**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

# 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

Raquel de Oliveira

Dissertação para obtenção do grau de DOUTOR

Orientador:
Profa. Tit. Rosario Dominguez Crespo Hirata

São Paulo

2011

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Farmácia
Área de Análises Clínicas

# 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

Raquel de Oliveira

Dissertação para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:
Profa. Tit. Rosario Dominguez Crespo Hirata

São Paulo

2011

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

Oliveira, Raquel de
O48i 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 / Raquel de Oliveira. -- São Paulo, 2011.
150p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.
Orientador: Hirata, Rosario Dominguez Crespo

1. Obesidade : Fisiologia : Doenças metabólicas 2. Biologia molecular 3. Homeostase : Fisiologia humana 4. Dieta : Nutrição experimental I. T. II. Hirata, Rosario Dominguez Crespo, orientador.

616.398 CDD

Raquel de Oliveira

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

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Rosario Dominguez Crespo Hirata
---
orientador/presidente

Marcelo Ferraz Sampaio
---
1º. examinador

Luciano Ricardo Giacaglia
---
2º. examinador

Márcia Martins Silveira Bernik
---
3º. examinador

Elvira Maria Guerra Shinohara
---
4º. examinador

São Paulo, 01 de dezembro de 2011.

## Dedicatória

**Dedico este trabalho aos meus pais:**

**José Roberto e Maria das Dores**

**AGRADECIMENTOS**

**A minha orientadora, professora Tit Rosario Dominguez Crespo Hirata, pela sua dedicação imensurável, por seus ensinamentos, por suas colocações, por ser um exemplo de profissional e, o mais importante, pelo seu amor à ciência que contagia todos nós. Obrigada por tudo que me ensinou e por esses anos de convivência e aprendizado diário.**

**Ao professor Tit Mario Hiroyuki Hirata, por ter me recebido em seu laboratório, pelas conversas, conselhos e contribuições ao longo desses anos. Muito obrigada.**

**À professora Monica Inez Jorge Elias, pela sua colaboração neste trabalho. Aprendi muito com você e acredite que vou levar comigo tudo aquilo que ensinou sobre está área tão encantadora que é a Nutrição.**

**As nutricionistas: Adriana Yuki Sakurai, Marina Célia Tomazela, Luana Rieffe Maron, Daniela do Santo Lima, Laudicéia Soares Urabano, Elaine Cristina dos Santos, Roberta dos Santos Oliveira e Fernanda Agapito pela dedicação e colaboração neste trabalho.**

**À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, em nome de seu diretor, Professor. Tit Jorge Mancini Filho, por abrir as portas desta instituição.**

**Ao Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, aos seus professores, funcionários em nome de seu chefe, Professora. Tit Marina Baquerizo Martinez.**

**À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, pela bolsa concedida.**

**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 á 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 triagem e a coleta das amostras.**

**A Cristina Moreno Farjado, pela sua ajuda sempre que precisei, por te me recebido e acolhido no laboratório, pelos seus conselhos e por ajudar na minha formação. Muito obrigada.**

**A minha grande amiga, Silvia Tchernin Himelfarb, lembro-me como se fosse hoje, do dia em que você chegou ao laboratório e como nossa afinidade foi imediata. Obrigada por compartilhar comigo esses longos anos que passamos juntas. Espero que a nossa amizade vá além do laboratório, que possamos vislumbrar outros sonhos e que a nossa amizade perdure ao longo dos anos. Muito obrigada por tudo.**

**A minha grande amiga, Fabiana Dalla Vecchia Genvigir, por compartilhar comigo cada etapa desta nossa longa caminhada, dividir comigo derrotas e vitórias e por me ajudar a me tornar uma profissional melhor. Espero que possamos estar juntas nas próximas etapas de nossas vidas.**

**A Patricia de Cássia Salgado, por dividir comigo o apartamento e por, muitas vezes, me ajudar nesta caminhada. Obrigada por tudo.**

**As minhas colaboradoras e amigas: Tamiris Invencione Moraes e Rebecca Kristina Kiyowaka, sem a participação de vocês este trabalho não estaria**

**pronto. Agradeço sinceramente por toda ajuda dedicação, companheirismo e por tudo que me ensinaram. Saibam que estarei torcendo por vocês e, sempre contem com meu apoio. Muito obrigada por tudo.**

**Aos meus queridos amigos do Laboratório de Biologia Molecular, foram sete anos de convivência diária, nos quais compartilhamos alegrias, tristezas, medo, aflições, agradeço por me ajudarem nesta minha caminhada. Levarei vocês sempre comigo, os de ontem e hoje. Muito obrigada por cada contribuição na concretização deste trabalho.**

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

## Agradecimentos Pessoais

**A Deus, porque sem ele em nossas vidas nada disso seria possível e permitido. Obrigada por todos os dias de minha vida e por ser a luz que ilumina meus caminhos e meus passos, hoje e sempre.**

**Aos meus verdadeiros Mestres, meus pais; José Roberto e Maria das Dores, pois foram eles que me receberam , acolheram e permitiram viver esta aventura que é estar viva. Obrigada por me ensinarem o que é ser uma pessoa de bem, de caráter e de bons princípios. Obrigada por dedicarem suas vidas a nós, por muitas vezes abrirem mão de seus sonhos só para que eu pudesse realizar os meus. Vocês são meus exemplos de vida, minha fortaleza, meu porto seguro. Sei que sempre poderei contar com vocês, que estaremos juntos a cada vitória e derrota. Daremos muitas risadas como também vamos chorar muitas vezes ainda. Sei que sempre posso voltar para casa e que serei recebida com todo amor, carinho, que seus braços sempre estarão abertos para me receber não importa onde estiver. Amos vocês e não tenho palavras para agradecer por tudo.**

**As minhas melhores amigas e irmãs; Ana Paula e Nathália, por serem minhas companheiras, conselheiras, sempre dispostas a me ajudar, muitas vezes fazendo as cobranças necessárias, chamando minha atenção, Vocês são meus presentes preciosos de Deus, sem vocês, minha vida não teria nenhum sentido e graça. Obrigada por permitir a minha presença em suas vidas, isso não tem preço. Amo vocês, muito obrigada por tudo.**

**A minha avó, Maria, pois sem ela nada disso seria possível. A senhora sabe como lhe sou grata. Obrigada por entrar em vida e participar de cada momento dela, por caminhar comigo e, sempre que precisei, ter estendido a sua mão**

**para me ajudar a seguir em frente, por seu colo e suas palavras de conforto. Amo a senhora, não se esqueça disso jamais.**

**As minhas tias; Elza e Maria Aparecida, não tenho palavras para agradecer tudo que fizeram e fazem por mim, pela presença constante em minha vida ao longo desses 21 anos, por me ensinarem a ser uma pessoa melhor, por iluminarem minha vida. Pelas palavras de conforto, pelas broncas, quando precisei, pelas lágrimas que derramamos juntas, pelas vitórias e derrotas que compartilhamos. Amos vocês.**

**RESUMO**

OLIVEIRA, Raquel. **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. 2011** 141f. Dissertação (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

Neste estudo, foram incluídos 201 indivíduos com idade de 30 a 80 anos, sendo 100 obesos (IMC> 30 kg/m$^2$) e 101 indivíduos do grupo controle. Os obesos participaram do programa de orientação nutricional para redução do peso corporal. As medidas antropométricas, avaliação da composição corporal e o perfil metabólico foram avaliados no grupo total. Os polimorfismos genéticos foram analisados pela técnica de PCR em tempo real e apenas o polimorfismo do gene *IL 6* por PCR convencional. A avaliação de consumo alimentar foi realizada em apenas 73 indivíduos obesos que completaram o programa de orientação nutricional. Não encontramos associação entre os polimorfismos estudados e a obesidade em nosso estudo. No polimorfismo *LEP* -2548G>A, os indivíduos do grupo controle apresentaram concentração elevada de VLDL-c e triglicérides. Para o polimorfismo *LEP* 19A>G, os indivíduos obesos apresentaram concentração elevada de VLDL-c, insulina, HDL-c e valores aumentados de Homaβ e o grupo controle apresentou a concentração elevada de hemoglobina glicada. Para o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G), os obesos apresentaram valores aumentados de CA e RCQ e concentração elevada de ApoB e HDL-c, enquanto que os indivíduos do grupo controle apresentaram os valores aumentados de IMC, CA e teor de gordura e usPCR. Para o polimorfismo Gln223Arg (c.668A>G), os obesos apresentaram valores aumentados de teor de gordura e a concentração elevada de hemoglobina glicada e usPCR . Os indivíduos obesos, para o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G, apresentaram as concentrações elevadas de colesterol total e LDL-c ao passo que no grupo controle as concentrações elevadas de glicose e triglicérides. Para o polimorfismo 276G>T, os obesos apresentaram valores aumentados de IMC, CA, RCQ e teor de gordura e concentração elevada de IL-6. Os mesmos indivíduos apresentaram também o valor de IMC aumentado e a concentração de usPCR elevada para o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34G>C). Já para o polimorfismo 161C>T os indivíduos obesos demosntraram a concentração elevada de HDL-c

enquanto o grupo controle apresentou a concentração elevada de insulina e IL-1β . Os indivíduos obesos para o polimorfismo *IL-6* -174 G>C, apresentaram os valores de CA aumentados e a concentração elevada de PAI-1 já para os indivíduos do grupo controle a concentração elevada de ApoA, IL1β e usPCR. No programa intervencional, foi possível observarmos uma adequação em relação ao consumo recomendado de carboidrato e lipídios, excedendo apenas proteínas. O consumo de carboidratos foi maior nos grupos com graus II e III de obesidade. Após a intervenção nutricional, observamos mudanças no hábito alimentar dos envolvidos devido à diminuição da ingestão calórica e á redução do perfil lipídico, inflamatório, nos polimorfismos *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ*, *PPARG* e *IL6*. Os indivíduos obesos portadores dos haplótipos TG+GG/GG, para os polimorfismos do gene *ADIPOQ,* apresentaram valor aumentado de CA, RCQ e concentração elevada de glicose. Os portadores do haplótipo TG+GG/GT+TT demonstraram hemoglobina glicada e ApoB. Os indivíduos obesos portadores dos haplótipos AG+GG/GG, para os polimorfismos do gene *LEPR*, apresentaram valores aumentados de CA, RCQ e teor de gordura, já portadores do haplótipo AG+GG/AG+GG demonstraram concentração elevada de leptina, adiponectina, glicose, usPCR e HDL-c.

Palavras-chave: Obesidade, homeostase energética, polimorfismos genéticos. haplótipos, intervenção nutricional, ingestão calórica.

**ABSTRACT**

OLIVEIRA, Raquel. **Interaction between polymorphisms of genes involved in energy homeostasis andinsulin sensitivity and response to a dietary intervention for weight reduction in obese individuals.** 2011. 141f. Thesis (PhD. Degree). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

This study included 201 individuals aged 30 to 80 years, and 100 obese (BMI> 30 kg/m2) and 101 control subjects. The obese participated in the program of nutritional guidelines for weight reduction. Anthropometric measurements, assessment of body composition and metabolic profile were evaluated in the total group. The genetic polymorphisms were analyzed by PCR in real time and only the IL 6 gene polymorphism by conventional PCR. The assessment of food intake was performed in only 73 obese subjects who completed the program of nutrition education. We found no association between the studied polymorphisms and obesity in our study. Polymorphism in the *LEP*-2548G> A, the control subjects showed high concentration of VLDL-C and triglycerides. For *LEP* polymorphism 19A> G, obese individuals showed high concentration of VLDL-C, insulin, HDL-C and increased values of Homaβ and the control group had a high concentration of glycated hemoglobin. To *LEPR* polymorphism Lys109Arg (c.326A> G), obese patients presented increased values of WC and WHR and high concentration of ApoB and HDL-c, while those in the control group showed increased values of BMI, WC and content values of fat and high concentration of usPCR. To polymorphism Gln223Arg (c.668A> G), obese patients presented increased values of fat content and high concentration of glycated hemoglobin and usPCR. Obese people, for the *ADIPOQ* polymorphism 45T> G, showed elevated concentrations of total cholesterol and LDL-C while in the control group the concentrations of glucose and triglycerides. For the polymorphism 276G> T, the obese had increased values of BMI, WC, WHR and fat content and high concentration of IL-6. The same individuals also had increased the value of BMI and the concentration of high usPCR for the *PPARg* polymorphism Pro12Ala (34G> C).As for the polymorphism 161 C> T obese individuals demonstrated the high concentration of HDL-C while the control group had a high concentration of insulin and IL-1β. Obese individuals for polymorphism *IL-6* -174 G> C showed increased values of WC and the high concentration of PAI-1 as for individuals in the control group, the high concentration of ApoA, and IL1β usPCR. In

the interventional program was able to observe a suitability in relation to recommended intake of carbohydrates and lipids, exceeding only protein. The carbohydrate intake was higher in groups II and III degree of obesity. After nutritional intervention, we observed changes in dietary habits of those involved due to decreased caloric intake and reducing the lipid profile, inflammatory, polymorphisms in the *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ*, *PPARg* and *IL6*. Obese individuals carring the haplotype TG+GG/GG, for the polymorphisms *ADIPOQ* gene showed increased values of WC, WHR end elevated glucose. Carries of haplotype TG+GG/GT showed glycate hemoglobin and ApoB. Obese individuals carrying the haplotype GG + AG / GG for the *LEPR* gene polymorphisms showed increased values of WC, WHR and fat, as carriers of the haplotype AG+GG/AG+GG showed high concentration of leptin, glucose, HDL-c and us PCR.

Keywords: Obesity, energy homeostasis, genetic polymorphisms, haplotypes, nutricional intervention, caloric intake.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1-** Leptina : hormônio que sinaliza e mantêm o controle homeostático e a quantidade de tecido adiposo.....23

**Figura 2-** Gel de agarose 1,5%, corado com brometo de etídeo, dos produtos de restrição do polimorfismo *IL-6* -174G>C.....44

**Figura 3-** Desenhos da análise dos polimorfismos pelo programa Haploview, blocos haplótipicos.**A-** polimorfismos do gene *LEP*, **B-** polimorfismos do gene *LEPR*, **C-** polimrofismos do gene *ADIPOQ* e **D-** polimorfismos do gene *PPARG*.....107

**Figura 4-** Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos 45T>G e 276G>T em indivíduos obesos.....111

**Figura 5-** Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos 45T>G e 276G>T em indivíduos do grupo controle.....112

**Figura 6-** Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos do *LEPR*: Lys109Arg e Gln223Arg em indivíduos obesos.....113

**Figura 7-** Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos do *LEPR*: Lys109Arg e Gln223Arg em indivíduos do grupo controle.....114

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Iniciadores utilizados nos ensaios de polimorfismos genéticos...42

Tabela 2- Identificação dos polimorfismos estudados.....46

Tabela 3- Dados biodemográficos e determinações bioquímicas do grupo de estudo.....49

Tabela 4- Freqüências dos polimorfismos *LEP* e *LEPR* em obesos e grupo controle.....51

Tabela 5- Freqüências dos polimorfismos *ADIPOQ*, *PPARG* e *IL6* em obesos e grupo controle.....52

Tabela 6- Avaliação de consumo global de calorias e macronutrientes, em obesos, antes e após a intervenção dietética.....53

Tabela 7- Proporção recomendada e proporção média de macronutrientes da dieta do grupo obeso.....53

Tabela 8- Relação entre o grau de obesidade, valor energético total (VET) e proporção de macronutrientes.....54

Tabela 9- Avaliação do índice de massa corporal, em obesos, antes e após a intervenção dietética.....55

Tabela 10- Avaliação do consumo de calorias, carboidratos, proteínas e gordura, em obesos, antes e após a intervenção dietética em relação á perda de peso.....56

Tabela 11- Relação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....58

Tabela 12- Relação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....59

Tabela 13- Relação entre polimorfismo *LEP* 19A>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....60

Tabela 14- Relação entre o polimorfismo *LEP* 19A>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....61

Tabela 15- Relação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg(c.326A>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....63

Tabela 16- Relação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....64
Tabela 17- Relação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg(c.668A>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....65
Tabela 18- Relação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg (c.668A>G)e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....66
Tabela 19- Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....67
Tabela 20- Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....68
Tabela 21- Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....70
Tabela 22- Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....71
Tabela 23- Relação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....72
Tabela 24- Relação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....73
Tabela 25- Relação entre o polimorfismo *PPARG* 161C>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....74
Tabela 26- Relação entre o polimorfismo *PPARG* 161C>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....75
Tabela 27- Relação entre o polimorfismo *IL6* -174G>C e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos.....76
Tabela 28- Relação entre o polimorfismo *IL6* -174G>C e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle.....77
Tabela 29- Interação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....80
Tabela 30- Interação entre o polimorfismo *LEP* 19 A>G e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....82
Tabela 31- Interação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G) e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....85

Tabela 32- Interação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg (c.668A>G)e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....88
Tabela 33- Interação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....92
Tabela 34- Interação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....95
Tabela 35- Interação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....98
Tabela 36- Interação entre o polimorfismo *PPARG* 161C >T e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....101
Tabela 37- Interação entre o polimorfismo *IL-6* -174G>C e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos.....104
Tabela 38- Blocos haplotípicos dos genes: *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ* e *PPARG* e os valores do desequilíbrio de ligação entre obesos e grupo controle.....109
Tabela 39- Blocos haplotípicos dos genes: *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ* e *PPARG* e a freqüência de associação entre obesos e grupo controle.....110

## LISTA DAS PRINCIPAIS ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| AgPR | Proteína Agouti |
| Acrp 30 | *Adipocyte complement related protein* |
| ADIPOR1 | Receptor de adiponectina 1 |
| ALT | Alanina aminotransferase |
| ApoAI | Apolipoproteína AI |
| ApoB | Apolipoproteína B |
| ARC | Núcleo Arqueado |
| CART | Transcrito regulador de cocaína e anfetamina |
| C/EBP | Região de ligação á proteína |
| CREB | Elemento de ligação á proteína responsiva ao AMPc |
| DAC | Doença arterial coronariana |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| EDTA | Ácido etilenodiaminotetracético |
| GRE | Elemento responsivo á glicocorticoídes |
| HbA1c | Hemoglobina glicada |
| HDL | Lipoproteína de alta densidade |
| HVR | Região Hipervariável |
| HWE | Equilíbrio de Hardy-Weinberg |
| IBGE | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |
| HOMA-β | Homeostasis model assessment- função secretora de células beta |
| HOMA-IR | Homeostasis model assessment- para resistência a insulina |
| IL-1β | Interleucina 1 beta |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IMC | Índice de massa corporal |
| JAK | Janus tirosina quinase |
| Kcal | Kilocaloria |
| Kg | Kilograma |
| LDL | Lipoproteína de baixa densidade |
| *LEP* | Gene da leptina |
| *LEPR* | Gene do receptor de leptina |
| RNAm | RNA mensageiro |

| | |
|---|---|
| NHANES | National Center for Health Statistics |
| NPY | Neuropeptídeo Y |
| OMS | Organização Mundial de Saúde |
| PAI-1 | Inibidor 1 do ativador do plasminogênio |
| PCR | Reação em Cadeia da Polimerase |
| PPARs | Receptores ativadores da proliferação de peroxissomos |
| PPARg | PPAR gama |
| POF | Pesquisa de Orçamentos Familiar |
| POMC | Pró-opiomelanocortina |
| QFA | Questionário de Frequência Alimentar |
| RCQ | Relação cintura-quadril |
| R24h | Recordatório de 24 horas |
| RFLP | Polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição |
| sLR | Receptor solúvel de leptina |
| SNP | Polimorfismo de um único nucleotídeo |
| STAT | Transdutor de sinal |
| TMB | Taxa metabólica basal |
| TNF-α | Fator de necrose tumoral alfa |
| T4L | Tiroxina livre |
| TSH | Hormônio estimulador da tireóide |
| usPCR | Proteína C reativa ultrassensível |
| VLDL | Lipoproteína de muito baixa densidade |
| WHO | World Health Organization |
| WHR | Waist-to-hip |

# SUMÁRIO


| | Pág. |
|---|---|
| 1. Introdução ..... | 19 |
| 2. Objetivos..... | 34 |
| 3. Casuística e Métodos..... | 35 |
| 3.1. Casuística e protocolo do estudo ..... | 36 |
| 3.2. Material biológico ..... | 36 |
| 3.3. Métodos ..... | 37 |
| 3.3.1 Determinação das medidas antropométricas ..... | 37 |
| 3.3.2 Medida de composição corporal..... | 38 |
| 3.3.3 Avaliação do consumo alimentar ..... | 39 |
| 3.3.4 Determinações dos parâmetros laboratoriais ..... | 39 |
| 3.3.5 Extração e análise do DNA genômico ..... | 42 |
| 3.3.6 Análise dos polimorfismos genéticos ..... | 42 |
| 3.3.7 Análise de haplótipos..... | 46 |
| 4. Análises estatística..... | 47 |
| 5. RESULTADOS ..... | 48 |
| 5.1. Dados antropométricos, clínicos e laboratoriais dos participantes do estudo..... | 49 |
| 5.2. Relações entre os polimorfismos genéticos e obesidade..... | 50 |
| 5.3. Avaliação do consumo alimentar do grupo obeso..... | 53 |
| 5.4. Polimorfismos genéticos e variáveis no período basal ..... | 57 |
| 5.5. Polimorfismos genéticos e as variações após a intervenção nutricional..... | 78 |
| 5.6. Estudo de haplótipos..... | 107 |
| 6- DISCUSSÃO ..... | 115 |
| 7. CONCLUSÕES ..... | 127 |
| 8. BIBLIOGRAFIA..... | 129 |
| 9.APÊNDICES..... | 139 |
| 10.ANEXOS..... | 144 |

# 1. Introdução

## 1.1 Etiologia e fisiopatologia da obesidade

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura, decorrente de um desequilíbrio entre a quantidade de energia ingerida e o gasto energético, por um longo período. Obesidade surge de interação complexa entre fatores genéticos, meio ambiente e mudanças no estilo de vida. Tem alta prevalência e é um dos problemas de saúde mais desafiadores, sendo considerado um importante fator de risco para o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doença cardiovascular (CONSTANTIN *et al.,* 2010; JIMENEZ *et al.,* 2010).

O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade, em todo o mundo, é um problema grave de saúde pública, pois eleva as despesas e gastos com a manutenção da saúde dos pacientes (JAMES *et al*., 2008).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2008, 1,5 bilhão de adultos estavam acima do peso, aproximadamente 300 milhões de mulheres e 200 milhões de homens são obesos e 65% da população do mundo vivia em países onde o sobrepeso e a obesidade matavam mais que a desnutrição. Além disso 43 milhões de crianças menores de cinco anos estavam acima do peso ( WHO, 2010).

Nos Estados Unidos, um estudo realizado pela National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevition (NHANES) mostrou que a obesidade afeta 32,2 % de homens adultos e 37,3% de mulheres adultas (FLEGAL *et al.,* 2010). Esse estudo também revelou que 30,9% da população adulta americana tem obesidade, independente da idade, nível de escolaridade ou sócio-econômico (FLEGAL *et al.,* 2010).

Um estudo realizado na população adulta, no continente europeu, mostrou que houve um aumento de indivíduos obesos. Nos homens, a prevalência da obesidade passou de 4,0% para 28,3% e nas mulheres de 6,2% para 36,5%. Esse aumento foi mais significativo acima de 25% e foi encontrado nas regiões da Itália e Espanha em ambos os sexos, enquanto que em Portugal, na República Tcheca e na Albânia, ocorreu principalmente, nas mulheres. Os países do Leste Europeu e Mediterrâneos, mostram maior prevalência de obesidade quando comparados aos países do Oeste e Norte europeu (BERGHOFER *et al.,* 2008) .

Em um estudo realizado em 19 países asiáticos, foi possível observar que o índice de massa corporal (IMC) teve um aumento significativo na população adulta, de acordo com uma pesquisa realizada entre 2007 a 2011. Com isso, houve um aumento expressivo de mortes em decorrência das complicações da obesidade, nos diferentes países (ZHENG *et al,.* 2011).

No Brasil, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no período 2008 a 2009, o excesso de peso afeta 50,1% dos homens e 48% das mulheres adultos, enquanto que 12,4% dos homens e 16,9% das mulheres são obesos (IBGE, 2009). Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, do IBGE, indicam que, em 20 anos, os casos de obesidade mais que quadruplicaram entre crianças de 5 a 9 anos, chegando a 16,6% (meninos) e 11,8% (meninas) (IBGE, 2009).

A obesidade, principalmente a visceral, é um fator de risco cardiovascular e de distúrbio na homeostase glicose-insulina. Resulta em várias alterações fisiopatológicas, como a menor extração de insulina pelo fígado, com aumento da produção hepática de glicose e diminuição da captação de glicose pelo tecido muscular. Estes eventos podem resultar em diferentes graus de intolerância à glicose e, nos indivíduos com DM2, prejudicando o controle glicêmico, refletido por

maiores concentrações sanguíneas de hemoglobina glicada (HbA1c) (ESCOBAR, 2009).

A diabetes tipo 2 é uma das comorbidades associada à obesidade e estima-se que a sua prevalência aumente de 2,8% para mais de 4,4% até 2030 (STEEMBURGO *et al.* , 2009). Estudos mostram que indivíduos que possuem o IMC a 30 Kg/m², por exemplo, aumentam o risco de desenvolver diabetes: em homens esse aumento é de 12% e, em mulheres, é de 40% (FOSTER *et al.,* 2009).

A obesidade e o sobrepeso estão presentes na maioria dos pacientes diabéticos tipo 2, sendo que sua prevalência varia dependendo de fatores genéticos e ambientais (educacionais e culturais). O diabetes mellitus é uma doença caracterizada por altas taxas de glicose e lipídios no sangue: a glicose é transportada no sangue até as células pela insulina, onde será usada como fonte de energia. E quando se tem diabetes tipo II, o pâncreas não produz insulina suficiente, ou a insulina produzida não funciona adequadamente, com isso, ocorre o aumento da quantidade de glicose no sangue (ESCOBAR, 2009).

### 1.1 Regulação da Homesotase energética

A obesidade resulta de alteração do metabolismo energético, no qual ocorre um armazenamento excessivo de energia sob a forma de triglicérides no tecido adiposo (KORNER *et al*. 2009). O hipotálamo tem participação essencial na homeostase energética, pois produz vários neuropeptídeos em resposta a diversos estímulos que regulam a saciedade e o consumo energético (KORNER *et al*., 2009). Esses neuropeptídeos podem estimular (orexígenos) ou inibir (anorexígenos) a ingestão de alimentos e atuam por mediação de receptores específicos localizados no hipotálamo. A pro-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado por anfetamina e cocaína (CART) são anorexígenos (ARORA, 2006; KORNER *et al*.,

2009), enquanto que o neuropeptídeo Y (NPY), o peptídeo *agouti*-relacionado (AgPR) e as orexinas são importantes orexígenos (ARORA, 2006).

O controle da saciedade também se dá por liberação de vários hormônios produzidos pelas células do trato gastrointestinal. A grelina é um hormônio produzido pelas células epiteliais do fundo do estômago em resposta ao estado nutricional ou da entrada do alimento no estômago. A concentração de grelina plasmática aumenta durante a ingestão de alimento e diminui no final do período absortivo, sendo o primeiro sinal que comunica ao cérebro a ingestão de alimento através do estímulo para produção dos orexígenos NPY e AgPR no núcleo arqueado (ARC) (KLOK *et al*., 2007; MURPHY *et al*., 2006).

### 1.2. Leptina e obesidade

A leptina é o produto do adipócito branco e mostra uma forte associação com a gordura corporal. Sua ação é mediada pela ligação ao receptor de leptina (LEPR) localizado nas células dos núcleos do hipotálamo de forma a inibir a síntese e/ou secreção dos neurotransmissores orexígenos NPY e AgPR e também estimular a síntese do peptídeo anorexígeno POMC (SAHU, 2003; LAVENS *et al*., 2006; SHIMIZU *et al*., 2007). Na **figura 1,** é possível observar a ação da leptina no controle do balanço energético. A ação da leptina é influenciada pelo nível de receptor solúvel de leptina (sLR), que atua como a proteína no soro regulamentando a biodisponibilidade de leptina (KIM *et al.,* 2008).

