSIANI, L.C.; DEBORA M MIRANDA, D.M.; SARQUIS, M.; MARCO, L. The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. **BMC Medical Genetics**. Brasil, v.13, n.101, p.1-9, 2012.
- RASOULI, N.; KERN, P. A. Adipocytokines and the Metabolic Complications of Obesity. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n.11, p. S64–S73, nov. 2008.
- REINEHR, T.; KLEBER, M.; SOUSA, G.; ANDLER, W. Leptin concentrations are a predictor of overweight reduction in a lifestyle intervention. **International Journal of Pediatric Obesity**, Germany, v. 4, p. 215-223, 2009.
- RIESTRA, P.; ANGUITA, A.G.; VITURRO, E.; SCHOPPEN,S.; OYA, M.; GARCES, C. Influence of the leptin G-2548A polymorphism on leptin levels and anthropometric measurements in healthy Spanish adolescents. **Annals of Human Genetics**. Espanha, v. 74, p. 335–339, 2010.
- RODRIGUEZ, S.; GAUNT, T. R.; DAY, T.N.M. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. **American Journal of Epidemiology**. Bristol, v.1, p 1-10, 2008.
- ROSMOND, R. Association studies of genetic polymorphisms in central obesity: a critical review. **Int J Obes Relat Metab Disord**, v.27, n.10, p. 1141-51, 2003.
- RZEHAKA, P.; LIN, Y; ZHANG, Y.; YANG, J.; ZHANG, Y. LIU, H.; ZHANG, B. Associations between BMI and the FTO Gene Are Age Dependent: Results from the GINI and LISA Birth Cohort Studies up to Age 6 Years. **Obes. Facts**. Alemanha, v.3, n.3, p.173-180, 2010.
- SÁ, N. B.N; MOURA, E. C. Fatores associados à carga de doenças da SM entre adultos brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, n. 26, v. 9, p.1853-1862, set, 2010.
- SALAROLI, L. B.; BARBOSA, G.C.; MILL, J. G.; MOLINA, M.C.B. Prevalência de SM em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab**. Vitoria, n. 51, v.7, p 1143-1152, 2007
- SASAKI, M.; YAMADA, K.; NAMBA, H.; YOSHINAGA , M; DU , D.; UEHARA, Y. Angiotensinogen gene polymorphisms and food-intake behavior in young, normal female subjects in Japan. **Nutrition**. Japão, v. 29, p. 60–65, 2013.
- SCHMOLLER, A.; HASS T.; STRUGOVSHCHIKOVA O.; MELCHERT U.H.; SCHOLAND-ENGLER H.G.; PETERS A.; SCHWEIGER U.; HOHAGEN F.; OLTMANNNS K.M. Evidence for a relationship between body mass and energy metabolism in the human brain. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, Germany, v. 30, p. 1403–1410, mar. / abr., 2010.
- SENTINELLI, F.; INCANI,M.; COCCIA, F.; CAPOCCIA, D.; CAMBULI, V. M.; ROMEO, S.; COSSU, E.; CAVALLO, M.G.; LEONETTI, F.; BARONI, M.G. Association of FTO Polymorphisms with Early Age of Obesity in Obese Italian Subjects. **Experimental Diabetes Research**. Italia, 7 p., 2012.

- SIEDEL, J.; HAGELE, E.O.; ZIEGENHORN, J.; WAHLEFELD, A.W. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. **Clin. Chem.**, v.29, n.6, p.1075-1080, 1983.
- SOUSA, A. G. P; MARQUEZINE, G. F.; LEMOS, P. A.; MARTINEZ, E.; LOPES, N.; HUEB, W. A.; KRIEGER, J. E.; PEREIRA, A. C. TCF7L2 Polymorphism rs7903146 Is Associated with Coronary Artery Disease Severity and Mortality. **PLOS ONE**. São Paulo, v.4, p. 1-7, nov., 2009.
- SOUZA, M.; SILVA, C.B; MOREIRA, A. L. O papel da leptina na regulação da homeostasia energética. **Acta Med Port**. Portugal; v. 22, n.3 p. 291-298, 2009
- SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M. C. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Brasil, v. 88, p. 1- 18, abr., 2007.
- SZIGETHYA, E.; SZÉLESC, G.; HORVÁTH, A.; HIDVÉGI, T.; JERMENDY, G.; PARAGH, G.; BLASKÓ, G.; ÁDÁNYA, R.; VOKÓC, Z. Epidemiology of the metabolic syndrome in Hungary. **Elsevier**, Hungria, p. 1-8, 2012.
- TAKEUCHI, S.; KATO, T.; YAMAUCHI, T.; KURODA, Y. ADRB3 Polymorphism Associated with BMI Gain in Japanese Men. **Experimental Diabetes Research**. Japão, p.1-5, 2012.
- TALKE, H.; SCHUBERT, G.E. Enzymatic urea determination in the blood and serum in the warburg optical test. **Klin. Wochenschr.**, v.43; p.174-175, 1965.
- TAMBASCIA, M. A. O complexo insulina / glucagon / incretinas e seu papel no controle glicêmico. **Revista Brasileira de Medicina**. (Sociedade brasileira de diabetes). Brasil, n.3, p. 1-20, 2007
- TANAKA, M; YOSHIDA, T.; BIN, W.; FUKUO, K.; KAZUMI, T.; FTO Abdominal adiposity, Fasting hyperglycemia associated with elevated HbA1c in Japanese middle-aged woman. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, Japão, v.19, p. 633-642, 2012.
- TAVARES, V.; et al. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene and insulin sensitivity in Brazilian patients with type-2 diabetes mellitus. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, São Paulo, v. 7, p.605–611, 2005.
- TAVARES, V; HIRATA R.D; RODRIGUES A.C; MONTE O; SALLES J.E; SCALLISSI N; SPERANZA A.C; GOMES S; HIRATA M.H. Effect of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma C161T polymorphism on lipid profile in Brazilian patients with Type 2 diabetes mellitus. **J Endocrinol Invest**. Brasil, v.28, p.129-136, fev., 2005.
- TONG, Y.; LIN, Y.; ZHANG, Y.; YANG, J.; ZHANG, Y.; LIU, H.; ZHANG, B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. **BMC Medical Genetics**. China, v.10, n.15, p. 1-25, fev., 2009.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**. Liverpool, v. 92, p. 347–355, 2004.
- TRINDER, P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. **Ann. Clin. Biochem.**, v.6, p.24-28, 1969.