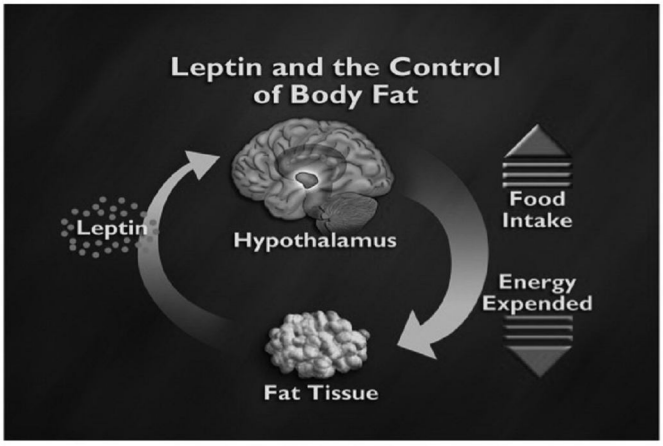


**Figura 1-** Leptina: hormônio que sinaliza e mantém o controle homeostático e a quantidade de tecido adiposo (fonte: Friedman, 2011).

A leptina é codificada pelo gene *LEP* que está localizado no cromossomo 7 (7q31.3). O *LEP* tem 18 Kb de extensão, contém três éxons que são transcritos em um mRNA de 3,5 Kb (Friedman, 2011). O transcrito (éxons 2 e 3) é traduzido em uma pré-proteína (pró-leptina) com 167 aminoácidos. Polimorfismos localizados nos genes *LEP* têm sido associados aos fenótipos de obesidade em diversas populações (CUMMINGS; SCHWARTZ, 2003; RANKINEN *et al*., 2006; MARTINEZ-HERNANDEZ *et al*., 2007).

Foram descritos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do *LEP* associados com á redução do peso ou á obesidade. O polimorfismo *LEP* -2548G<A, localizado na região promotora, foi associado á redução dos valores de IMC, seguida de uma dieta de baixa caloria em mulheres com sobrepeso e também foi associado com a variação nas concentrações de leptina (MAMMÉS *et al*., 2000). O SNP –2548G<A também foi associado as alterações da concentração de leptina e da massa corporal em garotas obesas (LE STUNFF *et al*., 2000). Em uma pesquisa realizada com a população romena, foi possível observar que os indivíduos

portadores do genótipo GG apresentavam um risco maior de desenvolver obesidade (CONSTANTIN *et al.,* 2010). Em um estudo realizado em nosso grupo, foi possível observar que mulheres portadoras do alelo G apresentavam um risco quatro vezes maior de desenvolver obesidade (HINUY *et al.,* 2008).

Outro polimorfismo também localizado na região promotora do gene *LEP* 19 A<G, o alelo raro G, foi associado com à diminuição da concentração de leptina plasmática em diferentes populações, acreditando que esse polimorfismo desempenhe um papel regulatório na expressão da leptina (LUCANTONNI *et al*., 2000).

Outro tipo de variante do *LEP*, é a região hipervariável localizada na extremidade 3' do gene (3'HVR). Em um trabalho realizado com a população japonesa foi possível observar a associação desta variante com um aumento de hipertensão nos indivíduos obesos (SHINTANI *et al.,* 2002). Em trabalhos em nosso grupo, observou-se que a variante *LEP* 3´HVR foi associada à obesidade e à leptina plasmática aumentada em nossa população (HINUY *et al*., 2006, 2010).

A estrutura do *LEPR* é.similar a dos membros da família dos receptores de citocinas que contém, no domínio extracelular, regiões de interação com ligantes, formados por 4 resíduos de cisteína e WSXWS (Trp-Ser-Xaa-Trp-Ser) contendo, um número diferente de domínios de fibronectina do tipo III. No domínio intracelular, estão localizadas as regiões Box1, Box2 e Box3 de interação com a janus tirosina quinase (JAK) que estão envolvidas na via de sinalização intracelular mediada por transdutor de sinal (STATs) (AHIMA, OSEI; 2004; FRUHBECK, 2006).

O gene do receptor de leptina (*LEPR*), também denominado *OB-R,* tem tamanho de 70 kb, está localizado no cromossomo 1 (1p31) e contém 20 éxons (THOMPSON *et al*., 1997). O *LEPR* codifica para diferentes isoformas (LEPR-a, LEPR-b, LEPR-c, LEPR-d, LEPR-d, LEPR-e, LEPR-f) que são produzidas por

processamento alternativo do mRNA em sítios localizados no éxon 18 e que causam modificação na sequência de aminoácidos do domínio intracelular (carboxi-terminal) (TARTAGLIA, 1997 ; HEGYI *et al*., 2003; FRUHBECK, 2006).

As isoformas do LEPR são classificadas em três classes: curtas (LEPR-a, LEPR-c, LEPR-d e LEPR-f), longa (LEPR-b) e secretada (LEPR-e). A forma longa foi, inicialmente considerada o receptor funcional porque o domínio intracelular é formado pelas regiões de interação com proteínas envolvidas na ativação da via de sinalização intracelular (FRUHBECK, 2006). A forma LEPR-e não tem o domínio intracelular e codifica o receptor solúvel, acredita-se que aumenta a meia-vida da leptina. Polimorfismos localizados nos genes *LEPR* têm sido associados aos fenótipos de obesidade em diversas populações (YIANNAKOURIS *et al*., 2001; MAMMES *et al*., 2001; CUMMINGS; SCHWARTZ, 2003; RANKINEN *et al*., 2006; MARTINEZ-HERNANDEZ *et al*., 2007).

Dois polimorfismos comuns do *LEPR*, Lys109Arg (c.326A>G) e Gln223Arg (c.668A>G), também foram associados à obesidade e ao aumento de IMC e de leptina (MAMMÉS *et al*., 2001; YIANNKOURIS *et al.* 2003; DUARTE *et al*., 2007). Um dos primeiros estudos mostrou que mulheres inglesas portadoras do alelo *LEPR* 109Arg apresentaram aumento de peso, (GOTODA *et al*.,1997). Em outro estudo, realizado por Chagnon e colaboradores, foi observada a relação entre o polimorfismo Lys109Arg, o aumento dos valores de IMC e a quantidade de massa livre, em indivíduos caucasianos e negros canadenses (CHAGNON *et al*., 2000). Há também um estudo realizado com jovens gregos no qual foi demonstrado que o SNP Lys109Arg foi relacionado aos valores aumentados de IMC (WANTERS *et al*., 2001).Já em uma pesquisa com a população adulta das ilhas do Pacífico SNP Lys109Arg foi associado com o aumento do IMC. Por fim, estudo realizado com a

população finlandesa, o polimorfismo foi associado ao aumento do IMC e perfil ao lipídico (FURUSAWA *et al*,. 2010; SAUKKO *et al,.* 2010).

Para o polimorfismo Gln223Arg foi observada associação deste SNP, ao aumento do peso à predisposição de resistência à leptina (YIANNAKOURIS *et al*., 2001). Este SNP foi associado à adiposidade, ao aumento do metabolismo energético e ao aumento do depósito de células adiposas, em Pima Indians (STEPHAN *et al*., 2002). Foi também associado ao IMC aumentado em brasileiros de etnia caucasóide, principalmente em não fumantes (MATTEVI *et al*., 2002). Em um estudo realizado com a população romena o polimorfismo foi associado à atividade de ligação de leptina diminuída, ao aumento dos valores de IMC, ao aumento da concentração de leptina e ao aumento da pressão arterial sistólica e diastólica. O polimorfismo foi associado com a composição corporal, sobrepeso e obesidade em adultos residentes nas do ilhas do Pacífico (CONSTANTIN *et al*,. 2010; FURUSAWA *et al,.* 2010).

### 1.3. Adiponectina e obesidade

A adiponectina, também conhecida como *adipocyte complement related protein 30 (*Acrp 30) ou adipo Q, é uma glicoproteína expressa por adipócitos diferenciados e parece aumentar a sensibilidade à insulina (WHITEHEAD *et al*, 2006). A adiponectina está reduzida em obesos e em diabéticos, sugerindo que ela possa funcionar como adipostato, regulando o balanço energético. Sua deficiência pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade e do DM2 (BAJAJ *et al*., 2004).

O gene da adiponectina (*ADIPOQ*) localiza-se no cromossomo 3q27, possui 3 éxons e 2 íntrons sendo que esta região foi, recentemente, considerada susceptível a DM2 (BEHRE, 2007).Polimorfismos comuns no *ADIPOQ,* tais como

45T>G (éxon 2) e 276G>T(íntron 2), foram relacionados à adiponectina plasmática aumentada em mulheres obesas.

O polimorfismo 276G>T apresentou predisposição ao risco doenças cardiovasculares (ZACHAROVA *et al*., 2005). Em estudo realizado adultos franceses, portadores de obesidade grau III e IV constatou-se que o polimorfismo 276G>T está altamente associado ao aumento do risco de estes indivíduos desenvolverem DM2 (NAJI et al, 2006).

O polimorfismo 45T>G foi associado fortemente à obesidade(KRIZOVA *et al*., 2007). Também foi associado à adiposidade geral e abdominal em participantes do estudo familiar de Quebec (LOOS *et al*, 2007). Em um estudo realizado na população Iraniana, os indivíduos portadores do alelo G apresentaram um maior risco para desenvolver diabetes tipo II (MOHAMMADZADEH & ZARGHAMI, 2009).

### 1.4. Interleucina-6 e obesidade

O tecido adiposo produz e secreta várias moléculas inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-6 (IL-6), que tem efeitos locais mas também efeitos sistêmicos (BASTARD *et al.,* 2006).

O TNF-alfa foi primeiro identificado como uma citocina endógena produzida por macrófagos e linfócitos após estímulo inflamatório. O TNF-alfa é expresso em muitos tipos de células, incluindo o tecido adiposo. Adipócitos humanos obesos hiperexpressam TNF-alfa em quantidades positivamente correlacionadas ao índice de massa corporal e à hiperinsulinemia. A redução de peso diminui a expressão do TNF-alfa em 24horas. Embora a liberação local de TNF-alfa exerça pouco efeito sobre as concentrações sistêmicas dessa citocina, as concentrações locais de TNF-alfa livre ligadas à membrana estão aumentadas na obesidade (CARVALHEIRA *et al.,* 2002).

A concentração circulante de receptores solúveis de TNF-α correlaciona-se com o índice de massa corpórea e cintura abdominal, acredita-se que atue regulando a quantidade da massa no tecido adiposo através da diminuição da diferenciação dos pré-adipócitos (BASTARD *et al.,* 2006).

O gene da IL-6 está localizado no cromossomo 7, é uma citoquina imuno-moduladora com ação pró-inflamatória e endócrina. O tecido adiposo, principalmente a gordura visceral, é a principal fonte de IL-6 circulantes nos estágios não inflamatórios. A IL-6 também é secretada em nível hipotalâmico, acredita-se que desempenhe um papel na regulação do apetite e no gasto energético (COSTA & DUARTE, 2006).

Tal como o TNF-α, é atribuído a ele um papel no metabolismo dos lipídeos e da glicose, pois inibe a lipoproteína lipase, induz a lipólise e aumenta a captação de glicose. Seus níveis estão aumentados na obesidade (tanto séricos como do tecido adiposo) e diminuem com a perda de peso (COSTA & DUARTE, 2006).

A produção das adipocinas (IL-6) e a concentração dos marcadores inflamatórios de resposta de fase aguda Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), estão correlacionados com o depósito de gordura visceral, haptoglobina. A concentração elevada de fibrinogênio está associado com a circunferência da cintura e os valores de índice de massa corpórea. A concentraçaõ de proteína C-reativa ultrassensível (usPCR) está associado com a circunferência abdominal na obesidade (PICKUP, 2004; TRAYHURN; WOOD, 2004, COSTA, DUARTE, 2006, GIL *et al*, 2007; VOLP *et al.,* 2008).

Polimorfismos dos genes *IL6* foram associados com obesidade em homens idosos e em mulheres no período de pós-menopausa e em dois estudos de corte (BUSTAMANTE *et al.*, 2007; QI *et al.*, 2007; STRANDBERG *et al*, 2008). O polimorfismo *IL6* -174G>C foi à associado diminuição de usPCR após perda de peso

em homens obesos (EKLUND *et al*., 2006). Em um estudo realizado com a população alemã, demonstrou-se que os indivíduos portadores do alelo raro C apresentaram um aumento de peso e risco maior de desenvolver obesidade (GROBUSCH *et al,.* 2006).

### 1.5. PPARg e obesidade

Os receptores ativadores da proliferação de peroxissomos (PPARs) são fatores de transcrição que pertencem à família de receptores nucleares os quais regulam a homeostase da glicose, o metabolismo lipídico e a inflamação (TAVARES *et al*., 2007). O PPAR gama (PPARG) é responsável pela diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos e induz a expressão de genes, responsáveis pela entrada de gordura nas células, síntese de triglicérides e sensibilidade à insulina (GUO, TABRIZCHI; 2006).

O PPARG se apresenta em sete isoformas: PPARG1 e PPARG2 são mais expressos no tecido adiposo, intestino, fígado e rins; PPARG3 possui expressão restrita ao tecido adiposo e intestino grosso; PPARG4 e PPARG5, são expressos apenas em macrófagos; e PPARG6 e PPARG7, recentemente descritos, foram detectados somente no tecido adiposo (GUO, TABRIZCHI; 2006).

Em nosso grupo, observou-se que um SNP localizado na região amino-terminal da isoforma 2 (Pro12Ala) está relacionado à ação protetora contra a resistência à insulina e ao DM2 (TAVARES *et al*., 2005a). Este efeito, provavelmente, é mediado por aumento na sensibilidade à insulina que pode ser secundário a maior eficiência na supressão da liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo (STUMVOLL; HARING, 2002). Em indivíduos japoneses com DM2, foi encontrado com menor índice da função da célula ß (análise de modelo de homeostase – HOMAS-S ) em indivíduos portadores do alelo 12Ala (MORI *et al*.,

2001). Foi observado que o alelo 12Ala está também associado com índice de massa corporal aumentado em homens brasileiros (MATTEVI *et al.,* 2007). Este resultado sugere que a variante Pro12Ala contribui para a susceptibilidade a obesidade independentemente do gênero.

Outro SNP do gene *PPARG* (161C>T) foi associado ao aumento de concentrações de leptina circulante em indivíduos obesos franceses (MEIRHAEGHE *et al.,* 2005). Uma pesquisa mostrou o efeito protetor do genótipo 161T para doenças cardíacas em indivíduos com DM2 devido à relação com concentrações de HDL-colesterol elevadas (RHEE *et al*., 2006). Em estudo do nosso grupo, o SNP *PPARG* C161T não foi associado a variáveis relacionadas com DM2 ou resistência à insulina, mas menores valores de triglicérides e índice aterogênico do plasma, observadas em mulheres com o alelo 161T (TAVARES *et al*, 2005b).

### 1.6. Controle e tratamento da obesidade

Não existe um tratamento específico para obesidade, o indivíduo obeso deve ser avaliado em relação a erros nos hábitos alimentares e de atividades físicas, como também nas doenças associadas e suas complicações (MANCINI; HALPERN, 2002). No caso do indivíduo obeso, deve ser aplicada uma dieta para restringir a ingestão calórica, o que deve ser feito respeitando as características e necessidades de cada um e levando-o a prática de atividade física para que o indivíduo possa perder peso e, principalmente, mantê-lo (BERALDO *et al*., 2004).

Alguns hábitos alimentares estão envolvidos diretamente com a etiologia e evolução da obesidade. A obesidade ocorre devido a um desequilíbrio entre as calorias provenientes da alimentação e as calorias que devem ser gastas para o funcionamento normal do organismo, mesmo quando o indivíduo encontra-se em repouso. A energia metabolizável dos alimentos ingeridos advém dos

macronutrientes sendo estimada a partir de cada grama de proteína, carboidrato e lipídeo. O lipídeo é o macronutriente com maior teor calórico e de acordo com relatos os indivíduos, que apresentam predisposição genética para desenvolver obesidade, alimentam–se mais deste nutriente. Isso resulta em baixa capacidade de oxidação muscular de gordura e aumento do seu armazenamento no tecido adiposo. Outro aspecto importante para o controle do balanço energético é o consumo de fibras na alimentação, pois este nutriente não fornece energia e promove a sensação de saciedade, por meio da modulação dos sinais da saciedade pré e pós-absortiva (BERALDO *et al*., 2004).

Os macronutrientes diferem, em termos do efeito, no controle da fome e da ingestão alimentar. As proteínas conferem maior saciedade que os carboidratos, os quais, por sua vez, saciam mais que os lipídios, tanto em indivíduos eutróficos ou com excesso de peso (PAIVA *et al.,* 2007).

Um aspecto relevante a se considerar é que a perda de peso deve ser gradual, em torno de 0,5kg a 1,0kg por semana, para assegurar que a maior parte do peso perdido seja de tecido adiposo, garantindo a manutenção da massa corpórea magra. Quando a diminuição do peso ocorre mais lentamente, inibe-se a perda de proteínas endógenas e, em contrapartida, aumenta-se a perda de gordura corpórea. Para atingir este objetivo, necessita-se de um déficit energético diário (balanço negativo) de 500kcal a 1000kcal, induzido pela combinação de dieta e exercício (BERALDO *et al*., 2004).

Diferentes métodos são utilizados para avaliar o consumo alimentar. A dieta habitual pode ser definida como a média do consumo alimentar em um período de tempo determinado (meses ou um ano), mantendo, assim, um padrão constante. Enquanto que a dieta atual, refere-se à média do consumo alimentar em curto período de tempo(FISBERG *et al.,* 2005).

Os métodos mais utilizados são o recordatório de 24 horas (R24h), o registro alimentar e o questionário de frequência alimentar (QFA). O R24h consiste em definir e quantificar todos os alimentos e bebidas ingeridos no período anterior à entrevista e mostra-se útil quando se deseja conhecer a ingestão média de energia e nutrientes de grupos culturalmente diferentes. O registro alimentar avalia a dieta atual e estima valores absolutos ou relativos da ingestão de energia e nutrientes, amplamente distribuídos no total de alimentos oferecidos ao indivíduo. O QFA é considerado o mais prático e informativo método para avaliação dietética, é utilizado para obter informação qualitativa ou semi-quantitativa sobre o padrão alimentar e a ingestão de alimentos ou nutrientes específicos (FISBERG *et al.,* 2005).

O R24h é provavelmente o método mais utilizado para obter informações sobre o consumo alimentar dos indivíduos, é uma tentativa de reconstruir a quantidade de alimentos consumida nas 24 horas anteriores. Este período é considerado como o que fornece o registro mais confiável de informações (GIBNEY *et al,*.2005).

Fatores genéticos e ambientais estão envolvidos na patogênese da obesidade e da DM2. A maioria dos estudos restringe-se à pesquisa sobre a relação entre um dado polimorfismo ou lócus gênico e diferentes fenótipos de obesidade ou medidas antropométricas (UUSITUPA, 2005; HART-SAILORS *et al*., 2007). Alguns estudos indicam que fatores genéticos podem modificar a taxa de redução de peso corporal em resposta à restrição energética ou ao ganho de peso por longo tempo. Poucos avaliam a interação gene-dieta no desenvolvimento da DM2 (GRARUP; ANDERSEN, 2007).

O conceito de interação entre gene e nutriente descreve a modulação dos efeitos dos componentes dietéticos em um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético. Atualmente, novos paradigmas de investigação na ciência de

genética têm demonstrado a importância da genômica nutricional em pesquisas cuja finalidade é possibilitar uma melhor compreensão de como a nutrição pode influenciar nas vias da homeostase metabólica (STEEMBURGO *et al.,* 2009).

Poucos estudos avaliaram a relação entre polimorfismos genéticos e a variação da composição corporal em resposta a mudanças na dieta. É de se esperar que genes relacionados ao controle do consumo alimentar e homeostase energética estejam envolvidos nessa interação. Vários estudos mostraram que polimorfismos nos genes *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ*, *PPARG*, *IL6* e entre outros, podem estar relacionados ao risco de obesidade e de diabetes em diferentes populações. Portanto, está pesquisa pretende estudar o papel desses polimorfismos na composição corporal em resposta a uma dieta com baixo teor calórico, para indivíduos obesos e diabéticos.

## 2.1 Objetivo geral

Estudar as interações entre polimorfismos de genes envolvidos na homeostase energética e na sensibilidade à insulina e uma intervenção dietética para redução do peso corporal em indivíduos obesos.

## 2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Estudar a associação entre polimorfismos dos genes *LEP* G-2458A (rs7799039) e 19A>G (rs2167270), *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G rs1137100) e Gln223Arg (c.668A>G, rs1137101), *ADIPOQ* 45T<G (rs2241766) e 276G<T(rs1501299), *PPARG* 161C>T (rs2972162) e Pro12Ala (34C<G, rs 1801282) e *IL6* (-174G>C, rs1800795) com as medidas antropométricas, composição da gordura corporal, em indivíduos obesos e não obesos.

2.2.2 Estudar as associações dos polimorfismos genéticos com parâmetros bioquímicos, tais como glicose, hemoglobina glicada, insulina, HOMA-S, leptina, receptor solúvel de leptina, adiponectina e perfil lipídico, em obesos e não obesos.

2.2.3 Estudar as associações dos polimorfismos genéticos com marcadores inflamatórios TNF-alfa, IL-6, fibrinogênio, usPCR e PAI-1, em obesos e não obesos.

2.2.4 Analisar a correlação entre os parâmetros bioquímicos e marcadores inflamatórios, antes e após a orientação nutricional em obesos.

2.2.5 Analisar os efeitos dos polimorfismos genéticos na composição da massa corporal, medidas antropométricas, parâmetros bioquímicos e marcadores inflamatórios, em reposta à orientação nutricional, em obesos.

# 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

## 3.1 Casuística e protocolo de estudo

Foram incluídos 201 indivíduos com idade de 30 a 70 anos, sendo 100 obesos (IMC≥ 30 kg/m$^2$) e 101 do grupo controle, atendidos na Unidade Básica de Saúde (UBAS) do Hospital Universitário, da Universidade de São Paulo (HU/USP).

Os critérios de exclusão foram os indivíduos que apresentaram doenças renais, hepáticas, da tireóide ou suprarrenal, hipogonadismo nos homens, hiperandrogenismo em mulheres, outros tipos de obesidade secundária e mulheres grávidas.

Os indivíduos incluídos foram informados sobre o protocolo do estudo que foi previamente aprovado pelos Comitês de Ética das instituições envolvidas (HU/USP e FCF/USP) e somente participaram os que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Neste momento, foram obtidos os dados da cor de pele, gênero, idade, peso, altura, circunferência abdominal, relação cintura-quadril (RCQ), bioimpedância, menopausa, tabagismo, hipertensão, história familiar de DAC, comorbidades e medicações em uso.

Os indivíduos obesos (IMC ≥30 kg/m$^2$) participaram de um programa de orientação nutricional para redução do peso e possível melhora do perfil metabólico (QUALIVITA), durante nove semanas. Foi aplicado um recordatório de 24h por nutricionistas colaboradoras deste projeto, na primeira e na última visita do programa. Os indivíduos obesos foram orientados a mudanças no hábito alimentar com a finalidade de reduzir o peso corporal e mantê-lo na faixa aceitável. Os participantes receberam orientação individualizada sobre o preparo dos alimentos, a quantidade adequada para consumo de cada alimento e o número de refeições a serem feitas durante o dia, de acordo com a necessidade de cada um. Antes e após

a intervenção nutricional, foram obtidas amostras de sangue para avaliação de parâmetros laboratoriais, medidas antropométricas e gordura corporal. A amostra inicial também foi utilizada na extração do DNA para as análises dos polimorfismos genéticos, entre o grupo obeso e grupo controle, para avaliar os efeitos dos polimorfismos genéticos na composição da massa corporal, medidas antropométricas, parâmetros bioquímicos e marcadores inflamatórios, em reposta à dieta hipocalórica dos indivíduos obesos.

Os indivíduos do grupo controle (IMC≤30,0kg/$m^2$) foram selecionados após análise de seus prontuários. Foi realizada apenas uma entrevista no qual foi possível o preenchimento da ficha de coleta de dados e a marcação de um dia para coleta de sangue, co o qual foram realizados exames para avaliar perfil bioquímico e lipídico de cada pessoa. Também foi retirada uma amostra para extração de DNA, permitindo, assim, a análise dos polimorfismos e possibilitando a comparação entre os dois grupos presentes neste estudo.

**3.2. Material biológico:**

Foram coletadas amostras de sangue, após jejum de 12-14 horas, sendo obtidos 10 mL de sangue em tubo com EDTA (1 mg/mL de sangue) para extração de DNA genômico e para a determinação de leptina e receptor de leptina , adiponectina, IL-6, IL-1 β, PAI-1 e TNF-α no plasma. Amostras de sangue periférico foram colhidas sem anticoagulante (10 mL) para obtenção de soro utilizado na análise de glicose, lipídeos, marcadores inflamatórios e outros parâmetros bioquímicos.

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 a presença de

DM2 e a sensibilidade à insulina. As dosagens de fibrinogênio, proteína C reativa ultrassensível (usPCR), IL-6, IL-1 β, PAI-1 e TNF-α foram utilizadas para avaliar a resposta ao processo inflamatório. A avaliação de hormônio estimulante da tireóide(TSH e hormônio tireoidiano(T4) livre foi utilizada para exclusão de pacientes com hipo ou hipertireoidismo. As dosagens de uréia e creatinina, bem como a avaliação da atividade das enzimas ALT e AST foram utilizadas para exclusão de pacientes com lesão renal e/ou hepática, respectivamente.

## 3.3. Métodos

### 3.3.1. Determinação das medidas antropométricas

O peso e a altura dos indivíduos participantes foram medidos em uma balança mecânica para pesagem de humanos (Filizola S.A., São Paulo, Brasil). As medidas de circunferência abdominal e de quadril foram obtidas utilizando uma fita métrica flexível comum.

O peso e a altura foram medidos com o mínimo de roupas possível e os indivíduos estavam descalços, na forma recomendada para calcular os valores de IMC (MONTEIRO, 1998a; NHLBI, 2000). Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000), indivíduos com valores de IMC≥ 18,0 até 24,9 kg/m² normais e entre 25,0 e 29,9 kg/m² apresentam excesso de massa, já os com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m² são classificados em obesidade de classe 1, aqueles com valores de IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m² em obesidade de classe 2; e os indivíduos com IMC superiores a 40,0 kg/m² em obesidade de classe 3.

O ponto de corte estabelecido para a circunferência abdominal, 102 cm para homens e 88 cm para mulheres, tem sido questionado por não se adequar a populações de diferentes etnias. Em alguns estudos, níveis mais baixos – 94 cm

para homens e 80 cm para mulheres, têm sido considerados mais apropriados. Recomenda-se para mulheres com circunferência de cintura abdominal entre 80–88 cm e homens entre 94–102 cm uma monitoração mais frequente dos fatores de risco para doenças coronarianas ( I Diretriz Brasileira 2005).

A relação cintura-quadril (RCQ) é a razão entre o comprimento da cintura (menor circunferência entre a cintura e a crista ilíaca) e o comprimento do quadril (maior circunferência entre a cintura e a coxa). Para homens, os valores superiores a 1,0 e, para as mulheres, os valores superiores a 0,8 são considerados obesos (WANTERS et al., 2001).

### 3.3.2. Medida de 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 teor de líquido, massa magra e massa gorda e também um percentual de gordura final. Para esta 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.

No dia da coleta os indivíduos foram colocados sobre a 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 do resultado. Nos indivíduos obesos, esta avaliação foi feita no primeiro e no último encontro, e nos indivíduos grupo controle, apenas uma vez, quando também foi realizada a coleta sanguínea.

### 3.3.3 Avaliação do consumo alimentar

O R24h foi obtido por meio de entrevista com os participantes do projeto, feita por uma nutricionista do grupo de pesquisa, empregando procedimento previamente descrito (DE SALVO; GIMENO, 2002). Cada indivíduo respondeu o R24h, na primeira (basal) e última visita (após 9 semanas).

Para análise de consumo alimentar nas 24 h, foi utilizado o programa DietNutri aprovado pela Sociedade Brasileira de Nutrição (BISTRICHE-GIUNTINE *et al.*, 2006). Nesse programa, avalia-se o valor energético e a distribuição dos macronutrientes da dieta.

Para análise da dieta atual, em geral, acima das necessidades calóricas, precisa–se calcular a TMB para avaliar o consumo de oxigênio atual dos indivíduos e formular a intervenção calórica adequada. A TMB é calculada por uma equação estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (FAO-OMS, 1989).

**Equação**: TMB = peso x ajuste do peso de acordo com a idade+ estatura.

### 3.3.4 *Determinação dos parâmetros laboratoriais*

As concentrações séricas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas por métodos enzimáticos-colorimétricos (FOSSATI; PRENCIPE, 1982; SIEDEL *et al.,* 1983), utilizando conjuntos diagnósticos (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA), em analisador automático Advia 1650® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA). A determinação de HDL colesterol foi realizada por método enzimático-colorimétrico (NAUCK; MARZ; WIELAND, 1998) com o conjunto diagnóstico da DiaSys® (DiaSys Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemanha). As concentrações séricas de colesterol da VLDL (VLDL-c) e de LDL-c foram

calculadas segundo a fórmula de Friedewald e colaboradores (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). Estas análises também foram realizadas em analisador automático Advia 1650® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA).

A hemoglobina glicada foi medida em sangue, contendo EDTA por cromatografia de afinidade (HPLC), utilizando o kit D10 Hemoglobin Testing, para ser colocado no aparelho D10 Hemoglobin Testing System Biorad® (São Francisco, Califórnia, EUA).

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

Para as dosagens de leptina, TNF-α, IL-6, IL-1β, PAI-1 e adiponectina, no soro, foi utilizada a tecnologia Luminex Milliplex® Map 100/200, (Gen Probe, Austin, Texas, USA) que consiste em uma reação do tipo``sanduíche´´ convencional de dois sítios, em que o mix de microesferas é incubado com padrões e amostras, ocorrendo, então, a adição do anticorpo de detecção biotinilado e permitindo a ligação entre o anticorpo e o analito específico, por meio da emissão de sinal fluorescente.

A concentração plasmática do receptor de leptina foi determinada por imunoensaio enzimático *Leptin Receptor ELISA kit* (ALEXIS Biochemicals, Axxora, LLC, San Diego, EUA) (CONSIDINE *et al*., 1996) utilizando os equipamentos *Commander Dynamic Incubator* (Abbott Laboratories, EUA), *Auto Wash II Plus* (ORTHO Diagnostic Systems, Inc., França) e *Auto Reader II* (ORTHO Diagnostic Systems, Inc., Áustria).

O fibrinogênio foi determinado utilizando o kit Fibri-Test Diagnostica Stago Inc (Bayer/STACompact- Stago, Alemanha). A concentração sérica de usPCR foi determinada pelo método de imunoturbidimetria intensificada por látex, utilizando conjuntos diagnósticos (SiemensMedical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA), em analisador automático Advia 2400® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA).

A concentração de ApoAI e ApoB, no soro, foi medida pelo método de imunoturbidimetria intensificada por polietileno glicol (PEG), utilizando conjuntos diagnósticos (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, EUA), em analisador automático Advia 2400® (Siemens Medical/Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, 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 à insulina (HOMA-IR) (MATHEUS *et al*. 1985), cujas fórmulas são:

HOMA-β = 20 x insulinemia de jejum (μU/mL) / glicemia de jejum (mmol/L) – 3,5.

HOMA-IR = glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (μU/mL) / 22,5.

### 3.3.5 Extração e análise de DNA genômico

O DNA genômico foi extraído dos leucócitos do sangue periférico por meio do 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).

### 3.3.6 Análise de polimorfismos genéticos

O *IL6* -174G>C foi detectado por ensaio de PCR-RFLP. Os iniciadores utilizados foram selecionados com auxílio do programa Primer Premier® v. 5.0 (Premier Biosoft International, EUA), indicados na **Tabela 1**, utilizando a sequência do gene *IL6* [número de acesso NM_000600 (*IL-6*)] ,disponível no Banco de genes (*GenBank*) do NCBI do *National Institute of Health* (NIH) (www.ncbi.nlm.nih.gov).

**Tabela 1**. Iniciadores utilizados nos ensaios de polimorfismos genéticos

| Polimorfismos | Seqüências dos Iniciadores |
|---|---|
| *IL-6 -174G>C* | 5 ´TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT 3´<br>5´CTGATTGGAAACCTTATTAA 3´ |
| *LEP* -2548G>A | 5´TTGTTTTGTTTTCGACAGGTTC 3´<br>5´TTGTTTTGTTTTGCGACAGGGTTGC 3 |
| *LEP A19G* | 5´GAGCCCCGTAGGAATCGCAGCGCCA 3´<br>5´CGGTTGCAAGGTAAGGCCCCGGCGC 3´ |

| | |
|---|---|
| *LEPR* | |
| Lys109Arg | 5´TTATGTGCAGACAACATTGAAGGAA 3´ |
| | 5´GACATTTGTTTCAACAGTAAATTCT 3´ |
| Gln223Arg | 5´ATCACATCTGGTGGAGTAATTTTCC 3´ |
| | 5´GTCACCTCTAATGTCAGTTCAGCCC 3´ |
| *PPARG* | |
| Pro12Ala | 5´AACTCTGGGAGATTCTCCTATTGAC 3´ |
| | 5´CAGAAAGCGATTCCTTCACTGATAC 3´ |
| 161C>T | 5´CCCAGGTTTGCTGCCTGTGAAG 3 |
| | 5´ TCCCTCAGAATAGTGCAACTGGA 3´ |
| *ADIPOQ* | |
| 45T>G | 5´TTCTACTGCTATTAGCTCTGCCCGG 3´ |
| | 5´CATGACCAGGAAACCACGACTCAAG 3 |
| 276G>T | 5´CTACACTGATATAAACTATATGAAG 3´ |
| | 5´CATTCATTATTAACTAAGGCCTAGA 3´ |

Nota: Os polimorfismos foram analisados por PCR em tempo real com excessão do *IL6* -174G>C que foi analisado por PCR-RFLP.

No ensaio de PCR para o polimorfismo *IL6* -174G>C, foram utilizados 50 ng de DNA, iniciadores 200 nmol/L (IDT, Coralville, IA, EUA), dNTPs 200 μmol/L (GE Healthcare, Amersham Biosciences do Brasil, São Paulo, SP), DNA polimerase 1 U (Biotools, Madri, Espanha), tampão de PCR (Tris-HCl (pH 9,0) 75 mM, KCl 50 mM, $(NH_4)_2SO_4$ 20 mM, $MgCl_2$ 2 mmol/L), em um volume total de 50 µL com água deionizada esterilizada. Os ensaios de PCR foram realizados no termociclador Mastercycler® Gradient (Eppendorf AG, Hamburg, Alemanha), com o seguinte programa: ciclo inicial de 95ºC, por 1 min; 30 ciclos de 95ºC, por 1 min, 59ºC, por 1 min, e 72ºC, por 1 min; e ciclo de 72ºC, por 10 min. O tamanho do produto gerado foi de 226 bp.

Os produtos de PCR foram digeridos com a endonuclease de restrição *Nla III* (New England Biolabs Inc., Ipswich, MA) por 4h, em banho de água (FANEM Ltda., São Paulo, SP, Brasil), a 37$^{o}$C. Os produtos de restrição foram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% em tampão TBE 0,5X [Tris-HCl a 45mM, ácido bórico a 45 mM e EDTA a 1mM (pH 8,0)]. Como referência foi utilizado um

marcador de tamanho molecular de DNA de 100 bp. A eletroforese foi realizada a 100 V por 1 h e 15 min, em cuba horizontal (Gibco BRL, Life Technologies Inc. Gaithersburg, MD, EUA). As bandas eletroforéticas foram visualizadas sob luz UV, após coloração do gel com brometo de etídio (0,5 mg/mL) (SAMBROOK; RUSSEL, 2001) e fotodocumentadas em sistema de captura de imagem ChemiImager™ 4400 (v5.5) (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA, EUA).

Na **figura 2,** são apresentados os tamanhos dos fragmentos de restrição do SNP *IL6* -174G>C. No produto de PCR (linha 5), há um sítio constitutivo na posição 62 pb que possibilita avaliar a eficiência da endonuclease de restrição pela liberação de 2 produtos de 184 e 62 pb. O sitio polimórfico está localizado na posição 62 pb e não é reconhecido pela enzima Nla III. Na presença do genótipo GG (linha 1), são formados dois fragmentos de 184 e 62 (sítio constitutivo) pb. Na presença do genótipo CC, que contém o sitio de reconhecimento da enzima Nla III, são formados 3 fragmentos de 53, 111 e 62 pb (linha 4). Para o genotipo heterozigoto GC, são observados os fragmentos de: 164, 111, 53 e 62 pb (linha 3).

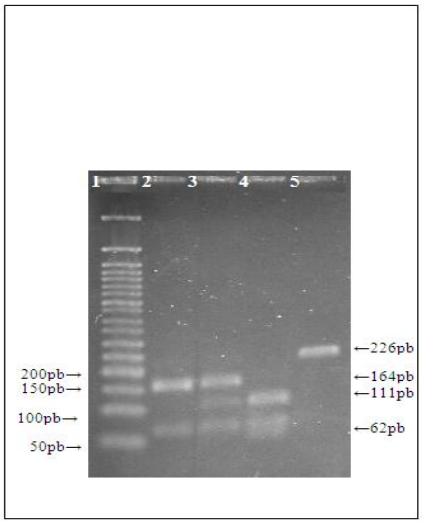


**Figura 2** - Gel de agarose 1,5%, corado com brometo de etídeo, dos produtos de restrição do polimorfismo *IL-6* -174G>C. Linha 1: marcador de tamanho de pares de bases de DNA

de 50 bp. Linha 2: genótipo GG. Linha 3: genótipo GC. Linha 4: genótipo CC. Linha 5: produto de PCR integro.

Os polimorfismos dos genes *LEP* (2458G<A e 19 A<G), *LEPR* (Lys109Arg e Gln223Arg), *PPARG* (Pro12Ala e 161C>T), *ADIPOQ* (45T>G e 276G>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 (**Tabela 1**) e sondas marcadas com os fluoróforos FAM® e VIC ® foram fornecidos em solução 20 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.

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 minutos a 50ºC, (ativação da UNG); (2) um ciclo de 10 minutos a 95ºC, (inativação da UNG); e (3) 40 ciclos de 15 segundos a 95ºC (desnaturação) e 1 minuto a 60ºC (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 os quais permitem identificar cada genótipo. Na **tabela 2,** mostramos os polimorfismos estudados com sua correta nomenclatura e troca de bases.

**Tabela 2**. Identificação dos polimorfismos estudados

| Gene | Ref/Seq/Gene | Polimorfismos | Troca de base | Referencia do SNP | Frequência do alelo raro |
|---|---|---|---|---|---|
| *LEP* | NG 007450.1 | -2548G< A | G<A | rs7799039 | 0,465 |
| *LEP* | NG 007450.1 | 19 A<G | A<G | rs2167270 | 0,353 |
| *LEPR* | NG_015831.1 | Lys109Arg (c.326 A<G) | A<G | rs1137100 | 0,382 |
| *LEPR* | NG_015831.1 | Gln223Arg (c.668 A<G) | A<G | rs1137101 | 0,402 |
| *ADIPOQ* | NG 021140.1 | 276G<T | G<T | rs1501299 | 0,324 |
| *ADIPOQ* | NG 021140.1 | 45T<G | T<G | rs2241766 | 0,135 |
| *PPARG* | NG 011749.1 | Pro12Ala (34C<G) | C<G | rs1801282 | 0,064 |
| *PPARG* | NG 011749.1 | 161C<T | C<T | rs2972162 | 0,430 |
| *IL-6* | NG 011640.1 | -174 G<C | G<C | rs1800795 | 0,183 |

Fonte: disponível no Banco de genes (*GenBank*) do NCBI do *National Institute of Health* (NIH) (www.ncbi.nlm.nih.gov).

### 3.3.7- Análises de Haplótipos

Para a análise dos haplótipos foi utilizado o programa Haploview 4.2 (Broad Institute, Cambridge, USA) que permitiu analisar qual polimorfismo estava ou não em desequlíbrio de ligação.

**4. 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, a análise foi realizada por observação dos valores médios e desvios-padrão. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram transformadas em $\log_{10}$. Para as variáveis classificatórias foram calculadas as frequências absolutas e relativas. Para o cálculo do equilíbrio de Hardy-Weinberg, foi utilizado o programa ARLEQUIN Ver 2.000 (EXCOFFIER *et al.*, 2005). A comparação entre proporções foi realizada pelo teste de qui-quadrado ($\chi^2$) ou teste exato de Fisher. Para as comparações entre as médias de dois ou mais grupos, foi utilizado o teste *t* de *student* ou a análise de variância. O nível de significância utilizado nas análises será de 5%.

# 5. RESULTADOS

## 5.1 Dados antropométricos, clínicos e laboratorias dos participantes do estudo

Na **tabela 3**, são apresentados os dados antropométricos, clínicos e laboratoriais de 100 indivíduos obesos e 101 do grupo controle incluídos no estudo. Ao avaliarmos gênero e a etnia, observa-se maior número de mulheres e de indivíduos de cor branca, porém as frequências destes parâmetros foram similares entre os grupos de obesos e controle ($p>0,05$). Como esperado, as medidas de IMC, CA, RCQ e o teor de gordura corporal foram maiores no grupo de obesos em comparação com os do grupo controle ($p<0,001$). O grupo obeso apresentou a maior frequência de diabetes tipo II e menor frequência de prática de atividade física ($p<0,001$).

Os indivíduos obesos apresentaram concentrações de leptina maiores ($p<0,001$) e menores do receptor de leptina que no grupo controle ($p<0,001$). Os obesos também tiveram maiores concentrações de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol, triglicérides e ApoB que no grupo controle ($p< 0,05$), enquanto que a concentração de apolipoproteínas AI e o está mais elevada no grupo controle ($p>0,05$).

Ao avaliarmos o perfil glicêmico, os indivíduos obesos apresentaram as maiores concentrações de glicose, hemoglobina glicada, insulina, Homa β e Homa IR ($p>0,05$). Os valores de fibrinogênio ($p=0,002$) , usPCR, TNF-α, IL-6, IL-1β e PAI-1 também foram maiores no grupo obeso ($p>0,001$) .

**Tabela 3.** Dados biodemográficos e determinações bioquímicas do grupo de estudo.

| Variável | Total (201) | Obesos (100) | Grupo controle (101) | *P* |
|---|---|---|---|---|
| Idade, anos | 47,4 ± 9,1 | 48,0 ± 9,6 | 47,3 ± 8,8 | *0,912* |
| Sexo Feminino, % | 84,5 | 82,0 | 87,1 | *0,533* |
| Etnia*(brancos/negros), % | 79,1/20,9 | 78,0/22,0 | 77,2/19,8 | *0,834* |
| IMC, kg/m$^2$ | 28,5 ± 7,6 | 34,9 ± 5,0 | 22,4 ± 4,1 | ***<0,001*** |
| CA, cm | 90,3 ± 15,0 | 99,5 ± 12,0 | 81,5 ± 12,0 | ***<0,001*** |
| RCQ | 0,82 ± 0,10 | 0,85 ± 0,09 | 0,80 ± 0,10 | ***<0,001*** |
| Teor de gordura, % | 37,0 ± 6,0 | 39,2 ± 5,2 | 33,6 ± 5,5 | ***<0,001*** |
| Menopausa,% | 32,8% (66) | 26,0% (26) | 39,6%(40) | *0,057* |
| Hipertensão arterial,% | 30,3%(61) | 39,0%(39) | 21,7% (22) | *0,413* |
| Diabete tipo 2,% | 31,8% (64) | 45,0%(45) | 18,1% (19) | ***0,012*** |
| Tabagismo,% | 14,9%(30) | 13,0%(13) | 16,8%(17) | *0,573* |
| Historia familiar de DAC | 23,8% (47) | 14% (14) | 32,6% (33) | *0,188* |
| Prática de atividade física,% | 36,1%(73) | 22%(22) | 50,4%(51) | ***<0,001*** |
| Consumo alcoólico, % | 5,5%(11) | 8%(8) | 2,8%(3) | *0,209* |
| Leptina, ng/mL* | 22,7 ± 19,2 | 30,0 ± 22,2 | 14,3 ± 9,6 | ***<0,001*** |
| Receptor de leptina, ng/mL | 21,3 ± 13,8 | 12,6± 9,3 | 29,8± 12,1 | ***<0,001*** |
| Adiponectina, ng/mL | 25,0±21,3 | 25,8±20,6 | 24,1±18,0 | *0,863* |
| Glicose, mg/dL | 100,8 ± 23,0 | 105,4 ± 23,7 | 96,7± 22,1 | ***<0,001*** |
| Hemoglobina glicada % | 5,7 ± 1,0 | 5,8 ± 1,1 | 5,6 ± 1,0 | ***0,053*** |
| Insulina, mcUI/mL* | 18,7 ± 15,0 | 23,6± 19,3 | 8,5± 6,0 | ***<0,001*** |
| HOMA-β | 61,7±50,7 | 69,5±58,1 | 29,1±21,5 | ***<0,001*** |
| HOMA-IR | 5,5±4,2 | 9,8±6,7 | 2,1±1,7 | ***<0,001*** |
| Colesterol total, mg/dL | 205,0 ± 39,4 | 213,5 ± 41,2 | 196,6 ±35,4 | ***0,002*** |
| HDL-C, mg/dL* | 55,5 ± 14,8 | 59,6 ± 12,0 | 50,1± 16,1 | ***<0,001*** |
| LDL-C, mg/dL* | 124,2 ± 33,8 | 130,7 ± 35,3 | 117,8± 31,1 | ***0,013*** |
| VLDL-C, mg/dL* | 25,4 ± 16,7 | 31,6± 19,5 | 19,6± 10,7 | ***<0,001*** |
| Triglicérides, mg/dL* | 122,2 ± 79.2 | 149,0 ± 94.6 | 97.2 ± 55,1 | ***<0,001*** |
| ApoAI, mg/dL* | 153,3 ± 36,2 | 148,9 ± 35,6 | 157,0 ±36,1 | ***0,041*** |
| ApoB, mg/dL* | 99,4± 32,6 | 101,5 ± 29,8 | 97,3± 35,0 | *0,156* |
| Fibrinogênio, mg/dL* | 367,8 ± 76,6 | 391,0 ± 88,3 | 349,2 ± 59,4 | ***0,002*** |
| usPCR, mg/L | 5,9±1,5 | 2,6±4,8 | 0,93±0,56 | ***<0,001*** |
| TNFα, pg/mL | 6,6±3,0 | 4,8±2,7 | 3,6±1,9 | ***<0,001*** |
| IL-6,ng/mL | 5,5±1,4 | 3,3±2,0 | 2,7±0,87 | ***<0,001*** |
| IL-1β, ng/mL | 0,65±0,17 | 0,40±0,20 | 0,32±0,18 | ***<0,001*** |
| PAI-1, pg/mL | 24,8±11,7 | 19,0±12,5 | 11,2±9,8 | ***<0,001*** |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Os indivíduos com IMC ≥ 30kg/m² foram classificados como obesos (OMS, 2000) .*****Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos. Variáveis contínuas são apresentadas como média ± DP e comparadas por Teste-t de Student[(a)]. Variáveis categóricas foram comparadas por qui-quadrado [(b)]. IMC: índice de massa corporal; DAC: história familiar de doença arterial coronariana; 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.OBS: *Etnia: autodeclaração dos participantes.

## 5.2 Relações entre polimorfismos genéticos e obesidade

Neste relatório, foram realizadas genotipagens dos 201 indivíduos incluídos no estudo. Na **tabela 4**, são apresentadas as frequências genotípicas e alélicas atualizadas dos polimorfismos *LEP* (-2548G>A *e* 19A>G) e *LEPR* (Lys109Arg e Gln223Arg) e na **tabela 5**, são apresentadas as frequências genotípicas e alélicas atualizadas dos polimorfismos *ADIPOQ* (45T<G e 276G<T), *PPARG* (Pro12Ala(34C<G) e 161C<T) e *IL-6* -174 G<C.

As frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos estudados não diferiram entre obesos e grupo controle, sugerindo que esses polimorfismos não estão relacionados com obesidade em nosso grupo. Todos os polimorfismos estudados se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

**Tabela4.** Frequências dos polimorfismos *LEP* e *LEPR* em obesos e grupo controle

| **Polimorfismos** | **Genótipos(%)** | | | **Alelos(%)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| *LEP* G-2548A | GG | **GA** | **AA** | **G** | **A** |
| Obesos (100) | 30 % (30) | 44% (44) | 26% (26) | 52,0 % | 48,0 % |
| Grupo controle (101) | 36,7% (37) | 39,6% (40) | 23,7 % (24) | 56,4 % | 43,6% |
| | $\chi^2$=0,997 (2gl, *p*=0,607) | | | $\chi^2$= 0,628 (1gl, *p*=0,428) | |
| ***LEP* 19A>G** | **AA** | **AG** | **GG** | **A** | **G** |
| Obesos (100) | 31,0 % (31) | 42,0% (42) | 27,0% (27) | 52,0 % | 48,0% |
| Grupo controle (101) | 28,8% (29) | 47,5% (48) | 23,7% (24) | 52,4% | 47,6 % |
| | $\chi^2$= 0,638 (2gl, *p*=0,727) | | | $\chi^2$=0,00200 (1gl, *p*=0,996) | |
| ***LEPR* Lys109Arg** (A1960G) | **AA** | **AG** | **GG** | **A** | **G** |
| Obesos (100) | 40 % (40) | 39% (39) | 21% (21) | 59,5 % | 40,5 % |
| Grupo controle (101) | 52,8% (42) | 35,9% (40) | 11,3% (19) | 61,3% | 38,7% |
| | $\chi^2$=0,516 (2gl, *p*=0,925) | | | $\chi^2$=0,0811 (1gl, *p*=0,776) | |
| ***LEPR* Gln223Arg** (A3468G) | **AA** | **AG** | **GG** | **A** | **G** |
| Obesos (100) | 28% (28) | 49% (49) | 23% (23) | 52,5 % | 47,5 % |
| Grupo controle (101) | 37,7% (38) | 43,5% (44) | 18,8% (19) | 59,4% | 40,6% |
| | $\chi^2$=2,160 (2gl, *p*=0,340) | | | $\chi^2$= 1,672 (1gl, *p*=0,196) | |

NOTA*:* Número de indivíduos entre parênteses.EHW: Equilíbrio de Hardy Weinberg
*LEP:* -2548G>A= $\chi^2$ =2,01; p<0,05 e 19 A<G= $\chi^2$ = 2,12; p<0,05;
*LEPR*:Lys109Arg(c.326A>G)= $\chi^2$ = 2,17, p<0,05 e Gln223Arg(c.668A>G)= $\chi^2$ = 1,03, p<0,05;

**Tabela 5.** Frequências dos polimorfismos *ADIPOQ*, *PPARG* e *IL6* em obesos e grupo controle

| **Polimorfismo** | **Genótipos (%)** | | | **Alelos(%)** | |
|---|---|---|---|---|---|
| ***ADIPOQ* 45T>G** | **TT** | **TG** | **GG** | **T** | **G** |
| Obesos | 34,0% | 46,0% | 20,0% | 57,0 % | 43,0 % |
| (100) | (34) | (46) | (20) | | |
| Grupo controle | 36,6% | 39,6% | 23,8% | 56,4% | 43,6% |
| (101) | (37) | (40) | (24) | | |
| | $\chi^2$= 0,994 (1gl, *p*=0,636) | | | $\chi^2$=0,00183 (1gl, *p*=0,989) | |
| ***ADIPOQ* 276G>T** | **GG** | **GT** | **TT** | **G** | **T** |
| Obesos | 42,0% | 41,0% | 17,0% | 62,5% | 37,5% |
| (100) | (42) | (41) | (17) | | |
| Grupo controle | 32,7% | 43,5% | 23,8% | 54,4% | 45,6% |
| (101) | (33) | (44) | (24) | | |
| | $\chi^2$=2,376 (1gl, *p*=0,305) | | | $\chi^2$=2,357 (1gl, *p*=0,125) | |
| ***PPARG* Pro12Ala** (34C>G) | **CC** | **CG** | **GG** | **C** | **G** |
| Obesos | 30,0% | 46,0% | 24,0% | 53,0 % | 47,0% |
| (100) | (30) | (46) | (24) | | |
| Grupo controle | 30,7% | 41,6% | 27,7% | 51,7% | 48,3% |
| (110) | (31) | (42) | (28) | | |
| | $\chi^2$=1,162(1gl, *p*=0,559) | | | $\chi^2$= 0,0417 (1gl, *p*=0,838) | |
| ***PPARG* 161C>T** | **CC** | **CT** | **TT** | **C** | **T** |
| Obesos | 30% | 36% | 24% | 53,0% | 47,0 % |
| (100) | (30) | (46) | (24) | | |
| Grupo controle | 37,6% | 46,5% | 15,8% | 60,8% | 39,2% |
| (101) | (38) | (47) | (16) | | |
| | $\chi^2$= 2,247 (1gl, *p*=0,280) | | | $\chi^2$=2,241 (1gl, *p*=0,134) | |
| ***IL6* -174G>C** | **GG** | **GC** | **CC** | **G** | **C** |
| Obesos | 48,0% | 42,0% | 10% | 69,0 % | 31,0 % |
| (100) | (48) | (42) | (10) | | |
| Grupo controle | 49,5% | 43,6% | 6,9% | 71,3% | 28,7% |
| (101) | (50) | (44) | (7) | | |
| | $\chi^2$=0,621 (1gl, *p*=0,736) | | | $\chi^2$=0,154 (1gl, *p*=0,695) | |

Nota: Número de indivíduos entre parênteses. EHW: Equilíbrio de Hardy Weinberg.

*ADIPOQ*: 45T-G$\chi^2$ = 3,14, p<0,05 e 276G-T $\chi^2$ = 3,36, p<0,05; *PPARg :*Pro12Ala (34C>G**)=** $\chi^2$ = 3,02, p<0,05 e (161C>T)= $\chi^2$ = 0,64, p<0,05 e *IL-6* (-174G>C) $\chi^2$ = 0,09, p<0,05.

### 5.3 Avaliações do consumo alimentar do grupo obeso

Na **tabela 6**, apresentamos os dados de consumo global de calorias e macronutrientes em 73 obesos que finalizaram as nove semanas e foram avaliados antes e após a intervenção nutricional devido a problemas que ocorreram durante a execução deste projeto. Salienta-se que a intervenção nutricional não influenciou nestes parâmetros.

**Tabela 6.** Avaliação de consumo global de calorias e macronutrientes em obesos, antes e após a intervenção dietética

| Variáveis | Antes (73) | Após (73) | p |
|---|---|---|---|
| Calorias | 1720,0±333,2 | 1665,5±344,3 | 0,485 |
| Carboidratos | 52,7±10,6 | 42,0±22,3 | 0,407 |
| Proteínas | 18,3±5,4 | 15,5±9,6 | 0,718 |
| Lipídios | 27,9±6,8 | 21,7±12,8 | 0,585 |

NOTA: Número de indivíduos entre parênteses. Resultados apresentados como valores de média±desvio padrão e comparados por teste *t*.

A análise dos macronutrientes da dieta, cuja distribuição percentual expressa o consumo adequado dos diferentes grupos de alimentos, mostrou um baixo consumo para carboidratos e lipídios, excedendo em proteínas **(Tabela 7)**.

**Tabela 7**- Proporção recomendada e proporção média de macronutrientes da dieta do grupo obeso

| Macronutientes | Recomendação(%)* | Média(%) | DP(%) |
|---|---|---|---|
| Carboidratos | 50 a 60 | 53,1 | 6,9 |
| Proteínas | 10 a 15 | 19,0 | 4,6 |
| Gorduras | 25 a 30 | 27,8 | 5,9 |

***** Fonte: Institute of Medicine. Dietary reference intakes: applications in dietary planning. Washington, DC: National Academies Press; 2003.