- TSUKADA K.; ISHIMITSU T. ; TERANISHI M.; SAITOH M.; YOSHII M.; INADA H.; OHTA S.; AKASHI M.; MINAMI J.; ONO H.; OHRUI M.; MATSUOKA H. Positive association of CYP11B2 gene polymorphism with genetic predisposition to essential hypertension. **Nature Publishing Group**. Japão, v. 16, n. 11, p. 789-793, 2002.
- VASILOPOULOS, Y.; SARAFIDOU, T.; BAGIATIS, V.; SKRIAPA, L.; GOUTZELAS, Y.; PERVANIDOU, P.; LAZOPOULOU, N.; CHROUSOS G.P.; MAMURIS, Z. Association Between Polymorphisms in MTHFR and APOA5 and Metabolic Syndrome in the Greek Population. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**. Grecia, v. 15, n.9, 2011.
- VUGT, D. A. V. Brain imaging studies of appetite in the context of obesity and the menstrual cycle. **Human Reproduction Update**, Canada, v.16, n.3, p. 276–292, 2010.
- WAN, J.; XIONG, S.; CHAO, S.; XIAO, J.; MA, Y.; WANG, J.; ROY, S. PPAR γ gene C161T substitution alters lipid profile in Chinese patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. **Cardiovascular Diabetology**. China, v. 9, n.13, p. 1-7, 2010.
- WANG H.; DONG S.; XU H.; QIAN J.; YANG J. Genetic variants associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. **Mol Biol Rep**. China, v. 39, n.5, p. 5691–5698, 2012.
- WANG T.; HUANG Y.; XIAO X.; WANG D.; DIAO C.; ZHANG F.; XU L.; ZHANG Y.; LI W.; ZHANG Y.; SUN X.; ZHANG Q. The association between common genetic variations in the FTO gene and metabolic syndrome in Han Chinese. **Chin Med J**. China, v. 123, p. 1852-1858, 2010.
- WANTERS, M.; MENTEUS, I. ; RANKINEN, T. ; CHAGNON, M. ; BOUCHARD, C.; VAN GAAL, L. Leptin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Insulin in Obese Women with Impaired Glucose Tolerance. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.7, p.4434-4439, 2001.
- WEBSTER, R. J.; WARRINGTON, N. M.; BEILBY, J. P.; FRAYLING, M. T., PALMER, L. J. The longitudinal association of common susceptibility variants for type 2 diabetes and obesity with fasting glucose level and BMI. **BMC Medical Genetics**. Australia, v.11, n. 140, p. 2-10, 2010.
- WHO: World Health Organization – Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Technical reports series: 894. **World Health Organization**, Singapore, 2000.
- WITHERSPOON, L.R.; el SHAMI, A.S.; SHULER, S.E.; NEELY, H.; SONNEMAKER, R.; GILBERT, S.S.; ALYEA, K. Chemically blocked analog assays for free thyronines: I: The effect of chemical blockers on T4 analog and T4 binding by albumin and by thyroxin-binding globulin. **Clin. Chem.**, v.34, n.1, p.9-16, 1988a.
- WOZNIAK, S. E.; GEE, L. L.; WACHTEL, M. S.; FREZZA, E. E. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. **Dig Dis Sci**. USA, v. 54, p.1847–1856, 2009.
- XU, C.; BAI, R.; ZHANG, D.; LI, Z.; ZHU, H.; LAI, M.; ZHU, Y. Effects of APOA5 21131T.C (rs662799) on Fasting Plasma Lipids and Risk of Metabolic Syndrome: Evidence from a Case-Control Study in China and a Meta-Analysis. **PLoS ONE**. China, v.8, n.2, 2013.
- YAMAKITA, M.; ANDO, D.; TANG, S.; YAMAGATA, Z. The Trp64Arg Polymorphism of the β 3-adrenergic Receptor Gene is Associated with Weight Changes in obese

Japanese Men: A 4-year Follow-up Study. **J Physiol Anthropol**, Japão, n.29, p.133–139, 2010.

ZHAO, T.; ZHAO, J. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T>C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects. **BMC Medical Genetics**. China, v.11, n.120, p. 1-12, 2010.

8. ANEXOS

8.1 Anexo 1

Nome: _____		Paciente n.º _____
Data do convite: ____/____/____		Registro n.º _____
Data de nascimento: ____/____/____		
Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino	Menopausa: ☐ Pré ☐ Pós	
Etnia: ☐ Branca ☐ Parda ☐ Negra ☐ Amarela		
Hábito de fumar: ☐ Nunca fumou ☐ Parou de fumar ☐ Há quanto tempo? _____		
☐ Fuma n.º de cigarros/dia _____		
Consome bebida alcoólica? ☐ Sim ☐ Não		
☐ Até 7 doses/sem. ☐ Mais de 7 doses/sem.		
Possui algum tipo de doença? ☐ Sim ☐ Não Qual(is)? _____		
☐ Diabetes Mellitus		
Já teve infarto? ☐ Sim ☐ Não Há quanto tempo? _____		
É hipertenso? ☐ Sim ☐ Não		
Medida de Pressão arterial: _____ (mmHg)		
É obeso? ☐ Sim ☐ Não		
Peso (Kg) _____ Altura (cm) _____ IMC: _____		
Toma medicamentos? ☐ Sim ☐ Não		
Qual(is)? Em que dosagem? _____		
Quanto tempo está tomando? _____		
Usa medicamento: fitoterápico ☐ homeopático ☐		
Profissão: _____ Há exigência de esforço físico? ☐ Sim ☐ Não		
Pratica exercício físico? ☐ Sim ☐ Não		
Parentes obesos?		
Doenças relacionadas com obesidade secundária:		
HISTORICO FAMILIAR		
Possui algum parente (pai, mãe ou irmão) com:		
☐ Diabete Mellitus ☐ Obesidade ☐ Hipertensão		
☐ Doenças cardiovascular Quem? _____		
☐ Hipercolesterolemia Quem? _____		
☐ Não tem ☐ Não sabe		
DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS		
Data:	Data:	Data:
GLI APOA	Peso:	Pressão arterial diastólica:
CT APOB	Altura:	Pressão arterial sistólica:
TG CK	IMC:	
HDL-C	Cintura:	
LDL-C	Quadril	
VLDL-C	Bioimpedância	