A dieta atual destes indivíduos apresentou valor energético total (VET), em média, de 1860 kcal, e taxa de metabolismo basal (TMB) média, de 1679 kcal, ou seja, o consumo de energia é aproximadamente 10% superior ao necessário, calculando-se a TMB, a partir da equação (FAO-OMS, 1989):

TMB = peso x ajuste do peso de acordo com a idade + estatura

Em relação aos macronutrientes, foi possível observar diferenças estatisticamente significantes apenas para o consumo de carboidratos (**tabela 8**). Foi possível constatar também que os indivíduos pertencentes ao grau de obesidade II e III apresentaram maior VET e consumo de carboidratos (p=0,040, p= 0,017; respectivamente), quando comparados aos do grupo de grau I (**tabela8**).

**Tabela 8.** Relação entre o grau de obesidade, valor energético total (VET) e proporção de macronutrientes

| Grau de obesidade | VET (kcal) | Carboidratos (%) | Proteínas (%) | Lipídios (%) |
|---|---|---|---|---|
| Total (83) | 1860 | 53,1 | 19,0 | 27,8 |
| Grau I (56) | 1870±321,8 | 53,6±15,4 | 18,7±7,5 | 27,5±5,8 |
| Grau II (19) | 1756±309,1 | 52,3±12,8 | 19,8±5,3 | 27,8±5,0 |
| Grau III (08) | 2012±287,6 | 51,6±10,4 | 19,0±4,2 | 29,4±3,5 |
| *p* | *0,345* | ***0,018*** | *0,058* | *0,809* |
| | | | | |
| Grau I (56) | 1870±367,3 | 54,0±15,8 | 19,0±7,0 | 27,5±5,0 |
| Grau II e III (27) | 1831±402,6 | 52,0±13,7 | 19,6±6,3 | 28,2±5,5 |
| *p* | ***0,040*** | ***0,017*** | *0,079* | *0,069* |

NOTA: Número de indivíduos entre parênteses. Variávies contínuas apresentadas como média±DP e comparadas por ANOVA.

Podemos observar, na **tabela 9**, a avaliação dos valores de IMC antes e após a intervenção, dividida em tercis descritos, baseado no VET, já citado acima, foi possível observar mudanças nos valores de IMC em todos os tercis, sendo que o terceiro tercil (consumo calórico acima de 2501kcal) foi significativo (p<0,001).

**Tabela 9.** Avaliação do indice de massa corporal, em obesos, antes e após a intervenção dietética

| Consumo calorico | Antes (73) | Após (73) | p |
|---|---|---|---|
| até 1800 kcal(20) | 35,9±4,5 | 34,6±3,5 | 0,448 |
| 1801 a 2500 kcal (38) | 36,0±8,6 | 35,7±4,4 | 0,325 |
| acima de 2501 kcal (15) | 36,8±9,1 | 33,7±6,7 | **<0,001** |

NOTA: Número de indivíduos entre parentes. Resultados apresentados como valores de média±desvio padrão e comparados por teste *t*.

Para avaliarmos se os indivíduos obesos perderam peso e se está perda de peso influenciou ou não a quantidade do consumo calórico e de macronutrientes, os indivíduos foram divididos em três tercis: no primeiro, aqueles que perderam até 500g, no segundo, aqueles que perderam entre 501 a 1kg e, no terceiro tercil, aqueles que perderam acima de 1 kg. Foi possível observar que, no terceiro tercil, os indivíduos tiveram uma perda significativa de consumo calórico (p=0,027) e do consumo de carboidratos (p=0,042).

**Tabela 10.** Avaliação do consumo de calorias, carboidratos, proteínas e gordura, em obesos, antes e após a intervenção dietética em relação à perda de peso

| Consumo calórico | Antes (73) | Após (73) | p |
|---|---|---|---|
| **Calorias** | | | |
| até 500g (30) | 1768,3±254,8 | 1547,1±221,9 | 0,367 |
| de 501 a 1kg(33) | 2346,3±367,5 | 2045,8±300,6 | 0,258 |
| acima de 1kg(20) | 3740,0±736,8 | 3246,1±378,4 | **0,027** |
| **Carboidratos** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| até 500g (30) | 53,0±7,7 | 49,3±6,2 | 0,341 |
| de 501 a 1kg(33) | 53,4±12,2 | 50,1±6,9 | 0,302 |
| acima de 1kg(20) | 55,5±15,0 | 48,7±8,6 | **0,042** |
| **Proteínas** | | | |
| até 500g (30) | 19,4±5,2 | 15,3±10,7 | 0,190 |
| de 501 a 1kg(33) | 17,7±4,8 | 15,8±8,3 | 0,344 |
| acima de 1kg(20) | 21,5±5,9 | 18,6±6,3 | 0,094 |
| **Gorduras** | | | |
| até 500g (30) | 27,6±5,6 | 24,2±4,8 | 0,674 |
| de 501 a 1kg(33) | 26,1±5,0 | 23,3±4,0 | 0,440 |
| acima de 1kg(20) | 33,4±11,5 | 28,5±10,7 | 0,402 |

NOTA: Número de indivíduos entre parênteses. Resultados apresentados como valores de média±desvio padrão e comparados por teste *t*.

### 5.4 Polimorfismos genéticos e variáveis no período basal

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A, os parâmetros antropométricos e perfil bioquímico, os portadores do genótipo AA foram agrupados com os do genótipo heterozigoto GA. No grupo de obesos, os parâmetros não diferiram entre os genótipos (**Tabela 11**), independentemente do gênero (dados não mostrados). No grupo controle, os indivíduos portadores do genótipo GG apresentaram as concentrações séricas elevadas de VLDL-c e triglicérides ($p<0,05$) já os portadores do genótipo GA+AA, concentração elevada de PAI-1($p<0,05$) (**Tabela 12**).

**Tabela 11.** Relação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (30) | GA+AA (70) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 35,8 ± 5,2 | 34,4 ± 4,7 | *0,476* |
| CA (cm) | 99,1 ± 12,5 | 99,7 ± 11,6 | *0,952* |
| RCQ | 0,83 ± 0,08 | 0,86 ± 0,09 | *0,229* |
| Teor de Gordura (%) | 40,3±4,8 | 38,6±5,1 | *0,134* |
| Leptina (ng/ml) | 28,7 ± 19,6 | 25,4 ± 19,7 | *0,538* |
| LEPR (ng/ml) | 7,5±4,1 | 15,1±9,7 | *0,355* |
| Adiponectina (ng/ml) | 15,9±6,5 | 14,6±6,0 | *0,571* |
| Glicose (mg/dL) | 105,3± 21,8 | 104,9 ± 24,3 | *0,972* |
| Hb glicada% | 5,7±1,8 | 5,8±1,0 | *0,178* |
| Insulina(mcUI/mL*) | 19,3±12,1 | 25,8±20,8 | *0,184* |
| Homa β | 61,0±40,7 | 75,6±63,6 | *0,187* |
| Homa IR | 5,4±4,0 | 11,6±7,9 | *0,305* |
| CT, mg/dL | 212,1 ± 39,0 | 214,2 ± 41,8 | *0,938* |
| HDL-C (mg/dL) | 50,2 ± 9,1 | 52,2 ± 13,0 | *0,619* |
| LDL-C (mg/dL) | 130,4 ± 30,8 | 130,8 ± 36,9 | *0,954* |
| VLDL-C (mg/dL) | 35,1± 24,5 | 29,4± 16,3 | *0,623* |
| TG (mg/dL) | 158,4±112,1 | 144,1±79,0 | *0,478* |
| ApoAI, mg/dL | 146,8 ± 38,7 | 149,6 ± 41,4 | *0,862* |
| ApoB, mg/dL | 82,7 ± 25,3 | 89,1 ± 27,1 | *0,577* |
| Fibrinogênio mg/dL | 351,9±60,6 | 347,0±59,6 | *0,901* |
| usPCR, mg/L | 3,5±3,0 | 6,8±6,0 | *0,516* |
| TNF α, pg/mL | 4,2±2,6 | 5,1±2,7 | *0,088* |
| IL-6, ng/mL | 1,9±1,5 | 3,8±2,2 | *0,625* |
| IL1β, ng/mL | 0,43±0,19 | 0,39±0,18 | *0,384* |
| PAI-1, pg/mL | 19,8±13,9 | 18,8±11,7 | *0,803* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 12.** Relação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (37) | GA+AA (64) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 21,8 ± 4,0 | 22,2 ± 4,1 | *0,981* |
| CA (cm) | 81,6 ± 11,4 | 79,5 ± 16,1 | *0,749* |
| RCQ | 0,82 ± 0,08 | 0,78 ± 0,11 | *0,072* |
| Teor de gordura (%) | 32,7±4,7 | 33,1±4,4 | *0,680* |
| Leptina (ng/ml) | 12,4 ± 7,8 | 15,1± 10,6 | *0,213* |
| LEPR (ng/ml) | 32,5±14,3 | 26,9±8,3 | *0,185* |
| Adiponectina (ng/ml) | 26,8±22,8 | 25,0±21,7 | *0,885* |
| Glicose (mg/dL) | 96,7 ± 10,1 | 97,0 ± 26,2 | *0,162* |
| Hb glicada% | 5,5±0,66 | 5,7±1,8 | *0,815* |
| Insulina (mcUI/mL*) | 11,3±10,1 | 11,1±9,1 | *0,438* |
| Homa β | 41,1±40,0 | 50,6±49,0 | *0,429* |
| Homa IR | 2,6±1,9 | 3,3±2,7 | *0,475* |
| CT, mg/dL | 196,6 ± 33,8 | 197,1 ± 36,9 | *0,946* |
| HDL-C (mg/dL) | 54,4 ± 13,5 | 61,7 ± 17,3 | *0,060* |
| LDL-C (mg/dL) | 119,7 ± 29,7 | 117,3 ± 32,0 | *0,723* |
| VLDL-C (mg/dL) | 22,8± 10,5 | 17,9 ± 10,6 | ***0,006*** |
| TG, mg/dL | 112,1 ± 53,6 | 89,4 ± 53,1 | ***0,011*** |
| ApoAI, mg/dL | 158,1 ± 32,6 | 140,8 ± 45,8 | *0,190* |
| ApoB, mg/dL | 90,3 ± 28,9 | 80,4 ± 20,1 | *0,234* |
| Fribrinogênio, mg/dL | 351,9±60,4 | 347,3±59,6 | *0,756* |
| usPCR, mg/L | 0,81±0,43 | 0,76±0,44 | *0,536* |
| TNFα, pg/mL | 3,9±2,1 | 3,4±1,7 | 0,391 |
| IL-6,ng/mL | 4,7±0,92 | 2,4±0,52 | 0,621 |
| IL1β, ng/mL | 0,40±0,03 | 0,51±0,04 | 0,290 |
| PAI-1, pg/mL | 3,9±2,1 | 9,6±8,8 | **0,022** |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *LEP* 19A>G , os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do genótipo GG foram agrupados com os do genótipo AG. No grupo de obesos, os portadores do genótipo AG+GG apresentaram concentrações elevadas mais insulina de e HDL-c que os portadores de AA (p<0,05).Já indivíduos portadores do genótipo AA apresentaram a concentração aumentada de VLDL-c e o valor aumentado de Homa β, quando comparados aos que têm genótipo AG+GG (**Tabela 13**). No grupo de controle, os portadores do genótipo AA apresentaram concentração mais elevada de hemoglobina glicada que os do genótipo AG+GG (p<0,001) (**Tabela 14**).

**Tabela 13.** Relação entre polimorfismo *LEP* 19A>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | AA (31) | AG+GG (69) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 35,5 ± 4,5 | 34,6 ± 5,1 | *0,336* |
| CA (cm) | 99,6± 11,5 | 99,3 ± 12,1 | *0,907* |
| RCQ | 0,86 ± 0,07 | 0,85 ± 0,10 | *0,341* |
| Teor de gordura (%) | 39,0±4,0 | 39,3±5,5 | *0,932* |
| Leptina (ng/ml) | 29,8 ± 16,5 | 28,0 ± 22,1 | *0,389* |
| LEPR (ng/ml) | 11,8±11.0 | 13,9±6,8 | *0,150* |
| Adiponectina(ng/ml) | 23,8±20,5 | 26,1±22,3 | *0,919* |
| Glicose (mg/dL) | 105,3± 16,8 | 104,9 ± 26,1 | *0,263* |
| Hb glicada% | 5,6±0,41 | 5,9±1,2 | *0,512* |
| Insulina(mcUI/mL*) | 17,2±3,1 | 21,4±12,8 | ***0,050*** |
| Homa β | 72,6±8,9 | 65,5±36,6 | ***0,037*** |
| Homa IR | 5,2±0,93 | 5,3±3,4 | *0,086* |
| CT, mg/dL | 213,7± 39,9 | 213,0 ± 41,7 | *0,747* |
| HDL-C (mg/dL) | 49,6 ± 13,1 | 52,3± 11,4 | ***0,038*** |
| LDL-C (mg/dL) | 133,2 ± 36,1 | 129,5 ± 34,6 | *0,645* |
| VLDL-C (mg/dL) | 35,0 ± 18,5 | 29,6± 19,7 | ***0,045*** |
| TG, mg/dL | 153,9± 65,9 | 146,6 ± 100,1 | *0,150* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ApoAI,(mg/dL) | 139,2±33,4 | 153,7±36,0 | *0,089* |
| ApoB,(mg/dL) | 101,2±30,2 | 101,7±29,6 | *0,942* |
| Fribrinogênio,(mg/dL) | 401,4±97,3 | 387,2±84,1 | *0,723* |
| usPCR, mg/L | 6,5±4,6 | 3,7±1,8 | *0,149* |
| TNF-α, pg/mL | 3,8±2,3 | 5,4±3,2 | *0,058* |
| IL-6,ng/mL | 4,5±2,3 | 2,4±2,0 | *0,619* |
| IL1β,ng/mL | 18,3±13,3 | 19,3±12,1 | *0,623* |
| PAI-1, pg/mL | 20,7±15,8 | 19,1±13,7 | *0,658* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina que as que foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 14.** Relação entre o polimorfismo *LEP* 19A>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | AA (29) | AG+GG (72) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 21,5± 4,0 | 22,8± 4,1 | *0,192* |
| CA (cm) | 80,4± 13,3 | 81,9± 11,4 | *0,477* |
| RCQ | 0,78 ± 0,14 | 0,81 ± 0,08 | *0,731* |
| Teor de gordura (%) | 39,8±2,4 | 34,0±5,5 | *0,297* |
| Leptina (ng/ml) | 15,3 ± 10,3 | 13,8± 9,0 | *0,629* |
| LEPR(ng/ml) | 31,8±14,6 | 29,2±12,1 | *0,445* |
| Adiponectina, ng/ml | 27,6±20,1 | 25,5±17,6 | *0,657* |
| Glicose (mg/dL) | 95,3 ± 7,3 | 96,8 ± 25,1 | *0,132* |
| Hb glicada% | 6,1±0,41 | 5,6±1,2 | ***0,043*** |
| Insulina (mcUI/mL*) | 10,3±7,6 | 8,8±5,3 | *0,169* |
| Homa β | 33,5±23,8 | 30,3±21,0 | *0,187* |
| Homa IR | 2,7±2,0 | 2,2±1,6 | *0,216* |
| CT, mg/dL | 193,7 ± 33,7 | 197,4 ± 36,0 | *0,646* |
| HDL-C (mg/dL) | 60,1± 16,2 | 58,5 ± 16,3 | *0,617* |
| LDL-C (mg/dL) | 116,9± 24,0 | 118,5 ± 33,3 | *0,852* |
| VLDL-C (mg/dL) | 16,7± 6,0 | 20,8 ± 12,0 | *0,160* |
| TG, mg/dL | 82,7 ± 30,3 | 103,0 ± 60,1 | *0,181* |
| ApoA | 152,7±43,5 | 160,0±33,0 | *0,408* |
| ApoB | 95,8±49,6 | 97,5±27,8 | *0,174* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Fribrinogênio(mg/dL) | 344,0±69,1 | 350,7±54,4 | *0,684* |
| usPCR, mg/L | 1,4±0,77 | 0,69±0,42 | *0,954* |
| TNF-α, pg/mL | 5,1±2,7 | 2,7±1,6 | 0,621 |
| IL-6,ng/mL | 6,1±1,8 | 1,6±0,33 | 0,996 |
| IL 1β,ng/mL | 0,50±0,05 | 1,0±0,07 | *0,989* |
| PAI-1, pg/mL | 12,1±10,1 | 10,6±9,0 | *0,531* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G) e as variáveis estudadas, os portadores do genótipo GG foram agrupados com os do genótipo AG. No grupo de obesos, os portadores do genótipo AG+GG apresentaram valores de CA e de RCQ maiores a concentração aumentada de ApoB se comparadas com os portadores do genótipo AA ($p<0,05$), além de a concentração elevada de HDL-c ($p<0,05$), conforme se vê na **Tabela 15**. No grupo grupo controle, os indivíduos portadores do genótipo AG+GG apresentaram os valores aumentados de IMC, CA , teor de gordura e concentração elevada de usPCR e enquanto que os portadores do genótipo AA apresentaram elevada de IL-6 ($p<0,05$) conforme demonstrou-se na**Tabela 16**.

**Tabela 15.** Relação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | AA (40) | AG+GG (60) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 34,6 ± 5,3 | 35,3 ± 4,5 | *0,190* |
| CA (cm) | 95,1± 12,8 | 102,4 ± 9,4 | ***0,003*** |
| RCQ | 0,83 ± 0,09 | 0,87 ± 0,07 | ***0,011*** |
| Teor de gordura (%) | 38,2±4,6 | 39,8±4,3 | *0,159* |
| Leptina (ng/ml) | 29,9 ± 23,7 | 28,0 ± 17,7 | *0,935* |
| LEPR (ng/ml) | 13,2±8,6 | 12,8±10,4 | *0,616* |
| Adionectina | 18,7±12,3 | 28,7±20,6 | *0,486* |
| Glicose (mg/dL) | 103,5± 25,4 | 106,3± 27,6 | *0,130* |
| Hb glicada% | 5,6±0,54 | 5,9±1,5 | *0,169* |
| Insulina(mcUI/mL*) | 39,4±29,5 | 20,6±9,1 | *0,963* |
| Homa β | 88,0±80,4 | 66,0±35,3 | *0,693* |
| Homa IR | 9,0±16,1 | 5,7±2,6 | *0,748* |
| CT, mg/dL | 217,8 ± 42,1 | 210,8 ± 38,7 | *0,357* |
| HDL-C (mg/dL) | 55,1 ± 11,5 | 49,2 ± 13,5 | ***0,007*** |
| LDL-C (mg/dL) | 131,6 ± 31,3 | 130,0± 42,1 | *0,834* |
| VLDL-C (mg/dL) | 28,3 ± 12,5 | 33,3± 22,3 | *0,671* |
| TG, mg/dL | 147,4 ± 74,8 | 149,5 ± 72,3 | *0,616* |
| ApoA | 147,4±34,8 | 150,0±34,1 | *0,538* |
| ApoB | 93,6±29,6 | 106,7±31,8 | ***0,040*** |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 388,2±108,8 | 392,9±78,6 | *0,513* |
| usPCR, mg/L | 4,3±1,5 | 6,1±3,2 | *0,101* |
| TNF-α, pg/mL | 5,0±2,9 | 4,7±2,8 | *0,667* |
| IL-6,ng/mL | 2,3±1,9 | 3,9±2,1 | *0,442* |
| IL-1 β, ng/mL | 0,43±0,16 | 0,38±0,20 | *0,677* |
| PAI-1, pg/mL | 18,2±12,8 | 19,2±12,3 | *0,461* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 16.** Relação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | *P* |
|---|---|---|---|
| | AA (42) | AG+GG (59) | |
| IMC (kg/m²) | 20,7 ± 4,1 | 23,4± 4,0 | ***0,008*** |
| CA (cm) | 79,4 ± 12,0 | 83,7± 12,3 | ***0,027*** |
| RCQ | 0,80 ± 0,10 | 0,81 ± 0,09 | *0,267* |
| Teor de gordura (%) | 30,6 ±5,5 | 34,8±6,3 | ***0,014*** |
| Leptina (ng/ml) | 13,4 ± 10,7 | 17,1 ± 11,3 | *0,075* |
| LEPR (ng/ml) | 12,2±10,7 | 12,4±6,9 | *0,227* |
| Adiponectina (ng/ml) | 29,0±25,0 | 26,3±20,4 | *0,405* |
| Glicose (mg/dL) | 96,7 ± 22,0 | 99,1 ± 27,6 | *0,438* |
| Hb glicada% | 5,6±1,1 | 5,8 ± 1,2 | *0,535* |
| Insulina (mcU/mL) | 8,5±5,6 | 9,9±6,2 | *0,668* |
| Homa β | 28,8±21,0 | 32,9±21,7 | *0,883* |
| Homa IR | 2,1±1,7 | 2,5±1,8 | *0,250* |
| CT, mg/dL | 196,4± 35,4 | 199,0 ± 35,5 | *0,528* |
| HDL-C (mg/dL) | 59,0 ± 16,3 | 58,1 ± 13,8 | *0,889* |
| LDL-C (mg/dL) | 117,8 ± 31,1 | 121,4±31,4 | *0,248* |
| VLDL-C (mg/dL) | 19,6± 10,7 | 19,5 ± 8,5 | *0,440* |
| TG, mg/dL | 97,2± 54,1 | 96,7 ± 42,8 | *0,428* |
| ApoA | 157,7±36,1 | 154,3±35,4 | *0,215* |
| ApoB | 97,3±35,0 | 103,3±39,0 | *0,157* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 346,2±65,4 | 348,3±55,7 | *0,755* |
| usPCR, mg/L | 0,92±0,53 | 1,1±0,72 | ***0,019*** |
| TNF-α, pg/mL | 4,9±1,9 | 2,9±1,9 | *0,250* |
| IL-6, ng/mL | 4,7±0,92 | 2,4±0,76 | ***0,024*** |
| IL1β, ng/mL | 0,50±0,04 | 0,80±0,14 | *0,234* |
| PAI-1, pg/mL | 12,4±11,3 | 9,4±8,0 | 0,172 |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg (A3468G) e as variáveis estudadas, os portadores do genótipo GG foram agrupados com os do genótipo AG. Os obesos portadores do genótipo AA apresentaram maiores valores de taxa de gordura corporal e de hemoglobina glicada, além da concentração aumentada de Pc-R ($p<0,05$), quando comparados aos portadores do genótipo AG+GG (**Tabela 17**). Ao avaliarmos o grupo controle, não encontramos diferenças significativas entre os genótipos. (**Tabela 18**).

**Tabela 17.** Relação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg(c.668A>G) parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | AA (23) | AG+GG (72) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 35,5 ± 6,1 | 34,4± 4,3 | *0,828* |
| CA (cm) | 100,4 ± 14,6 | 99,1 ± 10,7 | *0,657* |
| RCQ | 0,86 ± 0,11 | 0,85 ± 0,08 | *0,907* |
| Teor de gordura (%) | 41,5±4,3 | 38,4±5,0 | ***0,010*** |
| Leptina (ng/ml) | 31,8 ± 21,1 | 27,3 ± 19,7 | *0,320* |
| LEPR(ng/ml) | 14±8,2 | 13,2±9,6 | *0,280* |
| Adiponectina (ng/mL) | 26,0±21,5 | 25,6±18,7 | *0,916* |
| Glicose (mg/dL) | 109,0± 31,1 | 103,6 ± 20,1 | *0,461* |
| Hb glicada% | 6,0±0,90 | 5,7±1,1 | ***0,019*** |
| Insulina (mcU/mL) | 22,5±11,5 | 27,9±24,0 | *0,556* |
| Homa β | 74,4±42,5 | 72,8±62,0 | *0,643* |
| Homa IR | 6,0±3,3 | 11,3±7,0 | *0,629* |
| CT mg/dL | 218,8± 36,4 | 211,8± 42,6 | *0,177* |
| HDL-C (mg/dL) | 54,4± 15,0 | 50,6 ± 10,5 | *0,346* |
| LDL-C (mg/dL) | 127,5± 38,8 | 131,8± 33,7 | *0,597* |
| VLDL-C(mg/dL) | 35,6 ± 18,5 | 29,6± 19,6 | *0,088* |
| TG, mg/dL | 164,1± 88,1 | 143,0 ± 91,6 | *0,227* |
| ApoA | 149,8±35,8 | 148,6±35,8 | *0,886* |
| ApoB | 104,7±34,8 | 100,3±27,4 | *0,521* |
| Fibrinogênio(mg/dL) | 406,6±93,7 | 384,0±84,8 | *0,304* |
| usPCR, mg/L | 6,0±0,90 | 4,6±2,3 | ***0,026*** |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TNFα, pg/mL | 4,2±2,7 | 5,0±2,7 | *0,349* |
| IL-6, ng/mL | 1,4±1,0 | 3,8±2,4 | *0,410* |
| IL-1 β, ng/mL | 0,46±0,17 | 0,38±0,19 | *0,211* |
| PAI-1, pg/mL | 19,1±11,3 | 18,9±13,0 | *0,976* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 18.** Relação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg (c.668A>G)e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | AA (38) | AG+GG (63) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,6 ± 3,6 | 22,3 ± 4,2 | *0,613* |
| CA (cm) | 82,2± 11,1 | 81,0± 12,2 | *0,583* |
| RCQ | 0,79 ± 0,13 | 0,80 ± 0,08 | *0,888* |
| Teor de gordura (%) | 33,3 ±5,0 | 33,8±5,7 | *0,685* |
| Leptina (ng/ml) | 15,8± 10,3 | 13,6 ± 8,8 | *0,591* |
| LEPR(ng/ml) | 26,1±7,3 | 31,2±13,2 | *0,331* |
| Adiponectina (ng/mL) | 26,4±18,7 | 26,7±23,4 | *0,534* |
| Glicose (mg/dL) | 97,1 ± 13,3 | 96,4± 25,4 | *0,266* |
| Hb glicada% | 5,6±0,95 | 5,7±1,1 | *0,373* |
| Insulina (mcUI/mL) | 9,3±13,3 | 8,1±5,7 | *0,451* |
| Homa β | 30,3 ±19,8 | 27,7±22,2 | *0,492* |
| Homa IR | 2,3±1,8 | 1,9±1,59 | *0,318* |
| CT, mg/dL | 200,4 ± 30,8 | 193,9± 37,8 | *0,388* |
| HDL-C (mg/dL) | 59,5 ± 16,4 | 58,5 ± 16,1 | *0,870* |
| LDL-C (mg/dL) | 122,8 ± 25,6 | 114,8 ±33,7 | *0,255* |
| VLDL-C (mg/dL) | 17,8± 8,6 | 20,7 ± 11,7 | *0,249* |
| TG, mg/dL | 89,3 ± 43,2 | 102,2 ± 59,5 | *0,364* |
| ApoA | 156,2±38,4 | 158,6±34,6 | *0,760* |
| ApoB | 105,1±41,2 | 92,9±30,1 | *0,058* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 346,9±59,8 | 350,6±58,7 | *0,767* |
| usPCR, mg/L | 0,85±0,50 | 0,97±0,54 | *0,524* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TNF-α, pg/mL | 4,0±2,1 | 4,5±1,9 | 0,819 |
| IL-6, ng/mL | 0,19±0,14 | 0,45±0,28 | 0,597 |
| IL-1 β, ng/mL | 0,40±0,15 | 0,68±0,10 | 0,790 |
| PAI-1, pg/mL | 12,4±10,1 | 10,6±9,4 | 0,230 |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G, os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do genótipo raro GG foram agrupados com os do genótipo heterozigoto TG. Os obesos portadores do genótipo TG+GG apresentaram maiores concentrações de CT e LDL-c que os portadores de genótipo TT (p<0,05)(**Tabela 19**). No grupo controle, os indivíduos portadores do genótipo TT apresentaram concentrações elevadas de glicose e triglicérides quando comparados aos portadores do genótipo TG+GG(p<0,05). (**Tabela 20**).