CT: colesterol total/ GLI: glicemia/ TG: triglicédeos

8.2 Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: Estudo de relação entre polimorfismos dos genes *TCF7L2*, *ENPP1*, *APOA5*, *ADRB3* e *FTO* e a síndrome metabólica em população brasileira

Dados de identificação do voluntário da pesquisa

Nome do voluntário: _____

Documento de identidade Nº: _____ Sexo: M ☐ F ☐

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ no. ____ apto: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

CEP: _____ Telefone: _____

Prezado Paciente,

Meu nome é Rosario D.C. Hirata, sou professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF/USP) e estou convidando você para participar do projeto de pesquisa que estou desenvolvendo com a equipe de médicos da Divisão de Clínica Médica que estão fazendo seu atendimento no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU/USP). A pesquisa está sendo realizada em colaboração com pesquisadores da Divisão de Enfermagem, da Divisão de Nutrição e do Serviço de Laboratório Clínico HU/USP e da FCF/USP.

Nesta pesquisa, vamos medir lipídeos (gordura), glicose, hormônios e outros parâmetros no sangue. Também vamos medir a sua altura e peso, além da sua composição corporal (gordura corporal), antes e depois que você fizer uma dieta para ajudar na perda de peso. Faremos também testes genéticos (DNA), para estudar a relação das características genéticas da síndrome metabólica.

Se aceitar participar desta pesquisa, vamos colher uma amostra de sangue (10 mL) em jejum para os exames de lipídeos (triglicerídeos e colesterol e suas frações); apolipoproteínas AI e B (proteínas relacionadas com os lipídeos); glicose, hemoglobina glicada e insulina (para avaliar a diabetes); leptina e o receptor solúvel de leptina, adiponectina (para avaliar a relação com a diabetes). Também será coletada amostra de sangue (20 mL) para análise de DNA. Na amostra de DNA, serão estudados polimorfismos (alterações no DNA) de vários genes (informações do DNA) que podem estar relacionados com obesidade, diabetes, hipertensão e colesterol. Suas amostras de DNA serão guardadas no Laboratório de Biologia Molecular Aplicada ao Diagnóstico (LBMAD) da FCF/USP, sob minha responsabilidade, e poderão ser utilizadas para pesquisas futuras relacionadas com obesidade e diabetes. Se isso ocorrer, você será consultado a respeito. O risco a sua saúde será mínimo e não depende da coleta de sangue que poderá formar uma mancha roxa (hematoma) no local da picada da agulha.

Além de você, outros duzentos e noventa e nove pacientes também participarão da pesquisa. Precisarei, ainda, que você responda algumas perguntas sobre sua condição médica,

doenças existentes nos seus familiares, medicamentos que está tomando e outras informações relacionadas com o estudo. Também precisaremos informação sobre a sua alimentação diária que será relacionada com os outros parâmetros que estamos estudando.

Os dados e os resultados obtidos durante a pesquisa serão confidenciais e somente serão revelados a terceiros se você autorizar previamente. Sua identidade será mantida em segredo, quando os resultados deste estudo forem publicados em artigos de revistas científicas ou forem apresentados em temas de aulas e debates.

Você e seu médico terão acesso aos resultados dos exames de laboratório necessários, sem qualquer custo. Caso você se interesse, também terá acesso aos resultados dos testes genéticos no final da pesquisa que vai durar três anos. Suas informações serão mantidas em sigilo e somente serão disponibilizadas com seu consentimento.

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode desistir de participar da pesquisa a qualquer momento do estudo, sem penalidade ou perda dos benefícios a que você tem direito e seu tratamento médico no HU/USP não será afetado. Caso você desista de participar da pesquisa, poderá solicitar a retirada de seus dados genéticos do banco de dados do LBMAD da FCF/USP, onde serão guardados.