**Tabela 19.** Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | TT (34) | TG+GG (66) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 35,1 ± 5,6 | 34,8 ± 4,5 | *0,904* |
| CA (cm) | 100,8 ± 11,7 | 98,6 ± 11,9 | *0,504* |
| RCQ | 0,85 ± 0,11 | 0,85± 0,09 | *0,782* |
| Teor de gordura (%) | 39,6 ±5,3 | 39,0±5,0 | *0,653* |
| Leptina (ng/ml) | 27,8 ± 26,0 | 25,1 ± 20,0 | *0,724* |
| LEPR (ng/ml) | 12,6±6,2 | 13,8±10,5 | *0,984* |
| Adiponectina(ng/mL) | 27,8±15,9 | 29,5±18,9 | *0,854* |
| Glicose (mg/dL) | 104,7 ± 17,2 | 105,3 ± 26,5 | *0,216* |
| Hb glicada% | 5,8 ±0,71 | 5,8±1,2 | *0,277* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Insulina(mcUI/mL) | 18,5±7,8 | 27,6±31,5 | *0,273* |
| Homa β | 59,6±24,4 | 84,3±71,7 | *0,240* |
| Homa IR | 5,0±2,5 | 12,7±8,2 | *0,370* |
| CT, mg/dL | 202,4± 36,7 | 219,8± 42,2 | ***0,032*** |
| HDL-C (mg/dL) | 51,0 ± 10,9 | 51,9 ± 12,6 | *0,877* |
| LDL-C(mg/dL) | 119,5 ± 36,2 | 136,9± 33,0 | ***0,021*** |
| VLDL-C (mg/dL) | 31,7 ± 18,7 | 31,0± 19,9 | *0,994* |
| TG, mg/dL | 144,3± 78,5 | 151,2 ± 97,2 | *0,892* |
| ApoAI, mg/dL | 147,7± 30,0 | 149,2 ± 38,3 | *0,347* |
| ApoB, mg/dL | 105,4± 27,8 | 99,4 ± 30,3 | *0,359* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 381,8±83,8 | 397,6±90,8 | *0,466* |
| usPCR, mg/L | 5,8±0,71 | 5,5±2,2 | *0,102* |
| TNFα, pg/mL | 5,2±2,6 | 5,7±2,0 | *0,145* |
| IL-6, ng/mL | 2,3±1,5 | 4,1±2,9 | *0,570* |
| IL-1 β, ng/mL | 0,54±0,17 | 0,41±0,19 | *0,123* |
| PAI-1, pg/mL | 18,7±11,0 | 21,9±13,6 | *0,734* |

Nota: Número de indivíduos em parêntesis. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina que foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 20.** Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | TT (37) | TG+GG (64) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,1 ± 3,6 | 22,6± 4,2 | *0,709* |
| CA (cm) | 83,6 ± 12,6 | 80,2± 11,5 | *0,195* |
| RCQ | 0,82 ± 0,10 | 0,78 ± 0,10 | *0,180* |
| Teor de gordura (%) | 32,6 ±5,0 | 34,2±5,6 | *0,163* |
| Leptina (ng/ml) | 14,8± 11,2 | 8,1 ± 6,3 | *0,114* |
| LEPR(ng/ml) | 26,7±11,8 | 33,2±11,9 | *0,068* |
| Adiponectina (ng/mL) | 26,0±19,1 | 26,7±23,4 | *0,423* |
| Glicose (mg/dL) | 101,6 ± 30,2 | 93,6 ± 13,0 | 0,006 |
| Hb glicada% | 6,2±1,6 | 5,5±0,76 | 0,066 |
| Insulina (mcUI/mL) | 6,8±3,5 | 9,0±6,2 | 0,367 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Homa β | 19,7±13,0 | 31,1±22,6 | 0,106 |
| Homa IR | 2,0±1,7 | 2,1±1,7 | 0,707 |
| CT, mg/dL | 196,3 ± 28,8 | 196,4 ± 38,9 | 0,982 |
| HDL-C (mg/dL) | 55,0 ± 12,4 | 61,4 ± 17,8 | 0,154 |
| LDL-C (mg/dL) | 119,1 ± 28,8 | 117,0 ±32,2 | 0,739 |
| VLDL-C (mg/dL) | 21,9± 12,4 | 18,2± 9,2 | 0,059 |
| TG, mg/dL | 110,1 ± 62,1 | 89,4 ± 46,4 | ***0,028*** |
| ApoAI, mg/dL | 150,7 ± 39,5 | 161,7± 33,3 | 0,162 |
| ApoB, mg/dL | 92,2 ± 26,3 | 100,2 ± 38,9 | 0,342 |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 347,1±55,2 | 350,5±61,9 | 0,791 |
| usPCR, mg/L | 0,35±0,26 | 0,68±1,2 | 0,246 |
| TNF-α, pg/mL | 4,2±2,0 | 4,6±2,0 | 0,345 |
| IL-6, ng/mL | 0,22±0,14 | 0,54±0,28 | 0,764 |
| IL-1 β, ng/mL | 0,41±0,19 | 0,65±0,10 | 0,719 |
| PAI-1, pg/mL | 15,8±10,4 | 11,6±9,7 | 0,220 |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T, os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do genótipo raro TT foram agrupados com os do genótipo heterozigoto GT. No grupo de obesos, os indivíduos portadores do genótipo GG apresentaram valores aumentados de IMC, CA e RCQ($p<0,05$) e de teor de gordura($p<0,05$) e a concentração de IL-6 que os portadores do genótipo TG+GG ($p<0,05$) (**Tabela 21**). O grupo controle apresentou valores similares dos parâmetros avaliados entre os genótipos (**Tabela 22**).

**Tabela 21.** Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (42) | GT+TT (58) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 36,1 ± 5,4 | 33,9± 4,3 | ***0,034*** |
| CA (cm) | 102,7 ± 11,1 | 96,9 ± 11,8 | ***0,020*** |
| RCQ | 0,87 ± 0,08 | 0,83 ± 0,09 | ***0,019*** |
| Teor de gordura (%) | 39,7 ±5,6 | 38,8±4,6 | ***<0,001*** |
| Leptina (ng/ml) | 32,3 ± 28,1 | 26,6 ± 13,7 | *0,830* |
| LEPR(ng/ml) | 10,0±5,5 | 16,1 ±10,8 | *0,084* |
| Adiponectina (ng/mL) | 26,8±19,0 | 20,6±18,0 | *0,340* |
| Glicose (mg/dL) | 109,5 ± 31,3 | 101,7 ± 14,6 | *0,665* |
| Hb glicada% | 6,0±1,3 | 5,6±0,78 | *0,334* |
| Insulina(mcUI/mL) | 36,1±28,7 | 20,0±9,3 | *0,666* |
| Homa β | 83,0±78,0 | 66,6±31,5 | *0,867* |
| Homa IR | 9,0±14,6 | 5,2±3,0 | *0,393* |
| CT, mg/dL | 216,3 ± 44,7 | 211,5 ± 38,1 | *0,634* |
| HDL-C (mg/dL) | 50,7 ± 10,6 | 52,5 ± 13,0 | *0,473* |
| LDL-C (mg/dL) | 131,2 ± 42,2 | 130,3± 28,7 | *0,827* |
| VLDL-C (mg/dL) | 32,4 ± 18,0 | 30,4± 20,5 | *0,316* |
| TG, mg/dL | 154,5± 77,9 | 144,4 ± 99,7 | *0,176* |
| ApoAI, mg/dL | 145,0 ± 36,7 | 152,1 ± 34,4 | *0,466* |
| ApoB, mg/dL | 97,0± 32,3 | 105,2 ± 26,7 | *0,185* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 397,4±94,6 | 386,3±82,7 | *0,722* |
| usPCR, mg/L | 5,0±2,3 | 4,6±2,7 | *0,641* |
| TNF-α,pg/mL | 5,5±2,7 | 6,0±2,7 | *0,138* |
| IL-6,ng/mL | 5,0±3,4 | 2,0±1,4 | ***0,006*** |
| IL-1β,ng/mL | 0,42±0,11 | 0,39±0,18 | *0,631* |
| PAI-1, pg/mL | 20,1±10,5 | 17,3±13,3 | *0,110* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 22.** Relação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (33) | GT+TT (68) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,8 ± 4,0 | 22,3 ± 4,0 | *0,703* |
| CA (cm) | 81,3 ± 11,7 | 81,6 ± 12,1 | *0,933* |
| RCQ | 0,80 ± 0,08 | 0,80 ± 0,11 | *0,966* |
| Teor de gordura (%) | 34,2 ±4,0 | 33,3 ±6,1 | *0,205* |
| Leptina (ng/ml) | 14,8± 8,9 | 14,0± 9,6 | *0,536* |
| LEPR(ng/ml) | 30,6±12,7 | 27,4±11,7 | *0,483* |
| Adiponectina (ng/mL) | 24,6±15,9 | 25,8±20,1 | *0,563* |
| Glicose (mg/dL) | 99,5 ± 32,3 | 95,2 ± 12,9 | *0,970* |
| Hb glicada% | 5,8±1,5 | 5,6±0,80 | *0,978* |
| Insulina (mcUI/mL) | 9,1±6,1 | 8,3±0,80 | *0,429* |
| Homa β | 30,0±22,1 | 28,4±21,0 | *0,595* |
| Homa IR | 2,4±1,9 | 2,0±1,6 | *0,328* |
| CT, mg/dL | 198,7 ± 33,9 | 195,2 ± 36,1 | *0,651* |
| HDL-C (mg/dL) | 56,1± 11,9 | 60,4 ± 17,9 | *0,436* |
| LDL-C (mg/dL) | 121,4 ± 33,8 | 116,1 ± 29,5 | *0,431* |
| VLDL-C (mg/dL) | 21,0± 11,7 | 18,9± 10,1 | *0,219* |
| TG, mg/dL | 105,1 ± 58,7 | 93,1 ± 51,1 | *0,136* |
| ApoAI, mg/dL | 161,0 ± 32,3 | 156,0 ± 37,8 | *0,542* |
| ApoB, mg/dL | 104,1 ± 46,2 | 93,8 ± 27,0 | *0,500* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 362,3±71,6 | 342,3±50,6 | *0,120* |
| usPCR, mg/L | 0,75±0,65 | 1,0±0,48 | *0,086* |
| TNF-α, pg/mL | 3,2±1,8 | 4,2±2,1 | *0,874* |
| IL-6,ng/mL | 2,6±1,0 | 4,3±1,7 | *0,516* |
| IL-1β,ng/ml | 0,83±0,34 | 0,62±0,21 | *0,163* |
| PAI-1, pg/mL | 10,9±8,3 | 12,2±10,3 | *0,235* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do

genótipo raro GG (Ala) foram agrupados com os do genótipo heterozigoto CG. No grupo de obesos, os portadores do genótipo CG+GG apresentaram maior concentração de Pc-R e valores elevados de IMC (p<0,05) (**Tabela 23**). No grupo controle, não encontramos diferenças entre os genótipos estudados (**Tabela 24**).

**Tabela 23.** Relação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | CC (30) | CG+GG (70) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 33,9 ± 5,6 | 35,1 ± 4,6 | ***0,014*** |
| CA (cm) | 98,1 ± 11,8 | 100,2 ± 12,0 | *0,473* |
| RCQ | 0,87 ± 0,09 | 0,85 ± 0,09 | *0,981* |
| Teor de gordura (%) | 38,7 ±4,8 | 39,3±5,3 | *0,489* |
| Leptina (ng/ml) | 25,5 ± 23,0 | 30,0 ± 18,9 | *0,165* |
| LEPR(ng/ml) | 10,0±5,5 | 16,1 ±10,8 | *0,093* |
| Adiponectina (ng/mL) | 28,1±23,6 | 23,9±21,7 | *0,730* |
| Glicose (mg/dL) | 103,9 ± 25,7 | 105,6 ± 22,7 | *0,972* |
| Hb glicada% | 5,7±0,60 | 5,8±1,2 | *0,952* |
| Insulina(mcUI/mL) | 19,7±11,8 | 26,3±24,0 | *0,554* |
| Homa β | 69,5±46,8 | 73,1±58,7 | *0,669* |
| Homa IR | 4,8±2,8 | 10,7±7,1 | *0,338* |
| CT, mg/dL | 210,9 ± 40,6 | 213,6± 41,5 | *0,741* |
| HDL-C (mg/dL) | 51,8 ± 11,3 | 51,4 ± 12,5 | *0,994* |
| LDL-C (mg/dL) | 127,7 ± 41,4 | 135,8± 31,8 | *0,681* |
| VLDL-C (mg/dL) | 29,6 ± 13,7 | 30,8± 20,1 | *0,623* |
| TG, mg/dL | 143,3± 72,3 | 150,1 ± 98,3 | *0,888* |
| ApoAI, mg/dL | 148,5 ± 37,3 | 148,9 ± 34,8 | *0,669* |
| ApoB, mg/dL | 98,1± 32,0 | 102,0± 26,3 | *0,576* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 393,1±84,1 | 391,0±89,4 | *0,878* |
| usPCR, mg/L | 1,9±1,0 | 5,1±3,0 | ***0,031*** |
| TNF-α, pg/mL | 5,2±2,8 | 4,6±2,8 | *0,293* |
| IL-6, ng/mL | 2,1±1,3 | 4,0±2,3 | *0,848* |
| IL-1β, ng/mL | 0,46±0,17 | 0,32±0,17 | *0,265* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| PAI-1, pg/mL | 19,3±12,7 | 19,8±11,6 | *0,721* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade

**Tabela 24.** Relação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | CC (31) | CG+GG (70) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,1 ± 4,1 | 22,6 ± 4,0 | *0,585* |
| CA (cm) | 79,4 ± 12,1 | 82,3 ± 11,8 | *0,250* |
| RCQ | 0,77 ± 0,13 | 0,81 ± 0,04 | *0,241* |
| Teor de gordura (%) | 33,4 ±4,6 | 33,7 ±5,7 | *0,829* |
| Leptina (ng/ml) | 13,8± 9,7 | 14,8± 9,4 | *0,497* |
| LEPR(ng/ml) | 30,6±12,7 | 27,4±11,7 | *0,190* |
| Adiponectina (ng/mL) | 18,5±11,7 | 27,0±13,6 | *0,191* |
| Glicose (mg/dL) | 91,6± 14,7 | 97,9 ± 25,1 | *0,732* |
| Hb glicada% | 5,1±1,1 | 5,7±1,1 | *0,205* |
| Insulina(mcUI/mL) | 8,1±5,1 | 5,4±1,4 | *0,729* |
| Homa β | 28,1±19,7 | 29,1 ±21,8 | *0,912* |
| Homa IR | 1,9±1,1 | 2,2±1,8 | *0,739* |
| CT, mg/dL | 187,2 ± 41,1 | 198,1 ± 36,7 | *0,195* |
| HDL-C (mg/dL) | 57,5 ± 17,6 | 59,0 ± 16,2 | *0,726* |
| LDL-C (mg/dL) | 113,1 ± 31,7 | 118,7 ± 31,9 | *0,426* |
| VLDL-C (mg/dL) | 17,3± 6,7 | 20,5± 11,8 | *0,288* |
| TG, mg/dL | 86,5 ± 34,5 | 101,5 ± 59,8 | *0,419* |
| ApoAI, mg/dL | 162,2 ± 34,7 | 155,4 ± 36,5 | *0,381* |
| ApoB, mg/dL | 88,6 ± 25,6 | 101,4 ± 38,0 | *0,077* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 343,2±98,1 | 347,6±51,9 | *0,796* |
| usPCR, mg/L | 1,0±0,53 | 0,87±0,53 | *0,238* |
| TNF-α, pg/mL | 2,0±1,5 | 4,1±2,3 | *0,246* |
| IL-6, ng/mL | 3,3±1,2 | 3,7±0,72 | *0,621* |
| IL 1β, ng/mL | 0,54±0,08 | 0,41±0,14 | *0,277* |
| PAI-1, pg/mL | 11,8±10,1 | 11,5±9,7 | *0,900* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da

glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *PPARG* 161C>T, os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do genótipo TT foram agrupados com os do genótipo CT. No grupo obeso, os portadores do genótipo CC apresentaram concentração elevada de HDL-c($p<0,05$) (**Tabela 25**). Já no grupo controle, os indivíduos portadores do genótipo CC apresentaram valores aumentados de Homa β e ao paso que portadores do genótipo CT+TT apresentaram valores aumentados de Homa IR e IL-1β($p<0,05$) (**Tabela 26**).

**Tabela 25.** Relação entre o polimorfismo *PPARG* 161C>T, parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | CC (30) | CT+TT (70) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 34,1± 5,5 | 34,7 ± 4,6 | *0,869* |
| CA (cm) | 96,1± 12,6 | 100,6 ± 11,3 | *0,061* |
| RCQ | 0,84 ± 0,12 | 0,86 ± 0,07 | *0,630* |
| Teor de gordura (%) | 40,7 ±5,3 | 38,6±4,8 | *0,074* |
| Leptina (ng/ml) | 23,7 ± 22,0 | 29,2 ± 14,6 | *0,053* |
| LEPR(ng/ml) | 10±5,5 | 16,1 ±10,8 | *0,494* |
| Adiponectina (ng/mL) | 27,2±18,4 | 26,7±25,0 | *0,285* |
| Glicose (mg/dL) | 108,6± 33,1 | 103,4 ± 17,7 | *0,959* |
| Hb glicada% | 5,9±1,4 | 5,7±0,84 | *0,562* |
| Insulina(mcUI/mL) | 31,9±43,3 | 20,6±10,7 | *0,615* |
| Homa β | 94,6±77,8 | 66,0±32,9 | *0,521* |
| Homa IR | 17,9±10,0 | 5,6 ±3,5 | *0,686* |
| CT, mg/dL | 211,5 ± 45,7 | 214,4 ± 40,3 | *0,728* |
| HDL-C (mg/dL) | 54,9 ± 10,2 | 50,1± 12,5 | ***0,017*** |
| LDL-C (mg/dL) | 130,6 ± 38,1 | 130,8± 33,7 | *0,951* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| VLDL-C (mg/dL) | 29,3 ± 14,5 | 32,1± 21,3 | *0,846* |
| TG, mg/dL | 132,9± 62,5 | 155,8 ± 100,6 | *0,341* |
| ApoA | 154,5±37,8 | 146,4±34,2 | *0,831* |
| ApoB | 97,7±36,8 | 103,2±25,5 | *0,411* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 394,4±106,2 | 389,2±76,8 | *0,936* |
| usPCR, mg/L | 5,9±1,4 | 4,1±2,1 | *0,071* |
| TNF-α, pg/mL | 5,5±2,4 | 4,7±2,8 | *0,128* |
| IL-6, ng/mL | 2,1±1,9 | 3,7±1,9 | *0,190* |
| IL-1β, ng/mL | 0,70±0,18 | 0,40±0,17 | *0,931* |
| PAI-1, pg/mL | 15,9±10,7 | 21,1±13,3 | *0,061* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 26.** Relação entre o polimorfismo *PPARG* 161C>T, parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | CC (38) | CT+TT (63) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,8 ± 4,1 | 21,6± 3,7 | *0,188* |
| CA (cm) | 81,8 ± 11,9 | 80,7 ± 12,2 | *0,677* |
| RCQ | 0,80 ± 0,08 | 0,78± 0,14 | *0,487* |
| Teor de gordura (%) | 34,1 ±5,8 | 32,6±4,6 | *0,292* |
| Leptina (ng/ml) | 12,8± 8,5 | 16,6± 11,0 | *0,215* |
| LEPR(ng/ml) | 30,6±12,7 | 27,4±11,7 | *0,679* |
| Adiponectina(ng/mL) | 25,6±18,9 | 24,0±17,4 | *0,592* |
| Glicose (mg/dL) | 93,4± 15,4 | 100,5 ± 33,4 | *0,380* |
| Hb glicada% | 5,5±0,98 | 5,9±1,6 | *0,933* |
| Insulina(mcUI/mL) | 9,3±6,1 | 5,8±53,0 | ***0,044*** |
| Homa β | 17,8±10,1 | 32,1±22,1 | ***0,013*** |
| Homa IR | 1,7±1,6 | 2,2±1,6 | *0,080* |
| CT, mg/dL | 196,7 ± 39,7 | 190,1 ± 34,5 | *0,441* |
| HDL-C (mg/dL) | 58,7 ± 17,8 | 58,3 ± 13,0 | *0,912* |
| LDL-C (mg/dL) | 118,9± 31,7 | 112,5 ± 31,6 | *0,365* |
| VLDL-C (mg/dL) | 19,3± 9,9 | 20,0± 12,1 | *0,861* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| TG, mg/dL | 97,3 ± 50,1 | 95,5 ± 60,6 | *0,864* |
| ApoA | 154,7±36,3 | 165,3±33,8 | *0,205* |
| ApoB | 96,3±28,7 | 99,7±46,9 | *0,738* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 341,7±63,7 | 356,7±67,8 | *0,304* |
| usPCR, mg/L | 1,1±0,62 | 1,4±0,15 | *0,504* |
| TNF-α, pg/mL | 2,2±1,8 | 5,5±2,8 | *0,387* |
| IL-6, ng/mL | 2,7±0,62 | 5,5±1,2 | *0,205* |
| IL-1β,ng/mL | 0,65±0,13 | 0,56±0,05 | ***0,045*** |
| PAI-1,pg/mL | 13,6±10,3 | 12,5±10,1 | *0,920* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

Para avaliar a relação entre o polimorfismo *IL6* -174G>C, os parâmetros antropométricos e o perfil bioquímico, os portadores do genótipo CC foram agrupados com os do genótipo GC. No grupo de obesos, os portadores do genótipo GG apresentaram maiores valores CA($p<0,05$) que os portadores dos genótipos GC+CC e menor concentração de PAI-1($p<0,001$) (**Tabela 27**). No grupo controle, os portadores do genótipo GG tiveram maiores concentrações de ApoAI, Pc-R, IL-6 e IL-1β que os portadores do genótipo GC+CC, além da concentração elevada de VLDL-c ($p<0,05$) (**Tabela 28**).

**Tabela 27.** Relação entre o polimorfismo *IL6* -174G>C e parâmetros antropométricos e perfil bioquímico em indivíduos obesos

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (48) | GC+CC (52) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 35,3 ± 4,2 | 34,4 ± 5,5 | *0,125* |
| CA (cm) | 102,6 ± 9,9 | 96,3 ± 12,8 | ***0,010*** |
| RCQ | 0,86 ± 0,07 | 0,84 ± 0,11 | *0,161* |
| Teor de gordura (%) | 38,2 ±4,8 | 39,9±5,2 | *0,166* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Leptina (ng/ml) | 30,3± 18,4 | 27,4 ± 21,2 | *0,230* |
| LEPR(ng/ml) | 10,0±5,5 | 16,1 ±10,8 | *0,227* |
| Adiponectina(ng/mL) | 25,0±23,0 | 27,4±25,3 | *0,274* |
| Glicose (mg/dL) | 100,8 ± 15,0 | 109,2 ± 29,6 | *0,143* |
| Hb glicada% | 5,7±0,84 | 5,8±0,85 | *0,700* |
| Insulina (mcUI/mL) | 22,8±11,5 | 24,6±34,7 | *0,288* |
| Homa β | 75,6±37,8 | 76,4±70,2 | *0,137* |
| Homa IR | 6,0±3,6 | 14,0±7,7 | *0,560* |
| CT, mg/dL | 214,9 ± 43,1 | 212,3 ± 39,2 | *0,910* |
| HDL-C (mg/dL) | 52,4± 13,3 | 50,9 ± 10,5 | *0,854* |
| LDL-C (mg/dL) | 127,8 ± 37,8 | 133,8± 32,3 | *0,366* |
| VLDL-C (mg/dL) | 33,4± 23,9 | 29,2± 13,8 | *0,786* |
| TG, mg/dL | 159,6± 111,5 | 138,1 ± 63,9 | *0,849* |
| ApoA | 147,9±38,5 | 148,2±32,6 | *0,566* |
| ApoB | 104,1±26,5 | 99,2±32,3 | *0,580* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 381,3±77,1 | 398,5±95,1 | *0,441* |
| usPCR, mg/L | 4,5±2,3 | 5,1±3,0 | *0,397* |
| TNF-α,pg/mL | 4,6±2,7 | 5,1±2,8 | *0,245* |
| IL-6,ng/mL | 4,3±2,2 | 2,2±1,8 | *0,270* |
| IL-1β, ng/mL | 0,38±0,19 | 0,42±0,18 | *0,467* |
| PAI-1, pg/mL | 19,2±10,4 | 18,9±14,1 | ***<0,001*** |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

**Tabela 28.** Relação entre o polimorfismo *IL6* -174G>C , parâmetros antropométricos, perfil bioquímico em indivíduos do grupo controle

| Variável | Genótipos | | |
|---|---|---|---|
| | GG (50) | GC+CC (51) | *P* |
| IMC (kg/m²) | 22,9 ± 4,3 | 22,0 ± 3,6 | *0,281* |
| CA (cm) | 81,3± 13,6 | 81,7± 10,2 | *0,711* |
| RCQ | 0,79 ± 0,12 | 0,81 ± 0,08 | *0,213* |
| Teor de gordura (%) | 33,2±4,1 | 34,0±6,5 | *0,727* |
| Leptina (ng/ml) | 12,6± 10,9 | 14,7± 8,5 | *0,124* |
| LEPR(ng/ml) | 30,6±12,7 | 27,4±11,7 | *0,581* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Adiponectina (ng/mL) | 25,8±20,3 | 25,0±18,9 | *0,777* |
| Glicose (mg/dL) | 97,0 ± 4,3 | 94,8 ± 13,3 | *0,081* |
| Hb glicada% | 5,7±1,2 | 5,4±1,4 | *0,461* |
| Insulina (mcUI/mL) | 9,2±5,8 | 7,3±5,4 | *0,242* |
| Homa β | 31,4±21,3 | 24,3±19,8 | *0,204* |
| Homa IR | 3,0±1,8 | 1,7±1,3 | *0,345* |
| CT, mg/dL | 194,1 ± 40,0 | 195,4 ± 37,3 | *0,869* |
| HDL-C (mg/dL) | 61,2 ± 18,3 | 56,0 ± 14,5 | *0,386* |
| LDL-C (mg/dL) | 115,7 ± 33,2 | 118,2± 30,6 | *0,703* |
| VLDL-C (mg/dL) | 17,1± 3,8 | 21,9± 12,3 | ***0,037*** |
| TG, mg/dL | 85,3 ± 39,1 | 107,7± 62,7 | *0,054* |
| ApoA | 166,1±34,8 | 149,8±35,5 | ***0,033*** |
| ApoB | 96,3±30,0 | 98,3±39,1 | *0,908* |
| Fribrinogênio(mg/dL) | 335,2±50,3 | 356,6±75,7 | *0,114* |
| usPCR, mg/L | 1,2±0,69 | 0,49±0,37 | ***<0,001*** |
| TNF-α, pg/mL | 4,7±3,1 | 2,7±1,3 | *0,062* |
| IL-6, ng/mL | 5,1±1,4 | 2,1±1,0 | ***0,006*** |
| Il-1β, ng/mL | 0,89±0,13 | 0,39±0,08 | ***0,011*** |
| PAI-1,pg/mL | 10,3±9,6 | 12,5±10,0 | *0,279* |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Resultados apresentados como média ± desvio-padrão de dados transformados em logaritmo ($log_{10}$) e comparados por teste-*t* de Student, com exceção da glicose e leptina as quais foram comparadas por teste de Manny-Whitney. ApoAI: apolipoproteína AI; ApoB: apolipoproteína B; CA: circunferência abdominal; CT: colesterol total; HDL-C: colesterol da lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal; LDL-C: colesterol da lipoproteína de baixa densidade; RCQ: razão cintura-quadril;TG: triglicérides; VLDL-C: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade.

## 5.5 Polimorfismos genéticos e variáveis após a intervenção nutricional

Foram obtidos dados de R24h de 73 indivíduos obesos, incluídos no estudo. A relação entre os polimorfismos e as variáveis antropométricas e laboratoriais desses indivíduos, antes e após a intervenção nutricional (participação no programa QUALIVITA), são apresentados neste item.

Para o polimorfismo *LEP* -2548G>A, os indivíduos portadores do genótipo GA+AA apresentaram valores basais de insulina maiores e, após a intervenção, menores de que os portadores do genótipo GG (p<0,001) além de concentração

menor de adiponectina, após a intervenção (**Tabela 29**). Também apresentaram maiores concentrações de IL-6, IL-1β e menores concentrações de usPCR, TNF-α, PAI-1 e menor consumo de proteínas, após a intervenção dietética ($p<0,05$).

Para o polimorfismo *LEP* 19A>G, os indivíduos portadores do genótipo AG+GG tiveram menores concentrações de LEPR, adiponectina, IL-1β e PAI-1, e valores aumentados de Homa-β, após intervenção, se comparados aos indivíduos portadores do genótipo AA ($p<0,05$) (**Tabela 30**). Não se observou influência deste SNP sobre o consumo alimentar e o VET.

Para o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg(c.326A>G), os portadores do genótipo AG+GG tiveram maior concentração basal de ApoB em comparação aos indivíduos genótipo AA ($p<0,05$). Após a intervenção dietética, os portadores do genótipo AG+GG tiveram maior concentração de insulina ($p<0,001$) e menor de glicose, TNF-α, IL-6 e IL-1β que os com genótipo AA ($p<0,05$) (**Tabela 31**).

Com relação ao polimorfismo *LEPR* Gln223Arg(c.668A>G), os indivíduos portadores do genótipo AG+GG apresentaram maiores valores de HOMA-β e IL-6 ($p<0,001$) e menores de usPCR e TNF-α que os com genótipo AA ($p<0,05$), após a intervenção nutricional (**Tabela 32**).

**Tabela 29.** Interação entre o polimorfismo *LEP* -2548G>A e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **GG** (30) | **GA/AA** (43) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC( kg/m$^2$) | *Basal* | 34,6±6,5 | 34,3±5,1 | *0,466* |
| | *Dieta* | 33,9±3,4 | 34,2±4,7 | *0,881* |
| | *Variação* | 0,7±3,1 | 0,1±0,4 | |
| CA (cm) | *Basal* | 100,0±12,0 | 99,9±12,1 | *0,660* |
| | *Dieta* | 100,1±11,8 | 99,6±13,2 | *0,900* |
| | *Variação(%)* | -0,1±0,2 | 0,3±-1,1 | |
| RCQ | *Basal* | 0,85±0,07 | 0,88±0,11 | *0,728* |
| | *Dieta* | 0,84±0,05 | 0,87±0,10 | *0,565* |
| | *Variação(%)* | 0,01±0,02 | 0,01±0,01 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 39,7±4,7 | 38,8±5,6 | *0,315* |
| | *Dieta* | 40,8±5,7 | 38,6±5,3 | *0,535* |
| | *Variação(%)* | -1,1±-1,0 | 0,2±0,3 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 31,9±24,4 | 23,0±19,0 | *0,223* |
| | *Dieta* | 25,1±16,7 | 28,0±20,3 | *0,119* |
| | *Variação(%)* | 6,8±7,7 | -5,0±-1,3 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 25,6±20,7 | 24,7±16,9 | *0,078* |
| | *Dieta* | 25,1±19,7 | 18,9±10,5 | *0,105* |
| | *Variação(%)* | 0,5±1,0 | 5,8±6,4 | |
| Adiponectina, ng/mL | *Basal* | 28,9±20,3 | 32,1±25,8 | *0,067* |
| | *Dieta* | 26,7±16,7 | 29,6±22,7 | ***0,032*** |
| | *Variação(%)* | 2,2±0,6 | 2,5±3,1 | |
| Glicose | *Basal* | 113,5±36,9 | 108,0±27,4 | *0,664* |
| | *Dieta* | 106,4±23,7 | 106,0±28,1 | *0,556* |
| | *Variação(%)* | 7,1±13,2 | 0,2±-0,7 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,9±1,3 | 5,9±1,2 | *0,248* |
| | *Dieta* | 6,1±1,4 | 5,8±1,0 | *0,169* |
| | *Variação(%)* | -0,2±-0,1 | 0,1±0,2 | |
| Insulina | *Basal* | 41,3±32,3 | 20,1±9,8 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 23,7±22,7 | 17,7±8,3 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | 17,6±9,6 | 2,4±1,5 | |
| HOMA-β | *Basal* | 85,3±74,7 | 58,8±29,8 | *0,347* |
| | *Dieta* | 55,7±42,7 | 42,7±22,7 | *0,164* |
| | *Variação* | 29,6±32,0 | 16,1±7,1 | |
| HOMA-IR | *Basal* | 9,4±8,1 | 5,3±2,9 | *0,194* |
| | *Dieta* | 6,6±5,9 | 4,6±2,4 | *0,778* |
| | *Variação* | 2,8±2,2 | 0,7±0,5 | |
| CT (mg/dL) | *Basal* | 206,0± 42,1 | 213,2±39,4 | *0,345* |
| | *Dieta* | 209,5±41,0 | 212,4±34,5 | *0,456* |
| | *Variação(%)* | -3,5±1,1 | 0,8±4,9 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 181,9±128,9 | 141,1±78,5 | *0,271* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Dieta* | 166,5±113,0 | 136,0±64,3 | *0,441* |
| | *Variação (%)* | 15,4±15,9 | 5,1±14,2 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 48,2±7,8 | 52,3±14,2 | *0,403* |
| | *Dieta* | 47,0±8,5 | 51,7±16,0 | *0,572* |
| | *Variação (%)* | 1,2±-0,7 | 0,6±-1,8 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 124,4± 30,2 | 136,5±64,3 | *0,948* |
| | *Dieta* | 120,2±29,8 | 130,7±34,2 | *0,696* |
| | *Variação (%)* | 4,2±0,4 | 5,8±30,1 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 38,0±27,8 | 29,8±18,1 | *0,666* |
| | *Dieta* | 36,4±22,7 | 28,8±14,5 | *0,772* |
| | *Variação (%)* | 1,6±5,1 | 1,0±3,6 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 151,6±34,1 | 148,8±47,5 | *0,984* |
| | *Dieta* | 148,5±22,2 | 148,3±33,5 | *0,989* |
| | *Variação (%)* | 3,1±11,9 | 0,5±14 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 114,3±30,1 | 112,3±31,4 | *0,515* |
| | *Dieta* | 116,5±29,7 | 100,6±21,4 | *0,053* |
| | *Variação (%)* | -2,2±0,4 | 11,7±10,0 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 424,4±100,1 | 383,5±94,3 | *0,468* |
| | *Dieta* | 402,2±105,3 | 369,3±78,4 | *0,399* |
| | *Variação(%)* | 22,2±4,2 | 14,2±15,9 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 5,7±3,8 | 3,2±2,1 | *0,932* |
| | *Dieta* | 3,3±3,0 | 3,0±1,7 | ***0,021*** |
| | *Variação(%)* | 2,4±0,8 | 0,2±0,4 | |
| TNF-α, pg/mL | *Basal* | 5,0±2,7 | 8,8±2,7 | *0,123* |
| | *Dieta* | 5,5±3,0 | 3,3±4,2 | ***0,028*** |
| | *Variação(%)* | -0,5±-0,3 | -5,5±-1,5 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 2,1±1,6 | 4,0±2,4 | *0,064* |
| | *Dieta* | 1,8±0,86 | 3,7±1,7 | ***<0,001*** |
| | *Variação(%)* | 0,3±0,74 | 0,3±0,7 | |
| IL-1β, ng/mL | *Basal* | 0,47±0,16 | 0,45±0,17 | *0,076* |
| | *Dieta* | 0,35±0,10 | 0,40±0,20 | ***<0,001*** |
| | *Variação(%)* | 0,12±0,06 | 0,05±-0,03 | |
| PAI-1, pg/mL | *Basal* | 20,8±14,6 | 18,1±11,8 | *0,093* |
| | *Dieta* | 16,4±8,3 | 7,0±3,6 | ***0,035*** |
| | *Variação(%)* | 4,4±6,3 | 11,1±8,2 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 56,1±8,6 | 52,2±8,4 | *0,603* |
| | *Dieta* | 52,6±10,1 | 53,2±7,7 | *0,569* |
| | *Variação(%)* | 3,3±-1,5 | -1,0±0,7 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 18,7±4,4 | 18,8±5,2 | *0,123* |
| | *Dieta* | 21,7±6,5 | 17,3±5,8 | ***0,046*** |
| | *Variação(%)* | -3,0±-2,1 | 1,5±0,6 | |
| Lipídios, kcal/g | *Basal* | 25,8±6,9 | 27,8±6,3 | *0,154* |
| | *Dieta* | 28,9±8,3 | 27,1±7,2 | *0,974* |
| | *Variação(%)* | -3,1±-1,4 | 0,7±-0,9 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1940,9±760,4 | 1937,4±863,2 | *0,080* |
| | *Dieta* | 1756,3±886,7 | 1767,3±705,1 | *0,265* |
| | *Variação(%)* | 184,6±-126,3 | 170,1±158,1 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student.
ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor energético total.

**Tabela 30** – Interação entre o polimorfismo *LEP* 19 A>G e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **AA** (22) | **AG/GG** (51) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC( kg/m$^2$) | *Basal* | 34,5±3,9 | 34,5±5,8 | *0,566* |
| | *Dieta* | 34,1±4,1 | 34,0±4,6 | *0,607* |
| | *Variação(%)* | 0,4±-0,2 | 0,5±1,2 | |
| CA(cm) | *Basal* | 102,5±11,5 | 99,4±12,1 | *0,376* |
| | *Dieta* | 99,0±13,0 | 100,6±12,7 | *0,592* |
| | *Variação(%)* | 3,5±-1,5 | -1,2±-0,6 | |
| RCQ | *Basal* | 0,88±0,07 | 0,85±0,10 | *0,919* |
| | *Dieta* | 0,89±0,05 | 0,84±0,07 | *0,700* |
| | *Variação(%)* | -0,01±0,02 | 0,01±0,03 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 39,5±4,7 | 39,1±6,1 | *0,788* |
| | *Dieta* | 39,1±4,2 | 38,1±5,8 | *0,921* |
| | *Variação(%)* | 0,4±0,5 | 0,1±0,6 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 29,4±18,0 | 30,7±21,3 | *0,311* |
| | *Dieta* | 25,9±22,7 | 28,4±20,6 | *0,357* |
| | *Variação(%)* | 3,5±-4,7 | 2,3±0,7 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 23,5±20,4 | 20,7±19,1 | *0,092* |
| | *Dieta* | 26,1±22,7 | 18,3±12,8 | ***0,016*** |
| | *Variação(%)* | -2,6±-2,3 | 2,4±6,3 | |
| Adiponectina, ng/mL | *Basal* | 27,6±21,4 | 28,1±23,9 | *0,187* |
| | *Dieta* | 29,2±18,6 | 21,2±20,7 | ***0,047*** |
| | *Variação(%)* | 0,4±2,8 | 6,9±3,2 | |
| Glicose | *Basal* | 105,2± 17,8 | 110,6±36,4 | *0,998* |
| | *Dieta* | 103,2±13,0 | 108,3±29,1 | *0,086* |
| | *Variação(%)* | 2,0±4,8 | 2,3±7,3 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,6±0,44 | 6,0±1,3 | *0,273* |
| | *Dieta* | 5,7±0,43 | 5,9±1,4 | *0,802* |
| | *Variação(%)* | -0,1±0,01 | 0,1±-0,1 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Basal* | 44,6±34,5 | 20,3±10,8 | *0,414* |
| Insulina | *Dieta* | 25,8±19,5 | 19,7±17,9 | *0,201* |
| | *Variação(%)* | 18,8±25,9 | 0,6±-7,1 | |
| | *Basal* | 62,9±28,1 | 65,1±34,1 | *0,123* |
| Homa β | *Dieta* | 38,4±25,8 | 42,3±17,9 | ***<0,001*** |
| | *Variação(%)* | 24,5±2,3 | 22,8±-16,2 | |
| | *Basal* | 10,1±8,8 | 5,3±3,0 | *0,273* |
| Homa IR | *Dieta* | 5,0±2,5 | 5,4±4,8 | *0,096* |
| | *Variação(%)* | 5,1±6,3 | -0,1±-0,2 | |
| | *Basal* | 209,0±38,6 | 211,8±41,2 | *0,348* |
| CT (mg/dL) | *Dieta* | 213,4±42,5 | 210,6±40,6 | *0,839* |
| | *Variação(%)* | -4,4±3,9 | 1,2±0,6 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 147,7±69,4 | 149,1±89,6 | *0,258* |
| | *Dieta* | 158,5±77,2 | 147,8±57,5 | *0,722* |
| | *Variação (%)* | -10,8±7,8 | 1,3±32,1 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 49,7±15,0 | 51,7±11,6 | *0,797* |
| | *Dieta* | 35,2±17,0 | 50,3±14,6 | *0,567* |
| | *Variação (%)* | 14,5±-2,0 | 1,4±-3,0 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 129,8±33,3 | 130,1±32,2 | *0,592* |
| | *Dieta* | 131,8±35,8 | 128,8±36,7 | *0,783* |
| | *Variação(%)* | 2,0±-2,5 | 1,3±-4,5 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 35,4±21,0 | 31,1±22,2 | *0,876* |
| | *Dieta* | 35,2± 17,4 | 29,5±17,8 | *0,831* |
| | *Variação (%)* | 0,2±3,6 | 1,6±4,4 | |
| ApoAI(mg/dL) | *Basal* | 141,8±27,7 | 152,6±35,9 | *0,318* |
| | *Dieta* | 149,3±34,4 | 148,3±44,6 | *0,952* |
| | *Variação (%)* | -7,5±-6,7 | 4,3±8,7 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 112,3±30,7 | 114,4±31,4 | *0,324* |
| | *Dieta* | 106,4±32,9 | 104,4±31,3 | *0,144* |
| | *Variação (%)* | 5,9±-2,2 | 10±0,1 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 414,8± 89,8 | 375,6±87,2 | *0,568* |
| | *Dieta* | 400,6±130,8 | 384,9±80,4 | *0,593* |
| | *Variação* | 14,2±-41,0 | -9,3±6,8 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 5,2±4,1 | 3,5±1,7 | *0,890* |
| | *Dieta* | 3,7±3,0 | 2,8±2,1 | *0,300* |
| | *Variação* | 1,8±1,1 | 0,7±-0,4 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| TNFα,pg/mL | *Basal* | 4,2±2,5 | 8,6±4,1 | *0,145* |
| | *Dieta* | 2,8±1,3 | 5,3±2,7 | *0,157* |
| | *Variação* | 1,4±1,2 | 3,3±1,4 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 5,2±2,8 | 9,6±3,8 | *0,567* |
| | *Dieta* | 3,0±2,5 | 2,3±1,8 | *0,165* |
| | *Variação* | 2,2±0,3 | 7,3±2,0 | |
| IL1β,ng/mL | *Basal* | 0,65±0,07 | 0,77±0,19 | *0,345* |
| | *Dieta* | 0,40±0,10 | 0,44±0,14 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | 0,25±-0,03 | 0,33±0,05 | |
| PAI-1,pg/mL | *Basal* | 16,1±8,9 | 19,6±12,5 | *0,157* |
| | *Dieta* | 6,3±2,8 | 6,7±3,0 | ***0,034*** |
| | *Variação* | 9,8±6,1 | 12,9±9,5 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 56,2±9,0 | 52,6±8,5 | *0,193* |
| | *Dieta* | 51,6±9,8 | 52,9±7,6 | *0,932* |
| | *Variação* | 4,6±-0,8 | -0,3±0,9 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 17,9±4,5 | 18,8±5,3 | *0,058* |
| | *Dieta* | 19,9±6,7 | 18,7±6,0 | *0,910* |
| | *Variação(%)* | -2,0±-2,1 | -0,1±0,7 | |
| Lipídios, kcal/g | *Basal* | 25,7±7,2 | 27,0±6,4 | *0,323* |
| | *Dieta* | 28,0±6,3 | 27,8±6,9 | *0,983* |
| | *Variação(%)* | -2,3±-0,9 | 0,8±-0,5 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1948,8±796,3 | 1964,0±990,6 | *0,154* |
| | *Dieta* | 1775,5 ±926,9 | 1791,1±721,8 | *0,311* |
| | *Variação(%)* | 173,3±-130,6 | 172,9±268,8 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relaçãocintura-quadril,VET:valor energético total.

**Tabela 31** –. Interação entre o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G)e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **AA** (41) | **AG/GG** (32) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC( kg/m$^2$) | *Basal* | 34,9±5,4 | 34,6±6,1 | *0,648* |
| | *Dieta* | 34,1±4,7 | 33,2±3,2 | *0,883* |
| | *Variação(%)* | 0,8±0,7 | 1,4±2,9 | |
| CA (cm) | *Basal* | 100,7±12,6 | 100,2±12,6 | *0,826* |
| | *Dieta* | 99,9±12,9 | 99,8±11,1 | *0,907* |
| | *Variação(%)* | 0,8±-0,3 | 0,4±1,1 | |
| RCQ | *Basal* | 0,87±0,10 | 0,85±0,08 | *0,883* |
| | *Dieta* | 0,86±0,11 | 0,86±0,07 | *0,401* |
| | *Variação(%)* | 0,01±-0,01 | -0,01±0,01 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 38,3±4,9 | 39,7±6,1 | *0,445* |
| | *Dieta* | 39,6±5,1 | 38,7±5,9 | *0,447* |
| | *Variação(%)* | -1,3±-0,2 | 1,0±0,2 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 29,9±23,7 | 26,4±16,8 | *0,107* |
| | *Dieta* | 32,2±20,9 | 27,7±23,3 | *0,917* |
| | *Variação(%)* | -2,3±-2,8 | -1,3±-6,5 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 20,7±17,5 | 20,2±13,5 | *0,132* |
| | *Dieta* | 18,5±13,2 | 13,8±10,9 | *0,345* |
| | *Variação(%)* | 2,2±4,3 | 6,4±2,6 | |
| Adiponectina, ng/mL | *Basal* | 30,4±22,8 | 28,5±23,0 | *0,534* |
| | *Dieta* | 31,9±23,7 | 26,8±22,1 | *0,620* |
| | *Variação(%)* | -1,5±-0,9 | 1,7±0,9 | |
| Glicose | *Basal* | 108,4±31,2 | 108,3±31,7 | *0,773* |
| | *Dieta* | 108,0±29,6 | 106,8±21,1 | ***0,014*** |
| | *Variação(%)* | 0,4±1,6 | 1,5±10,6 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,9±1,1 | 5,8±1,1 | *0,071* |
| | *Dieta* | 6,0±1,2 | 6,1±1,2 | *0,574* |
| | *Variação(%)* | -0,1±-0,1 | -0,3±-0,1 | |
| Insulina | *Basal* | 27,1±20,8 | 20,9±11,7 | *0,196* |
| | *Dieta* | 16,8±8,8 | 22,8±20,3 | ***<0,001*** |
| | *Variação(%)* | 10,3±12 | 1,9±-8,6 | |
| Homa β | *Basal* | 58,9±33,7 | 72,6±67,8 | *0,095* |
| | *Dieta* | 54,1±29,2 | 74,5±70,1 | *0,754* |
| | *Variação(%)* | 4,8±-4,5 | -1,9±-2,3 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Basal* | 8,0±7,8 | 5,1±3,2 | *0,462* |
| Homa IR | *Dieta* | 4,5±2,6 | 6,1±5,4 | *0,453* |
| | *Variação(%)* | 3,5±5,2 | -1,0±-2,2 | |
| | *Basal* | 210,8±41,6 | 214,1±42,1 | *0,097* |
| CT (mg/dL) | *Dieta* | 209,5±39,9 | 211,2±38,8 | *0,167* |
| | *Variação(%)* | 1,3±1,7 | 2,9±3,3 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 141,2± 73,3 | 170,7±122,3 | *0,681* |
| | *Dieta* | 136,5±64,8 | 159,7±105,1 | *0,272* |
| | *Variação (%)* | 4,7±8,5 | 11±17,5 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 53,1±13,7 | 48,4±10,6 | *0,791* |
| | *Dieta* | 53,0±15,5 | 46,7±12,0 | *0,195* |
| | *Variação (%)* | 0,1±1,8 | 1,7±1,4 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 129,5±33,0 | 133,0± 37,1 | *0,867* |
| | *Dieta* | 128,8±30,0 | 127,6±39,3 | *0,606* |
| | *Variação (%)* | 0,7±3,0 | 5,4±2,2 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 29,6±16,0 | 36,1±27,6 | *0,497* |
| | *Dieta* | 29,1±14,9 | 34,3±21,0 | *0,943* |
| | *Variação (%)* | 0,5±1.1 | 1,8±6,6 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 149,5±32,8 | 159,7±22,8 | *0,628* |
| | *Dieta* | 147,3±49,5 | 150,6±27,0 | *0,687* |
| | *Variação (%)* | 2,2±-16,7 | 9,1±4,2 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 100,6±31,8 | 110,3±30,5 | ***0,025*** |
| | *Dieta* | 111,6±33,4 | 116,2±27,1 | *0,259* |
| | *Variação (%)* | -11±1,6 | -5,9±3,4 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 384,7±94,5 | 390,3±82,9 | *0,805* |
| | *Dieta* | 390,3±115,6 | 389,1±70,1 | *0,959* |
| | *Variação* | -5,6±-21,1 | 1,2±12,8 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 5,1±3,2 | 2,8±1,5 | *0,421* |
| | *Dieta* | 3,4±2,9 | 2,4±1,8 | *0,266* |
| | *Variação* | 1,7±0,3 | 0,4±-0,3 | |
| TNF-α,pg/mL | *Basal* | 9,1±2,7 | 5,1±3,2 | *0,123* |
| | *Dieta* | 5,0±2,9 | 3,1±1,4 | ***0,003*** |
| | *Variação* | 4,1 ±-0,2 | 2,0±1,8 | |
| IL-6,ng/mL | *Basal* | 2,3±1,1 | 4,5±2,8 | *0,122* |
| | *Dieta* | 3,4±2,9 | 2,6±1,3 | ***0,012*** |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Variação* | -1,1±-1,8 | 1,9±1,5 | |
| IL1β,ng/mL | *Basal* | 0,42±0,16 | 0,37±0,20 | *0,054* |
| | *Dieta* | 0,45±0,20 | 0,25±0,07 | ***0,023*** |
| | *Variação* | -0,03±0,04 | 0,12±0,13 | |
| PAI-1,pg/mL | *Basal* | 18,2±12,4 | 18,0±11,1 | *0,254* |
| | *Dieta* | 7,1±3,7 | 6,1±2,6 | *0,266* |
| | *Variação* | 11,1±8,7 | 1,7±0,3 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 54,4±9,1 | 52,1±8,0 | *0,417* |
| | *Dieta* | 52,0±9,7 | 54,9±7,4 | *0,163* |
| | *Variação(%)* | 2,4±-0,6 | 2,8±0,6 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 18,7±5,5 | 18,5±4,9 | *0,096* |
| | *Dieta* | 21,0±7,2 | 17,6±3,6 | *0,421* |
| | *Variação(%)* | -2,3±-1,7 | 0,9±1,3 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 26,4±7,5 | 28,2±5,0 | *0,541* |
| | *Dieta* | 27,4±7,3 | 27,9±6,4 | *0,861* |
| | *Variação(%)* | -1,0±0,2 | 0,3±-1,4 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1875,3±689,3 | 2028,1±826,7 | *0,068* |
| | *Dieta* | 1731,2 ±889,9 | 1762,3 ±762,5 | *0,263* |
| | *Variação(%)* | 144,1±-200,6 | 265,8±64,2 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor energético total.

**Tabela 32** – Interação entre o polimorfismo *LEPR* Gln223Arg (c.668A>G)e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **AA** (23) | **AG/GG** (49) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC( kg/m$^2$) | *Basal* | 36,1±7,2 | 33,9±4,2 | *0,475* |
| | *Dieta* | 34,7±5,4 | 33,5±4,0 | *0,605* |
| | *Variação(%)* | 1,4±1,8 | 0,4±0,2 | |
| CA(cm) | *Basal* | 99,7±14,3 | 100,6±10,9 | *0,568* |
| | *Dieta* | 101,3±12,7 | 99,7±12,7 | *0,888* |
| | *Variação(%)* | -1,6±1,6 | 0,9±-1,8 | |
| RCQ | *Basal* | 0,88±0,11 | 0,86±0,09 | *0,211* |
| | *Dieta* | 0,85±0,10 | 0,85±0,06 | *0,969* |
| | *Variação(%)* | 0,03±0,01 | 0,01±0,03 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 40,1±5,2 | 38,4±5,5 | *0,431* |
| | *Dieta* | 41,7±6,1 | 38,2±4,8 | *0,864* |
| | *Variação(%)* | -1,6 ±-0,9 | 0,2±0,7 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 33,2±22,0 | 26,9±19,7 | *0,170* |
| | *Dieta* | 24,3±25,6 | 27,7±19,0 | *0,760* |
| | *Variação(%)* | -8,9±-3,6 | -0,8±0,7 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 21,9±16,7 | 20,7±19,3 | *0,277* |
| | *Dieta* | 16,4±12,9 | 19,5±17,8 | *0,570* |
| | *Variação(%)* | 5,5±3,8 | 1,2±1,5 | |
| Adiponectina,ng/mL | *Basal* | 31,8±20,9 | 30,6±23,4 | *0,567* |
| | *Dieta* | 32,9±21,4 | 28,7±19,6 | *0,459* |
| | *Variação(%)* | -1,1±0,5 | 1,9±3,8 | |
| Glicose | *Basal* | 111,6±34,0 | 106,0±31,4 | *0,151* |
| | *Dieta* | 113,9±30,8 | 105,7±22,1 | *0,314* |
| | *Variação(%)* | -2,3±3,2 | 0,3±9,3 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 6,0±0,95 | 5,8±1,2 | *0,663* |
| | *Dieta* | 6,1±0,94 | 5,9±1,3 | *0,087* |
| | *Variação(%)* | -0,1±0,01 | -0,1±0,1 | |
| Insulina | *Basal* | 21,4±9,7 | 29,4±25,2 | *0,127* |
| | *Dieta* | 19,4±9,8 | 19,8±17,2 | *0,089* |
| | *Variação(%)* | 2±-0,1 | 4,4±8,0 | |
| Homa β | *Basal* | 61,7±38,4 | 65,2±51,8 | *0,669* |
| | *Dieta* | 47,8±27,9 | 60,3±47,3 | ***0,043*** |
| | *Variação(%)* | 13,9±10,5 | 4,9±4,5 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Homa IR | *Basal* | 5,7±2,9 | 6,9±6,0 | *0,306* |
| | *Dieta* | 5,3±2,5 | 5,2±4,7 | *0,572* |
| | *Variação(%)* | 0,4±0,4 | 1,7±1,3 | |
| CT (mg/dL) | *Basal* | 215,1±39,1 | 212,8± 40,9 | *0,432* |
| | *Dieta* | 208,5±37,9 | 209,1±42,4 | *0,547* |
| | *Variação(%)* | 6,6±1,2 | 3,7±-1,5 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 172,4±95,4 | 212,8±96,7 | *0,190* |
| | *Dieta* | 162,0±85,1 | 159,1±42,4 | *0,902* |
| | *Variação (%)* | 10,4±10,3 | 53,7±54,3 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 54,8±16,1 | 49,5±10,6 | *0,193* |
| | *Dieta* | 52,8±15,6 | 49,1±13,7 | *0,837* |
| | *Variação (%)* | 2,0±0,5 | 0,4±3,1 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 121,6±40,7 | 133,9±32,8 | *0,818* |
| | *Dieta* | 123,0±33,2 | 131,7±33,0 | *0,757* |
| | *Variação (%)* | -1,4±7,5 | 2,2±0,2 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 38,0±19,7 | 30,3±22,3 | *0,064* |
| | *Dieta* | 33,2±16,2 | 30,0 ±18,5 | *0,891* |
| | *Variação (%)* | 4,8±3,5 | 0,3±3,8 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 153,8±35,8 | 153,3±37,9 | *0,352* |
| | *Dieta* | 138,3±47,4 | 147,2±32,5 | *0,357* |
| | *Variação (%)* | 15,5±-11,6 | 6,1±5,4 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 101,6±36,6 | 106,4±28,4 | *0,435* |
| | *Dieta* | 110,3±32,2 | 115,1±30,2 | *0,087* |
| | *Variação (%)* | -8,7±4,4 | -8,7±-1,8 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 416,5±100,9 | 374,8±81,4 | *0,878* |
| | *Dieta* | 418,0±98,2 | 377,2±96,4 | *0,896* |
| | *Variação* | -1,5±2,7 | 2,4±15,0 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 6,2±4,1 | 3,0±1,8 | *0,679* |
| | *Dieta* | 3,3±2,2 | 2,2±2,5 | ***0,009*** |
| | *Variação* | 2,9±1,9 | 0,8±-0,7 | |
| TNF-α, pg/mL | *Basal* | 4,3±2,7 | 5,0±2,7 | *0,234* |
| | *Dieta* | 5,2±2,6 | 5,1±2,5 | ***0,021*** |
| | *Variação* | -0,9±0,1 | -0,1±0,2 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 2,3±1,8 | 4,0±2,5 | *0,778* |
| | *Dieta* | 1,4±1,0 | 3,8±2,6 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | 0,9±0,8 | 0,2±-0,1 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IL-1β, ng/mL | *Basal* | 0,46±0,17 | 0,38±0,19 | *0,679* |
| | *Dieta* | 0,40±0,18 | 0,31±0,18 | *0,885* |
| | *Variação* | -0,06±-0,01 | 0,07±0,01 | |
| PAI-1, pg/mL | *Basal* | 18,5±10,3 | 19,5±13,8 | *0,841* |
| | *Dieta* | 19,1±10,4 | 18,6±12,6 | *0,644* |
| | *Variação* | -0,6±-0,1 | 0,9±1,2 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 56,2±7,7 | 53,0±8,4 | *0,487* |
| | *Dieta* | 51,8±9,6 | 52,6±7,6 | *0,863* |
| | *Variação(%)* | 4,4±-1,9 | 0,4±0,8 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 18,6±5,8 | 18,8±5,3 | *0,816* |
| | *Dieta* | 22,0±6,6 | 18,6±5,8 | *0,050* |
| | *Variação(%)* | -3,4±-0,8 | 0,2±-0,5 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 28,0±7,3 | 27,8±6,4 | *0,258* |
| | *Dieta* | 28,3±6,3 | 28,0±7,4 | *0,895* |
| | *Variação(%)* | -0,3±1,0 | 0,2±-1,0 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1961,8±873,4 | 1961,0±873,6 | *0,110* |
| | *Dieta* | 1758,9 ±907,7 | 1761,7±721,1 | *0,205* |
| | *Variação(%)* | 202,9±-34,3 | 199,3±152,5 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student. ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor energético total.