Por quaisquer motivos adequados, independentes de seu consentimento, os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no estudo. O motivo lhe será explicado e poderá ser devido ao fato de você não ter cumprido as orientações dadas ou pelo cancelamento da pesquisa por falta de recurso financeiro, por falta de voluntários para a pesquisa ou por outro tipo de problema. A pesquisa também será encerrada se houver algum risco adicional para você que não foi previsto.

Caso tenha alguma dúvida em relação a esta pesquisa, você poderá entrar em contato comigo ou com a pesquisadora Tamiris Moraes e Raquel de Oliveira nos telefones 3091-3660 e 3091-3634. Também poderá contatar o Dr. Egidio L. Dorea da Divisão de Clínica Médica do HU/USP (tel.: 3039-9433 e 3039-9275), ou o Comitê de Ética do HU/USP (Av. Prof. Lineu Prestes, 2565, Cidade Universitária, CEP: 05508-900, São Paulo, SP - Telefones: 3039-9457 ou 3039-9479 - E-mail: cep@hu.usp.br) a qualquer hora do dia.

Eu, _____ declaro que, após bem esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, aceito, voluntariamente, em participar desta Pesquisa.

São Paulo, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do voluntário da pesquisa

Assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

Assinatura da Testemunha

9.3 Anexo 3

São Paulo, 16 de maio de 2008.

(Assinatura), S/ass.

Profa. Dra. Rosario Domínguez Crespo Hirata
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** "Interação entre polimorfismos de genes envolvidos na homeostase energética e na sensibilidade à insulina e a resposta a uma intervenção dietética para redução do peso corporal em indivíduos obesos". – **Co-autor(es)**: Prof. Dr. Mario Hirovukó Hirata, Raquel de Oliveira, Dra. Marcia Martins Siveira Bernik, Dr. Egídio Lima Dória, Tânia Regina Sancinetti, Evelyn Aguchiku, Dra. Ivaniie Marina Moretti Rebecchi, Cristiane Mika Fujii, Dra. Mônica Inez Elias Jorge - **Registro CEP-HU/USP**: 812/08 – **Área Temática Especial**: Grupo II – Genética Humana

Prezada(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 16 de maio de 2008, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, o seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que a **Folha de Rosto** para pesquisa envolvendo seres humanos (**FR-187407**) e **parecer consubstanciado referente ao projeto** serão encaminhados à **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Ministério da Saúde (CONEP/MS)**, para acompanhamento do Estudo.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96, Item IX.2.c. O primeiro relatório está previsto para **16 de novembro de 2008**.

Atenciosamente,

Dr. Maurício Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA USP
Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-900 – São Paulo – SP
Tele: (011) 3091-0457 ou 9479 Fax: (11) 3091-0452 E-mail: cep@hul.usp.br

9.4 Anexo 4

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Ofício CEP nº 47/2008

São Paulo, 27 de maio de 2007.

Ilmo(a). Sr(a).
Profª. Dra. Rosário Domingues Crespo Hirata
FBC

Prezado(a) Senhor(a).

O Comitê de Ética em Pesquisa da FCF/USP, em reunião realizada em 26 de maio de 2008, **APROVOU** o projeto "Interação entre polimorfismos de genes envolvidos na homeostase energética e na sensibilidade à insulina e a resposta a uma intervenção dietética para redução do peso corporal em indivíduos obesos." (Protocolo CEP nº 471) apresentado por Vossa Senhoria, devendo apenas ser corrigido no 1º parágrafo do verso do TCLE: "...Pode ocorrer um desconforto..."

Aguardamos pronunciamento de Vossa Senhoria no prazo de 60 dias, conforme determina a Resolução CNS/196/96.

Lembramos que após a execução de 50% do cronograma do projeto, deverá ser apresentado um relatório parcial, de acordo com o Artigo 18 – item C, da Portaria FCF-111/97.

Atenciosamente,

Profª. Dra. Elvira Maria Guerra Shinohara
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
FCF/USP