Para o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G, os portadores do genótipo TG+GG apresentaram maiores concentrações de HDL-c e consumo de proteína ($p<0,05$) e menor concentração de ApoB e menores valores de Homa-β, no basal, que os com genótipo TT ($p<0,05$) (**Tabela 33**). Após a intervenção nutricional, esse polimorfismo foi relacionado a menores concentrações de adiponectina e usPCR ($p<0,05$).

Para o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T, os portadores do genótipo GT+TT tiveram menor valor basal de Homa β e maior concentração basal de LDL-c e ApoB que os portadores do genótipo GG ($p<0,05$) (**Tabela 34**). Após a intervenção nutricional, os portadores de genótipo GT+TT tiveram maior concentração de triglicérides ($p<0,001$) e menor concentração de Adiponectina, TNF-α, IL-6 e PAI-1($p<0,05$), além do menor de proteínas ($p<0,05$).

Com relação ao polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G), os indivíduos portadores do genótipo CG+GG, após a intervenção nutricional, apresentaram o menor consumo de proteína e maior consumo de lipídios, quando comparados aos portadores do genótipo GG (**Tabela 35**).

Ao avaliarmos o polimorfismo *PPARG* 161C >T, os indivíduos portadores do genótipo CT+TT apresentaram as concentrações basais de triglicérides e ApoB maiores que os portadores do genótipo CC ($p<0,05$) (**Tabela 36**). Após a intervenção nutricional, este SNP foi relacionado com maiores valores de Homa-β, TNF-α, IL-6 e VET e menor concentração de usPCR e menor consumo de lipídios ($p<0,05$).

Com relação ao SNP *IL6* -174G>C, os indivíduos portadores do genótipo GC+CC apresentaram valores basais menores de IMC, Homa-β e HDL-c ($p<0,05$) (**Tabela 37**). Após a intervenção nutricional, os portadores do genótipo GC+CC apresentaram menor concentração de usPCR e maior de PAI-1 ($p<0,05$), além de menor consumo de proteínas e maior VET que os portadores do genótipo GG ($p<0,05$).

**Tabela 33** – Interação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **TT** (39) | **TG/GG** (34) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC( kg/m$^2$) | *Basal* | 35,1±6,1 | 33,4±3,8 | *0,248* |
| | *Dieta* | 34,7±5,1 | 32,9±3,7 | *0,348* |
| | *Variação(%)* | 0,4±1,0 | 0,5±0,1 | |
| CA(cm) | *Basal* | 101,6±12,8 | 98,9±10,8 | *0,192* |
| | *Dieta* | 103,9±13,0 | 95,3±10,7 | *0,197* |
| | *Variação(%)* | -2,3±-0,2 | 3,6±0,1 | |
| RCQ | *Basal* | 0,87±0,11 | 0,84±0,12 | *0,269* |
| | *Dieta* | 0,83±0,06 | 0,83±0,09 | *0,638* |
| | *Variação(%)* | 0,04±0,05 | 0,01±0,03 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 38,1±5,2 | 39,8±5,5 | *0,084* |
| | *Dieta* | 40,1±5,7 | 38,1±5,0 | *0,166* |
| | *Variação(%)* | -2,0 ±-0,5 | 1,7±0,5 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 45,3±35,5 | 36,8±25,4 | *0,084* |
| | *Dieta* | 40,1±33,2 | 32,3±20,7 | *0,166* |
| | *Variação(%)* | 5,2 ±2,3 | 4,5±4,7 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 27,9±21,4 | 25,7±22,6 | *0,065* |
| | *Dieta* | 25,7±21,1 | 21,4±19,4 | *0,058* |
| | *Variação(%)* | 2,2 ±0,3 | 4,3 ±3,2 | |
| Adiponectina, ng/mL | *Basal* | 34,7±30,5 | 35,2±28,1 | *0,265* |
| | *Dieta* | 31,3±28,6 | 29,6±24,8 | ***0,013*** |
| | *Variação(%)* | 3,4±1,9 | 5,6 ±3,3 | |
| Glicose (mg/dL) | *Basal* | 109,6±26,3 | 105,0±26,3 | *0,700* |
| | *Dieta* | 111,7±35,5 | 104,5±25,3 | *0,795* |
| | *Variação(%)* | -2,1±-9,2 | 0,5±1,0 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,6±3,1 | 5,7±0,53 | *0,410* |
| | *Dieta* | 6,1±1,5 | 5,8±0,63 | *0,322* |
| | *Variação(%)* | 0,5±1,6 | -0,1±-0,01 | |
| Insulina | *Basal* | 20,4±10,4 | 39,4±30,4 | *0,853* |
| | *Dieta* | 21,7±18,7 | 16,8±9,2 | *0,246* |
| | *Variação(%)* | -1,3±-8,3 | 22,6±21,2 | |
| Homa β | *Basal* | 71,8±62,7 | 62,3±34,5 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 70,1±68,1 | 56,4±31,3 | *0,492* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Variação(%)* | 1,7±-5,4 | 5,9±3,0 | |
| | *Basal* | 5,6±3,1 | 3,7±2,8 | *0,951* |
| Homa IR | *Dieta* | 6,1±5,1 | 4,2±2,4 | *0,246* |
| | *Variação(%)* | 0,5±2,0 | -0,5±-0,4 | |
| | *Basal* | 205,6±39,2 | 217,4±40,9 | *0,795* |
| CT (mg/dL) | *Dieta* | 207,1±40,3 | 216,6±41,6 | *0,870* |
| | *Variação(%)* | -1,5±-1,1 | 0,8±-0,7 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 152,8±114,0 | 144,3±72,8 | *0,844* |
| | *Dieta* | 156,7±101,8 | 144,1±62,1 | *0,985* |
| | *Variação (%)* | -3,9±12,2 | 0,2±10,7 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 50,7±12,6 | 52,6±15,0 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 49,5±13,4 | 45,2±12,0 | *0,759* |
| | *Variação (%)* | 1,2±-0,8 | 7,4±3,0 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 124,3±30,0 | 134,0±41,0 | *0,822* |
| | *Dieta* | 125,3±30,6 | 136,2±35,8 | *0,448* |
| | *Variação (%)* | -1,0±-0,6 | -2,2±5,2 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 33,6±25,3 | 31,0± 16,0 | *0,280* |
| | *Dieta* | 33,3±21,4 | 28,9±12,4 | *0,576* |
| | *Variação (%)* | 0,3±3,9 | 2,1±3,6 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 154,6±34,1 | 143,2±32,3 | *0,883* |
| | *Dieta* | 154,8±39 | 141,8±43,1 | *0,851* |
| | *Variação (%)* | -0,2±-4,9 | 1,4±10,8 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 106,8±31,6 | 98,4±32,3 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 112,3±29,3 | 101,2±23,4 | *0,073* |
| | *Variação (%)* | -5,5±2,3 | -2,8±8,9 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 383,3±94,1 | 391,3±84,1 | *0,701* |
| | *Dieta* | 388,4±113,4 | 391,0±76,4 | *0,776* |
| | *Variação* | 5,1±-19,3 | 0,3±-7,7 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 4,8±3,3 | 2,9±2,2 | *0,422* |
| | *Dieta* | 3,3±2,7 | 2,7±1,1 | ***0,016*** |
| | *Variação* | 1,5±0,6 | 0,2±-1,1 | |
| TNF-α, pg/mL | *Basal* | 4,6±1,7 | 5,5±3,0 | *0,973* |
| | *Dieta* | 4,0±2,6 | 5,3±2,7 | *0,815* |
| | *Variação* | -0,6±-0,9 | 0,2±0,3 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 1,4±1,0 | 4,4±2,9 | *0,325* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Dieta* | 2,7±1,7 | 4,3±2,5 | *0,697* |
| | *Variação* | -1,3±-0,7 | 0,1±0,4 | |
| IL-1β, ng/mL | *Basal* | 0,50±0,14 | 0,33±0,18 | *0,575* |
| | *Dieta* | 0,40±0,20 | 0,40±0,17 | *0,069* |
| | *Variação* | 1,5±0,6 | -0,07±0,01 | |
| PAI-1, pg/mL | *Basal* | 20,3±13,9 | 14,9±10,5 | *0,609* |
| | *Dieta* | 21,3±12,2 | 17,5±11,9 | *0,427* |
| | *Variação* | -1,0±-1,7 | -2,6±-1,4 | |
| Carboidrato kcal/g, | *Basal* | 53,3±8,1 | 53,5±8,0 | *0,967* |
| | *Dieta* | 53,2±7,5 | 52,0±9,3 | *0,521* |
| | *Variação(%)* | 0,1±0,6 | 1,2±-1,3 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 18,8±5,2 | 20,2±4,5 | *0,924* |
| | *Dieta* | 16,7±6,2 | 18,3±5,8 | ***0,034*** |
| | *Variação(%)* | 2,1±-1,0 | 1,9±-1,3 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 27,2±6,4 | 27,4±6,3 | *0,889* |
| | *Dieta* | 27,5±7,0 | 28,8±7,3 | *0,294* |
| | *Variação(%)* | -0,3±-0,6 | -1,4±-1,0 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1905,3±802,7 | 1884,1±935,0 | *0,550* |
| | *Dieta* | 1808,1 ±766,1 | 1870,2 ±818,8 | *0,694* |
| | *Variação(%)* | 97,2±36,6 | 184,6±-125,9 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril. VET: valor energético total.

**Tabela 34** – Interação entre o polimorfismo *ADIPOQ* 276G>T e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **GG** (34) | **GT/TT** (39) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC | *Basal* | 35,0±5,2 | 33,4±4,0 | *0,566* |
| | *Dieta* | 33,6±6,4 | 33,2±3,7 | *0,654* |
| | *Variação(%)* | 1,4±-1,2 | 0,2±0,3 | |
| CA(cm) | *Basal* | 102,2±12,7 | 98,6±11,1 | *0,255* |
| | *Dieta* | 104,4±12,8 | 95,7±11,2 | *0,381* |
| | *Variação(%)* | -2,2±-0,1 | 2,9±-0,1 | |
| RCQ | *Basal* | 0,85±0,10 | 0,87±0,09 | *0,244* |
| | *Dieta* | 0,88±0,09 | 0,85±0,10 | *0,573* |
| | *Variação(%)* | -0,03±0,01 | 0,02±-0,01 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 40,4±5,8 | 37,7±4,7 | *0,566* |
| | *Dieta* | 40,1±6,0 | 38,4±4,5 | *0,458* |
| | *Variação(%)* | 0,3 ±-0,2 | -0,7±0,2 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 32,1±28,0 | 25,6±13,9 | *0,611* |
| | *Dieta* | 26,0±17,3 | 29,2±20,5 | *0,898* |
| | *Variação(%)* | 6,1 ±10,7 | -3,6±-6,6 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 22,5±12,9 | 20,7±18,9 | *0,093* |
| | *Dieta* | 23,8±15,6 | 18,5±13,5 | *0,167* |
| | *Variação(%)* | -1,3 ±-2,7 | 2,2 ±5,4 | |
| Adiponectina, ng/mL | *Basal* | 30,4±27,9 | 29,2±20,6 | *0,121* |
| | *Dieta* | 28,2±23,5 | 21,9±17,5 | ***0,047*** |
| | *Variação(%)* | 2,2 ±4,4 | 7,3 ±3,1 | |
| Glicose | *Basal* | 111,6±33,8 | 103,8±16,2 | *0,614* |
| | *Dieta* | 111,0±32,4 | 105,8±29,7 | *0,694* |
| | *Variação(%)* | 0,6±1,4 | 2,0±-13,5 | |
| Hb glicada % | *Basal* | 6,3±1,3 | 5,6±0,91 | *0,735* |
| | *Dieta* | 6,2±1,4 | 5,8±0,98 | *0,480* |
| | *Variação%)* | 0,1±0,1 | -0,2±-0,07 | |
| Insulina | *Basal* | 21,1±11,1 | 34,0±26,4 | *0,438* |
| | *Dieta* | 20,5±19,8 | 18,9±9,8 | *0,574* |
| | *Variaçã(o%)* | 0,6±-8,7 | 15,1±16,6 | |
| Homa β | *Basal* | 73,1±60,4 | 60,0±40,1 | ***0,010*** |
| | *Dieta* | 72,0±67,0 | 62,0±36,4 | *0,102* |
| | *Variaçã(o%)* | 1,1±6,6 | -0,2±3,7 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Homa IR | *Basal* | 6,0±3,2 | 7,8±6,6 | *0,323* |
| | *Dieta* | 5,5±4,9 | 5,1±3,2 | *0,266* |
| | *Variaçã(o%)* | 0,5±-1,7 | 2,7±3,4 | |
| CT (mg/dL) | *Basal* | 205,1±38,7 | 216,4±41,2 | *0,058* |
| | *Dieta* | 209,8±41,7 | 213,0±40,6 | *0,720* |
| | *Variação(%)* | -4,7±-3,0 | 3,4±0,6 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 140,1±72,1 | 157,1±115,8 | *0,314* |
| | *Dieta* | 147,0±69,8 | 154,6±99,1 | ***<0,001*** |
| | *Variação (%)* | -6,9±2,3 | 2,5±16,7 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 50,4±14,0 | 51,6±11,5 | *0,581* |
| | *Dieta* | 50,0±14,9 | 50,7±13,9 | *0,976* |
| | *Variação (%)* | 0,4±0,9 | 0,9±2,4 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 123,7±40,8 | 133,4±29,4 | ***0,022*** |
| | *Dieta* | 130,6±38,2 | 130,6±19,7 | *0,900* |
| | *Variação (%)* | -6,9±2,6 | 2,8±9,7 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 31,4±19,6 | 33,8±23,7 | *0,538* |
| | *Dieta* | 31,5±15,7 | 30,9±19,7 | *0,897* |
| | *Variação (%)* | -0,1±3,9 | 2,9±4,0 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 147,4±29,0 | 151,2±37,4 | *0,921* |
| | *Dieta* | 147,0±50,8 | 150,7±40,3 | *0,879* |
| | *Variação (%)* | 0,4±-21,8 | 0,5±2,9 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 99,5±33,4 | 109,9±28,7 | ***0,036*** |
| | *Dieta* | 115,5±29,9 | 112,0±31,8 | *0,145* |
| | *Variação (%)* | -16±3,5 | -2,1±-3,3 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 381,0±81,5 | 392,3±95,8 | *0,925* |
| | *Dieta* | 390,5±112,3 | 389,1±84,1 | *0,055* |
| | *Variação* | -9,5±30,8 | 3,2±11,7 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 2,5±2,0 | 5,2±2,6 | *0,333* |
| | *Dieta* | 3,2±2,5 | 2,8±2,0 | *0,458* |
| | *Variação* | -0,7±0,5 | 2,4±0,6 | |
| TNF-α,pg/mL | *Basal* | 5,5±2,3 | 4,6±2,7 | *0,098* |
| | *Dieta* | 9,9±5,4 | 3,0±1,4 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | -4,4±-3,1 | 1,6±1,3 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 4,5±3,1 | 2,5±1,0 | *0,123* |
| | *Dieta* | 5,1±2,8 | 2,3±0,57 | ***0,003*** |
| | *Variação* | -0,6±0,3 | 0,2±0,43 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IL1β, ng/mL | *Basal* | 0,42±0,18 | 0,39±0,13 | *0,067* |
| | *Dieta* | 0,88±0,07 | 0,43±0,09 | *0,054* |
| | *Variação* | -0,46±0,11 | -0,04±0,04 | |
| PAI-1,pg/mL | *Basal* | 20,4±10,7 | 15,2±10,0 | *0,078* |
| | *Dieta* | 7,8±3,7 | 6,4±2,8 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | -12,6±7,0 | 8,8±7,2 | |
| Carboidrato kcal/g, | *Basal* | 53,1±8,5 | 53,8±8,8 | *0,896* |
| | *Dieta* | 52,7±8,0 | 53,0±9,1 | *0,746* |
| | *Variação(%)* | 0,4±-0,5 | 0,8±-0,3 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 19,4±5,3 | 20,6±4,6 | *0,515* |
| | *Dieta* | 18,6±6,4 | 17,8±5,8 | ***0,049*** |
| | *Variação(%)* | 0,8±-1,1 | 2,8±-1,2 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 27,9±6,6 | 28,3±6,5 | *0,547* |
| | *Dieta* | 26,9±7,3 | 27,8±7,1 | *0,606* |
| | *Variação(%)* | 1,0±-0,4 | 0,5±-0,6 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1846,0±815,0 | 1922,0±935,5 | *0,388* |
| | *Dieta* | 1705,1 ±643,3 | 1912,0 ±797,0 | *0,546* |
| | *Variação(%)* | 158,9±171,7 | 10,0±138,5 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor energético total.

**Tabela 35** - Interação entre o polimorfismo *PPARG* Pro12Ala (34C>G) e asvariáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| Variável | | CC (31) | CG/GG (42) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC | *Basal* | 33,8±5,2 | 34,6±4,2 | *0,972* |
| | *Dieta* | 31,9±8,8 | 34,0±4,1 | *0,977* |
| | *Variação(%)* | 1,9±-3,6 | 0,6±0,1 | |
| CA(cm) | *Basal* | 99,5±11,2 | 100,7±12,9 | *0,505* |
| | *Dieta* | 98,3±13,8 | 100,0±12,7 | *0,610* |
| | *Variação(%)* | 1,2±2,6 | 0,7±0,2 | |
| RCQ | *Basal* | 0,87±0,09 | 0,85±0,10 | *0,388* |
| | *Dieta* | 0,86±0,08 | 0,84±0,08 | *0,533* |
| | *Variação(%)* | 0,01±0,01 | 0,01±0,02 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 39,0±4,7 | 39,0±6,0 | *0,641* |
| | *Dieta* | 43,0±16,2 | 39,9±5,3 | *0,445* |
| | *Variação(%)* | 4,0 ±11,5 | -0,9±0,7 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 25,2±22,0 | 28,4±17,5 | *0,247* |
| | *Dieta* | 22,6±17,3 | 25,8±18,7 | *0,360* |
| | *Variação(%)* | 2,6 ±4,7 | 2,6±-1,2 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 20,8±18,7 | 18,3±12,7 | *0,345* |
| | *Dieta* | 20,1±17,3 | 14,9±10,3 | *0,401* |
| | *Variação(%)* | 0,7 ±1,4 | 2,6±2,4 | |
| Adiponectina,ng/mL | *Basal* | 28,1±25,0 | 24,0±20,3 | *0,415* |
| | *Dieta* | 20,7±19,8 | 21,2±20,7 | *0,518* |
| | *Variação(%)* | 7,4 ±5,2 | 2,8 ±0,4 | |
| Glicose | *Basal* | 102,5±20,7 | 111,2±29,0 | *0,393* |
| | *Dieta* | 101,3±30,0 | 113,7±41,2 | *0,786* |
| | *Variação(%)* | 1,2±-9,3 | -2,5±-12,2 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,0±3,0 | 5,8±1,0 | *0,082* |
| | *Dieta* | 6,5±2,3 | 6,1±1,5 | *0,396* |
| | *Variação(%)* | -1,5±0,7 | -0,3±0,5 | |
| Insulina | *Basal* | 38,4±28,7 | 29,3±25,9 | *0,770* |
| | *Dieta* | 18,7±10,1 | 20,3±18,0 | *0,244* |
| | *Variação(%)* | 19,7±18,6 | 3,4±7,9 | |
| Homa β | *Basal* | 18,7±10,5 | 40,9±35,6 | *0,524* |
| | *Dieta* | 38,4±28,7 | 65,3±60,1 | *0,620* |
| | *Variação(%)* | -19,7±-18,5 | 24,4±24,5 | |
| CT (mg/dL) | *Basal* | 212,7±38,9 | 210,7±40,7 | *0,577* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Dieta* | 204,5±51,4 | 211,1±34,0 | *0,821* |
| | *Variação(%)* | 8,2±-12,5 | 0,4±6,7 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 146,5±74,9 | 153,4±110,4 | *0,895* |
| | *Dieta* | 137,9±75,7 | 155,2±96,8 | *0,991* |
| | *Variação (%)* | 8,6±-0,8 | -1,8±13,6 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 52,0±14,9 | 50,1±10,6 | *0,346* |
| | *Dieta* | 49,9±20,0 | 48,9±14,4 | *0,506* |
| | *Variação (%)* | 2,1±-5,1 | 1,2±-3,8 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 129,6±39,1 | 122,5±45,8 | *0,866* |
| | *Dieta* | 128,3±40,6 | 130,0±31,3 | *0,792* |
| | *Variação (%)* | 1,3±-1,5 | -7,5±14,5 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 30,5±14,2 | 34,2±25,8 | *0,651* |
| | *Dieta* | 32,4±10,2 | 33,0±20,4 | *0,708* |
| | *Variação (%)* | -1,9±4,0 | 1,2±5,4 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 152,6±39,6 | 147,3±28,5 | *0,264* |
| | *Dieta* | 145,1±45,1 | 156,4±41,1 | *0,135* |
| | *Variação (%)* | 7,5±5,5 | -9,1±-12,6 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 104,1±28,2 | 106,1±33,3 | *0,300* |
| | *Dieta* | 107,8±34,8 | 112,3±26,4 | *0,214* |
| | *Variação (%)* | -3,7±-6,6 | -6,2±6,9 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 398,7±86,1 | 376,5±91,1 | *0,134* |
| | *Dieta* | 372,8±99,6 | 393,1±102,1 | *0,545* |
| | *Variação* | 25,9±-13,5 | -16,6±-11,0 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 4,9±3,0 | 4,2±2,7 | *0,243* |
| | *Dieta* | 4,0±3,4 | 3,3±2,6 | *0,224* |
| | *Variação* | 0,9±0,4 | 0,9±0,1 | |
| TNF-α,pg/mL | *Basal* | 5,3±2,8 | 4,9±3,0 | *0,727* |
| | *Dieta* | 4,0±3,4 | 5,4±2,7 | *0,170* |
| | *Variação* | 4,7±2,6 | 0,5±0,3 | |
| IL-6,ng/mL | *Basal* | -0,7±0,8 | 4,6±2,8 | *0,907* |
| | *Dieta* | 2,1±1,6 | 4,1±2,3 | *0,403* |
| | *Variação* | -0,1±-0,3 | 0,5±0,5 | |
| IL-1β,ng/mL | *Basal* | 0,46±0,27 | 0,39±0,18 | *0,272* |
| | *Dieta* | 0,41±0,17 | 0,41±0,17 | *0,526* |
| | *Variação* | 0,9±0,4 | -0,02±0,01 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| PAI-1, pg/mL | *Basal* | 19,1±12,7 | 19,0±12,3 | *0,485* |
| | *Dieta* | 21,4±12,6 | 17,3±11,6 | *0,496* |
| | *Variação* | -2,3±0,1 | 1,7±0,7 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 55,1±8,9 | 52,5±8,0 | *0,134* |
| | *Dieta* | 51,7±9,3 | 53,1±7,8 | *0,750* |
| | *Variação(%)* | 3,4±-0,4 | -0,6±0,2 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 22,0±7,3 | 18,7±5,3 | *0,234* |
| | *Dieta* | 18,0±4,1 | 15,6±6,0 | ***0,014*** |
| | *Variação(%)* | 4,0±-3,2 | 3,1±0,7 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 30,0±6,3 | 27,8±6,7 | *0,145* |
| | *Dieta* | 26,1±7,1 | 27,1±7,2 | ***0,047*** |
| | *Variação(%)* | 3,9±-0,8 | 0,7±-0,5 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1881,7±971,1 | 1982,1±917,8 | *0,098* |
| | *Dieta* | 1766,1 ±705,4 | 1799,8 ±745,5 | *0,302* |
| | *Variação(%)* | 115,6±265,7 | 182,3±172,3 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET; valor energético total.

**Tabela 36** – Interação entre o polimorfismo *PPARG* 161C >T e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **CC** (28) | **CT/TT** (45) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC | *Basal* | 35,3±6,0 | 34,6±5,4 | *0,696* |
| | *Dieta* | 34,7±5,2 | 33,4±3,3 | *0,793* |
| | *Variação(%)* | 0,6±0,8 | 1,2±2,1 | |
| CA(cm) | *Basal* | 97,8±11,8 | 102,0±11,9 | *0,272* |
| | *Dieta* | 101,6±12,2 | 99,4±13,1 | *0,283* |
| | *Variação(%)* | -3,8±-0,4 | 2,6±-1,2 | |
| RCQ | *Basal* | 0,85±0,11 | 0,86±0,08 | *0,922* |
| | *Dieta* | 0,86±0,07 | 0,87±0,10 | *0,871* |
| | *Variação(%)* | -0,01±0,03 | -0,01±-0,02 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 41,2±4,7 | 37,5±5,4 | *0,642* |
| | *Dieta* | 41,7±3,9 | 37,8±5,7 | *0,841* |
| | *Variação(%)* | -0,5 ±-0,8 | -0,3±-0,3 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 24,0±10,9 | 31,5±17,9 | *0,502* |
| | *Dieta* | 27,4±16,8 | 27,8±18,1 | *0,246* |
| | *Variação(%)* | -3,4 ±-5,9 | 3,7±-0,2 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 21,3±17,4 | 22,7±18,6 | *0,453* |
| | *Dieta* | 19,4±12,9 | 19,5±16,8 | *0,501* |
| | *Variação(%)* | 1,9 ±4,5 | 3,2 ±1,8 | |
| Adiponectina,ng/mL | *Basal* | 24,3±13,5 | 22,8±20,7 | *0,820* |
| | *Dieta* | 21,0±19,4 | 22,0±15,8 | *0,797* |
| | *Variação(%)* | 3,3 ±-6,0 | 0,8 ±4,9 | |
| Glicose | *Basal* | 110,7±34,4 | 105,4±19,1 | *0,671* |
| | *Dieta* | 112,9±36,1 | 105,7±27,6 | *0,769* |
| | *Variação(%)* | -2,2±-1,7 | -0,3±-8,5 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 6,1±1,4 | 5,8 ±0,98 | *0,417* |
| | *Dieta* | 6,0±1,5 | 5,9±1,1 | *0,706* |
| | *Variação(%)* | 0,1±-0,1 | -0,1±0,12 | |
| Insulina | *Basal* | 20,8±8,8 | 30,4±25,7 | *0,369* |
| | *Dieta* | 17,6±8,9 | 20,7±18,1 | *0,401* |
| | *Variação(%)* | 3,2±-0,1 | 9,7±7,6 | |
| Homa β | *Basal* | 59,2±42,3 | 68,4±58,8 | *0,078* |
| | *Dieta* | 56,9±34,8 | 67,9±60,7 | ***<0,001*** |
| | *Variação(%)* | 2,3±7,5 | 0,5±-1,9 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Homa IR | *Basal* | 5,8±3,1 | 7,3±6,5 | *0,260* |
| | *Dieta* | 4,7±2,5 | 5,5±4,9 | *0,555* |
| | *Variação(%)* | 1,1±0,6 | 1,8±1,6 | |
| CT (mg/dL) | *Basal* | 209,8±45,3 | 211,7±36,9 | *0,317* |
| | *Dieta* | 213,4±47,4 | 210,2±36,4 | *0,938* |
| | *Variação(%)* | -3,6±-2,1 | 1,5±0,5 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 125,7±62,6 | 164,1±112,3 | ***0,022*** |
| | *Dieta* | 138,1±71,9 | 159,1±93,3 | *0,560* |
| | *Variação (%)* | 12,4±9,3 | 5,0±19,0 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 53,7±10,5 | 49,3±13,7 | *0,690* |
| | *Dieta* | 55,1±13,9 | 47,1±13,9 | *0,365* |
| | *Variação (%)* | -1,4±-3,4 | 2,2±-0,2 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 130,8±39,3 | 127,3±33,1 | *0,715* |
| | *Dieta* | 130,7±39,1 | 130,6±29,1 | *0,404* |
| | *Variação (%)* | -2,3±4,7 | -3,3±-4,0 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 35,1±25,1 | 37,2 ±25,0 | *0,581* |
| | *Dieta* | 33,5±19,6 | 33,5±19,6 | *0,786* |
| | *Variação (%)* | 1,6±5,5 | 3,7±5,4 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 157,3±37,8 | 144,8±29,3 | *0,307* |
| | *Dieta* | 146,3±53,7 | 150,3±30,2 | *0,251* |
| | *Variação (%)* | 11±-15,9 | -5,5±-0,9 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 98,3±37,4 | 109,4±25,8 | ***0,016*** |
| | *Dieta* | 117,1±33,5 | 111,1±28,8 | *0,980* |
| | *Variação (%)* | -18,8±3,9 | -1,7±3,0 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 382,1±103,6 | 390,6 ±78,5 | *0,745* |
| | *Dieta* | 410,9±126,7 | 375,9±71,6 | *0,395* |
| | *Variação* | -28,8±-23,1 | 14,7±6,9 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 6,0±4,2 | 2,7±1,5 | *0,064* |
| | *Dieta* | 4,2±3,8 | 2,2±1,6 | ***0,013*** |
| | *Variação* | 1,8±0,4 | 0,5±-0,1 | |
| TNF-α, pg/mL | *Basal* | 5,6±2,4 | 8,7 ±2,8 | *0,084* |
| | *Dieta* | 2,5±1,3 | 4,7±3,8 | ***0,045*** |
| | *Variação* | 3,1±1,1 | 4,0±-1,0 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 2,2±1,5 | 3,9±2,0 | *0,078* |
| | *Dieta* | 1,6±1,0 | 2,7±1,5 | ***0,002*** |
| | *Variação* | 0,6±0,5 | 1,2±0,5 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IL-1β,ng/mL | *Basal* | 0,41±0,15 | 0,41±0,19 | *0,123* |
| | *Dieta* | 0,44±0,02 | 0,42±0,14 | ***0,021*** |
| | *Variação* | -0,03±0,13 | -0,01±0,05 | |
| PAI-1,pg/mL | *Basal* | 16,0±11,8 | 22,3±13,1 | *0,067* |
| | *Dieta* | 6,2±2,7 | 10,7±3,6 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | 9,8±9,1 | 11,6±9,5 | |
| Carboidrato kcal/g, | *Basal* | 55,4±9,1 | 52,8±8,5 | *0,368* |
| | *Dieta* | 50,7±9,6 | 52,9±7,6 | *0,930* |
| | *Variação(%)* | 4,7±-0,5 | -0,1±-0,9 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 21,4±4,2 | 18,6±5,3 | *0,356* |
| | *Dieta* | 18,0±6,8 | 12,3±5,9 | ***0,040*** |
| | *Variação(%)* | 3,4±-2,6 | 6,3±-0,6 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 25,2±6,8 | 27,8±6,5 | *0,123* |
| | *Dieta* | 29,2±6,5 | 27,7±6,9 | ***0,048*** |
| | *Variação(%)* | -4,0±0,3 | 0,1±-0,4 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1961,0±756,1 | 1964,9±900,6 | *0,311* |
| | *Dieta* | 1777,1 ±699,2 | 1796,4 ±720,4 | ***0,040*** |
| | *Variação(%)* | 183,9±56,9 | 168,5±180,2 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor calórico energético.

**Tabela 37** –. Interação entre o polimorfismo *IL-6* -174G>C e as variáveis antropométricas e laboratoriais, antes e após a intervenção nutricional em obesos

| **Variável** | | **GG** (32) | **GC/CC** (41) | *p* |
|---|---|---|---|---|
| IMC | *Basal* | 34,4±3,5 | 30,9±5,3 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 34,5,±3,0 | 34,2±6,6 | *0,780* |
| | *Variação(%)* | -0,1±0,5 | -3,3±-1,3 | |
| CA(cm) | *Basal* | 100,2±10,6 | 100,5±13,0 | *0,152* |
| | *Dieta* | 103,0±9,7 | 97,5±14,4 | *0,191* |
| | *Variação(%)* | -2,8±0,9 | 3,0±-1,4 | |
| RCQ | *Basal* | 0,84±0,08 | 0,87±0,10 | *0,482* |
| | *Dieta* | 0,86±0,07 | 0,86±0,11 | *0,843* |
| | *Variação(%)* | -0,02±0,01 | 0,01±-0,01 | |
| Teor de gordura (%) | *Basal* | 37,8±4,8 | 39,6±5,6 | *0,629* |
| | *Dieta* | 38,5±5,3 | 39,8±5,5 | *0,821* |
| | *Variação(%)* | -0,7 ±-0,5 | -0,2±0,1 | |
| Leptina, ng/mL | *Basal* | 30,8±19,8 | 27,4±21,7 | *0,417* |
| | *Dieta* | 27,8±20,9 | 21,6±15,1 | *0,225* |
| | *Variação(%)* | 3,0 ±-1,1 | 5,8±6,6 | |
| LEPR, ng/mL | *Basal* | 28,3±12,9 | 29,7±17,4 | *0,321* |
| | *Dieta* | 29,6±15,8 | 25,9±18,6 | *0,456* |
| | *Variação(%)* | -1,3 ±2,9 | 3,8 ±-1,2 | |
| Adiponectina,ng/mL | *Basal* | 22,9±20,1 | 27,4±22,3 | *0,911* |
| | *Dieta* | 22,8±20,7 | 23,0±21,9 | *0,136* |
| | *Variação(%)* | 0,1 ±-0,6 | 4,4 ±0,4 | |
| Glicose | *Basal* | 101,4±15,6 | 112,4±31,8 | *0,171* |
| | *Dieta* | 105,9±30,8 | 110,5±31,9 | *0,478* |
| | *Variação(%)* | -4,5±-15,2 | 1,9±-0,1 | |
| Hb glicada% | *Basal* | 5,8±0,95 | 5,9 ±1,4 | *0,412* |
| | *Dieta* | 5,9±1,1 | 6,1±1,3 | *0,199* |
| | *Variação(%)* | - 0,1±0,15 | 0,2 ±01 | |
| Insulina | *Basal* | 21,4±11,0 | 6,7±5,9 | *0,866* |
| | *Dieta* | 22,5±19,6 | 6,0±1,3 | *0,144* |
| | *Variação(%)* | -1,1±-8,6 | 0,7±4,6 | |
| Homa β | *Basal* | 69,8±57,9 | 54,7±22,0 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 75,0±70,5 | 51,6±26,1 | *0,065* |
| | *Variação(%)* | -5,2±-12,6 | 3,1±-4,1 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Homa IR | *Basal* | 5,3±3,0 | 8,6±7,5 | *0,523* |
| | *Dieta* | 6,0±5,2 | 4,8±2,4 | *0,070* |
| | *Variação(%)* | -0,7±-2,2 | 3,8±5,1 | |
| CT (mg/dL) | | | | |
| | *Basal* | 212,8±40,1 | 209,4±40,7 | *0,787* |
| | *Dieta* | 211,7±39,8 | 211,3±42,3 | *0,749* |
| | *Variação(%)* | 1,1±0,3 | -1,9±-1,6 | |
| TG (mg/dL) | *Basal* | 159,8±125,0 | 140,0±66,7 | *0,631* |
| | *Dieta* | 159,3±103,2 | 143,1±47,2 | *0,532* |
| | *Variação (%)* | 0,5±21,8 | -3,1±19,5 | |
| HDL-c (mg/dL) | *Basal* | 52,1±15,2 | 50,2±10,2 | ***<0,001*** |
| | *Dieta* | 47,9±15,4 | 52,3±13,2 | *0,336* |
| | *Variação (%)* | 4,2±0,2 | -2,1±-3,0 | |
| LDL-c (mg/dL) | *Basal* | 125,6±39,5 | 131,1±32,2 | *0,433* |
| | *Dieta* | 131,2±33,4 | 130,1±33,3 | *0,846* |
| | *Variação (%)* | -5,6±6,1 | 0,1±1,1 | |
| VLDL-c (mg/dL) | *Basal* | 35,1±28,6 | 30,1±14,4 | *0,791* |
| | *Dieta* | 32,7±20,1 | 29,9±15,6 | *0,799* |
| | *Variação (%)* | 2,4±8,5 | 0,2±-1,2 | |
| ApoAI (mg/dL) | *Basal* | 150,8±33,7 | 148,7±34,1 | *0,648* |
| | *Dieta* | 160,1±27,0 | 141,3±47,2 | *0,510* |
| | *Variação (%)* | 9,3±6,7 | 7,4±-13,1 | |
| ApoB (mg/dL) | *Basal* | 109,2±27,5 | 101,9±34,4 | *0,057* |
| | *Dieta* | 115,7±29,3 | 112,2±31,9 | *0,775* |
| | *Variação (%)* | 6,5±-1,8 | -10,3±2,5 | |
| Fibrinogênio (mg/dL) | *Basal* | 372,1±77,3 | 398,3±96,3 | *0,117* |
| | *Dieta* | 374,9±79,1 | 402,2±111,2 | *0,584* |
| | *Variação* | 7,3±-1,8 | -3,9±14,9 | |
| usPCR, mg/L | *Basal* | 2,7±1,9 | 5,3±2,8 | *0,290* |
| | *Dieta* | 3,3±2,9 | 2,8±2,0 | ***0,006*** |
| | *Variação* | -0,6±--1,0 | 2,5±0,8 | |
| TNF-α,pg/mL | *Basal* | 4,7±2,6 | 5,1±2,8 | *0,154* |
| | *Dieta* | 2,4±1,2 | 5,5±2,7 | *0,519* |
| | *Variação* | -0,6±--1,0 | -0,4±0,1 | |
| IL-6, ng/mL | *Basal* | 4,5±2,5 | 2,2±1,9 | *0,065* |
| | *Dieta* | 2,7±1,8 | 4,0±2,6 | *0,089* |
| | *Variação* | 1,8±0,7 | -1,8±-0,7 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Il-1β, ng/mL | *Basal* | 0,38±0,19 | 0,65±0,23 | *0,254* |
| | *Dieta* | 0,45±0,11 | 0,41±0,17 | *0,978* |
| | *Variação* | -0,07±-0,08 | 0,24±0,06 | |
| PAI-1 | *Basal* | 19,3±1,9 | 18,7±14,7 | *0,123* |
| | *Dieta* | 6,3±2,6 | 7,3±3,7 | ***<0,001*** |
| | *Variação* | 13,0±-0,7 | 11,4±11,0 | |
| Carboidrato, kcal/g | *Basal* | 54,5±9,2 | 53,2±8,1 | *0,164* |
| | *Dieta* | 50,3±9,0 | 52,2±7,4 | *0,936* |
| | *Variação(%)* | 4,2±0,2 | 1,0±0,4 | |
| Proteína, kcal/g | *Basal* | 22,2±7,1 | 18,8±5,1 | *0,167* |
| | *Dieta* | 19,9±4,1 | 11,7±6,1 | ***0,009*** |
| | *Variação(%)* | 2,3±3,0 | 7,1±-1,0 | |
| Lipídio, kcal/g | *Basal* | 29,7±6,5 | 27,4±6,3 | *0,109* |
| | *Dieta* | 26,4±8,1 | 27,6±6,9 | *0,886* |
| | *Variação(%)* | 3,3±-1,6 | -0,2±-0,6 | |
| VET, kcal/g | *Basal* | 1861,1±965,1 | 1985,6±938,4 | *0,077* |
| | *Dieta* | 1742,2±730,2 | 1797,2 ±759,2 | ***0,046*** |
| | *Variação(%)* | 118,9±234,9 | 188,4±179,2 | |

Nota: Número de indivíduos em parênteses. Valores são apresentados como média ± DP dos dados. Média de variação com sinal negativo indica redução dos valores das variáveis. Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) para os testes estatísticos e comparadas por teste t de Student ApoAI, apolipoproteína AI; ApoB, apolipoproteína B; CT, colesterol total; HDL-c, colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicerídeos; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, Hb glicada: hemoglobina glicada; IMC:índice de massa corpórea; CA: cintura abdominal; RCQ: relação cintura-quadril, VET: valor energético total.

## 5.6 Estudo de Haplótipos

Na figura 3, apresentamos a formação dos blocos haplótipos. Ao analisarmos os polimorfismos do gene *LEP* -G2548 A e 19 A<G (D´0,567 e R´0,145) eles não se encontravam em desequilíbrio de ligação e não formaram blocos haplotípicos. Porém, os polimorfismos do gene *LEPR* (Lys109Arg(c.326A>G) e Gln223Arg(c.668A>G)) estavam em desequlibrio de ligação (D´0,954 e R´0,782). Os polimorfismos do gene *ADIPOQ* ( 45 T>G e 276 G>T) igualmente se encontram em desequilíbrio de ligação(D´0,948 e R´0,9) ao passo que os polimorfismos do gene *PPARG* (Pro12Ala(34G<C) e 161C<T) não se encontram em desequlíbrio de ligação(D´0,494 e R´0,027) (**Tabela 37**). Na **tabela 38** podemos observar a frequência para cada grupo de estudo como também os haplótipos.

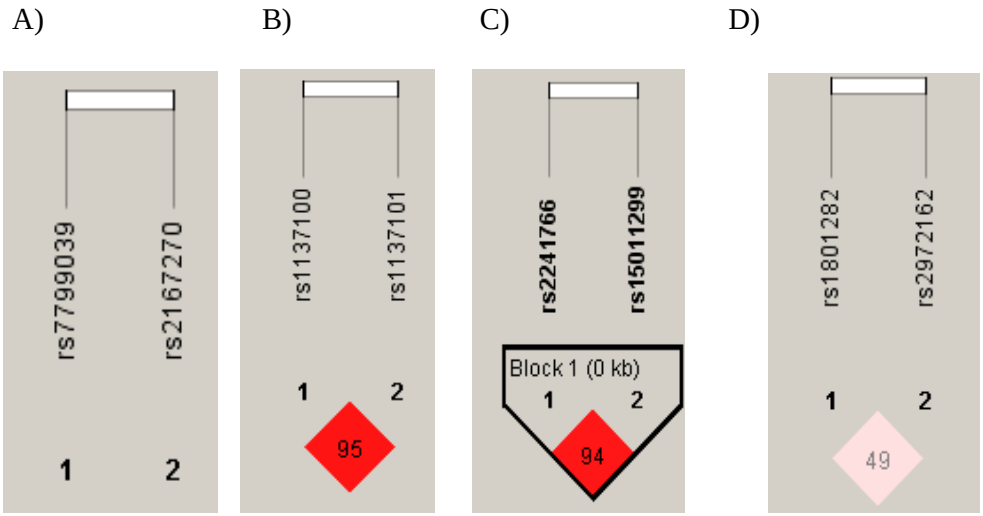


**Figura 3**. Desenhos da análise dos polimorfismos pelo programa Haploview, blocos haplótipicos.**A-** polimorfismos do gene *LEP*, **B-** polimorfismos do gene *LEPR*, **C-** polimrofismos do gene *ADIPOQ* e **D-** polimorfismos do gene *PPARG*.

Para avaliarmos com nossas variáveis formamos blocos de haplótipos que foram determinados através da porcentagem de cada genótipo, para os polimorfismos do gene *ADIPOQ* os conjuntos formados que serão apresentados primeiramente, os do polimorfismo 45T>G e o segundo 276G>T: Hap1: TT/GG (15 indivíduos), Hap2:TT/GT+TT(20 indivíduos), Hap 3: TG+GG/GG (30 indivíduos) e Hap4: TG+GG/GT+TT (35 indivíduos) para os obesos e para o grupo controle: Hap1: TT/GG(25), Hap2: TT/GT+TT/ (25 indivíduos), Hap 3:TG+GG/GG (20indivíduos) e Hap4: TG+GG/GT+TT (31 indivíduos). Já para os polimorfismos do gene *LEPR* os conjutos formados primeiramente o polimorfismo Lys109Arg (c.326A>G) e depois Gln223Arg (c.668A>G) foram: Hap5:AA/AA (12 indivíduos obesos) e 15 indivíduos do grupo controle), Hap 6: AA/AG+GG (28 indivíduos obesos e 32 do grupo controle), Hap7: AG+GG/AA (17 indivíduos obesos e 24 do grupo controle) e Hap 8: AG+GG/AG+GG (43 indivíduos obesos e 30 indivíduos do grupo controle).

**Tabela 38-** Blocos haplotípicos dos genes: *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ* e *PPARG* e os valores do desequilíbrio de ligação entre obesos e grupo controle

| Gene | SNP | Nº de referência | Posição Cromossômica | D’ | R’ |
|---|---|---|---|---|---|
| *LEP* | G-2548A | rs7799039 | 122239750 | 0,567 | 0,145 |
| | A19G | rs2167270 | 12788149 | | |
| *LEPR* | Lys109Arg | rs1137100 | 6603441 | 0,954 | 0,782 |
| | Gln223Arg | rs1137101 | 66058513 | - | - |
| *ADIPOQ* | 45T>G | rs1501299 | 186570892 | 0,948 | 0,9 |
| | 276G>T | rs2241766 | 186571123 | - | - |
| *PPARG* | Pro12Ala | rs1801282 | 12393125 | 0,494 | 0,227 |
| | C161T | rs2972162 | 12424793 | - | - |

**Tabela 39-** Blocos haplotípicos dos genes: *LEP*, *LEPR*, *ADIPOQ* e *PPARG* e a freqüência de associação entre obesos e grupo controle

| Gene | SNP | Haplótipos | Frequência Obesos | Frequência Grupo controle | p |
|---|---|---|---|---|---|
| *LEP* | G-2548A | A | 90% | 87% | **0,567** |
| | A19G | G | 94% | 94% | **0,776** |
| *LEPR* | Lys109Arg | G | 94% | 92% | **0,629** |
| | Gln223Arg | A | 86% | 85% | **0,717** |
| *ADIPOQ* | 45T>G | - | 95% | 92% | **0,520** |
| | 276G>T | - | 95% | 92% | **0,520** |
| *PPARG* | Pro12Ala | G | 98% | 91% | **0,153** |
| | C161T | T | 93% | 87% | **0,381** |

Os indivíduos obesos portadores do haplótipo Hap3:TG+GG/GG, para os polimorfismos do gene da *ADIPOQ,* apresentaram o valor aumentado de CA e RCQ e as concentrações elevadas de glicose e ApoB, já os portadores do haplótipo Hap4:TG+GG/GT+TT, concentração de hemoglobina glicada (**Figura 4**). Os indivíduos obesos portadores do haplótipo Hap7: AG+GG/GG, para os polimorfismos do gene *LEPR* , apresentaram os valores aumentados de CA , RCQ e teor de gordura, enquanto para os portadores do haplótipo Hap8: AG+GG/AG+GG a concentração foi elevada de leptina, adiponectina, glicose, usPCR e HDL-c (**Figura 6**).

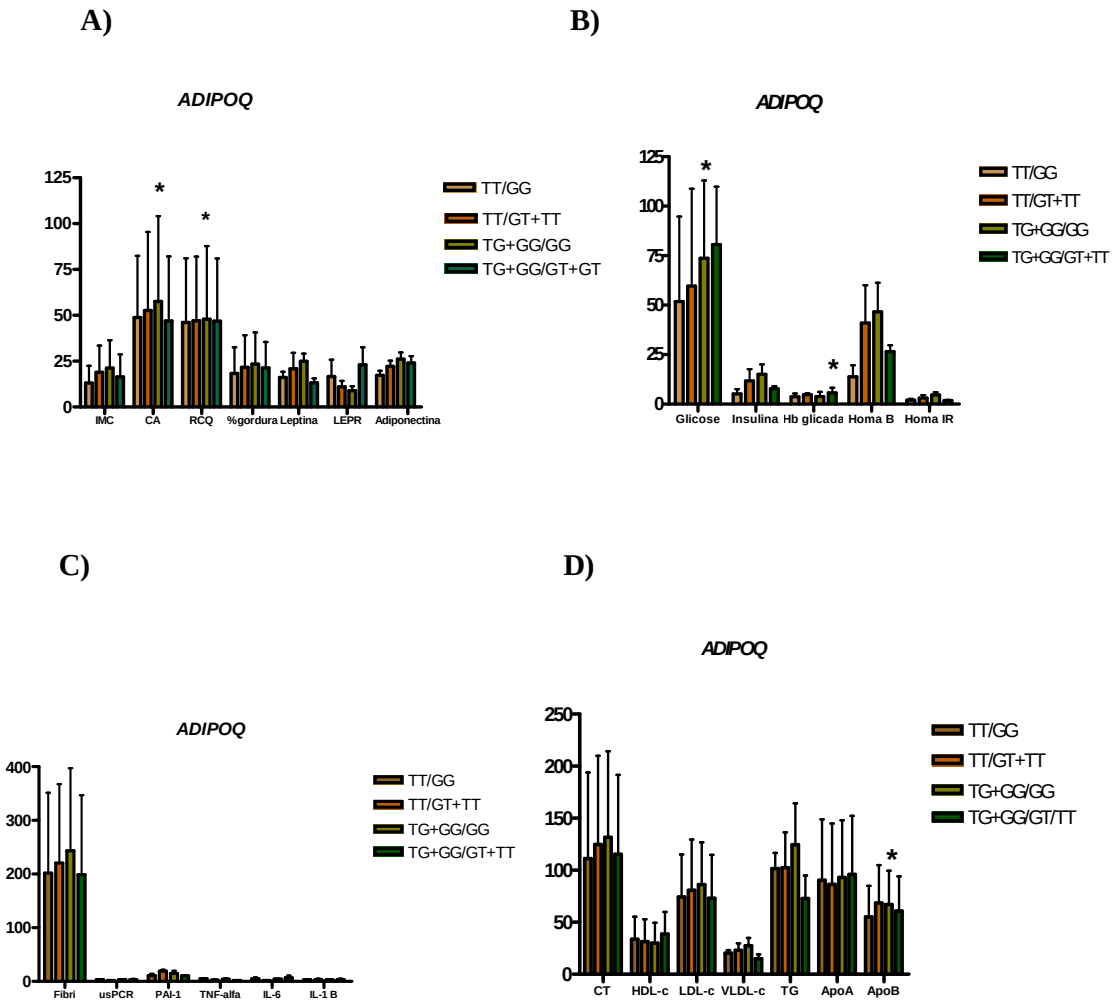

**Figura 4- Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos 45T>G e 276G>T em indivíduos obesos.** Nota: Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) e comparadas por *One-Way* ANOVA além de comparações múltiplas por teste de Tukey.IMC: índice de massa corpórea, CA: cintura abdominal, RCQ: relação cintura-quadril, % de gordura: teor de gordura, LEPR: receptor de leptina solúvel, Homaβ: Homa beta, Homa IR: resistência a insulina, Hb glicada: hemoglobina glicada, Fibri: fibriogênio, usPCR: proteína C reativa ultrassensível, PAI-1: fator ativador de plasminogênio tipo I, TNF-α: fator alfa de necrose tumoral, IL-6: interleucina 6, IL1β: interleucina 1 beta, CT: colesterol total, HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade, LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade, TG, triglicerídeos, VLDL-c,: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB; apolipoproteína tipo B.

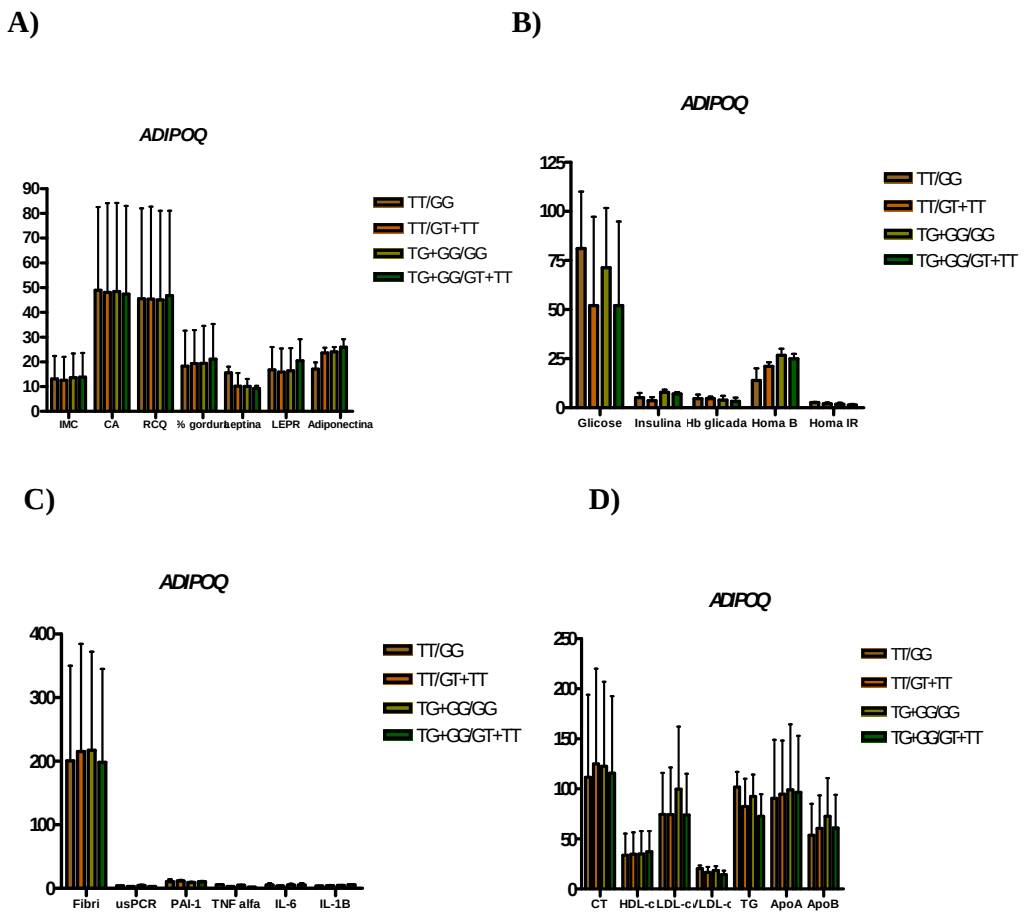


**Figura 5- Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos 45T>G e 276G>T em indivíduos do grupo controle.** Nota: Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) e comparadas por *One-Way* ANOVA além de comparações múltiplas por teste de Tukey. IMC: índice de massa corpórea, CA: cintura abdominal, RCQ: relação cintura-quadril, % de gordura: teor de gordura, LEPR: receptor de leptina

solúvel, Homaβ: Homa beta, Homa IR: resistência a insulina, Hb glicada: hemoglobina glicada, Fibri: fibriogênio, usPCR: proteína C reativa ultrassensível, PAI-1: fator ativador de plasminogênio tipo I, TNF-α: fator alfa de necrose tumoral, IL-6: interleucina 6, IL1β: interleucina 1 beta, CT: colesterol total, HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade, LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade, TG, triglicerídeos, VLDL-c,: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB; apolipoproteína tipo B.

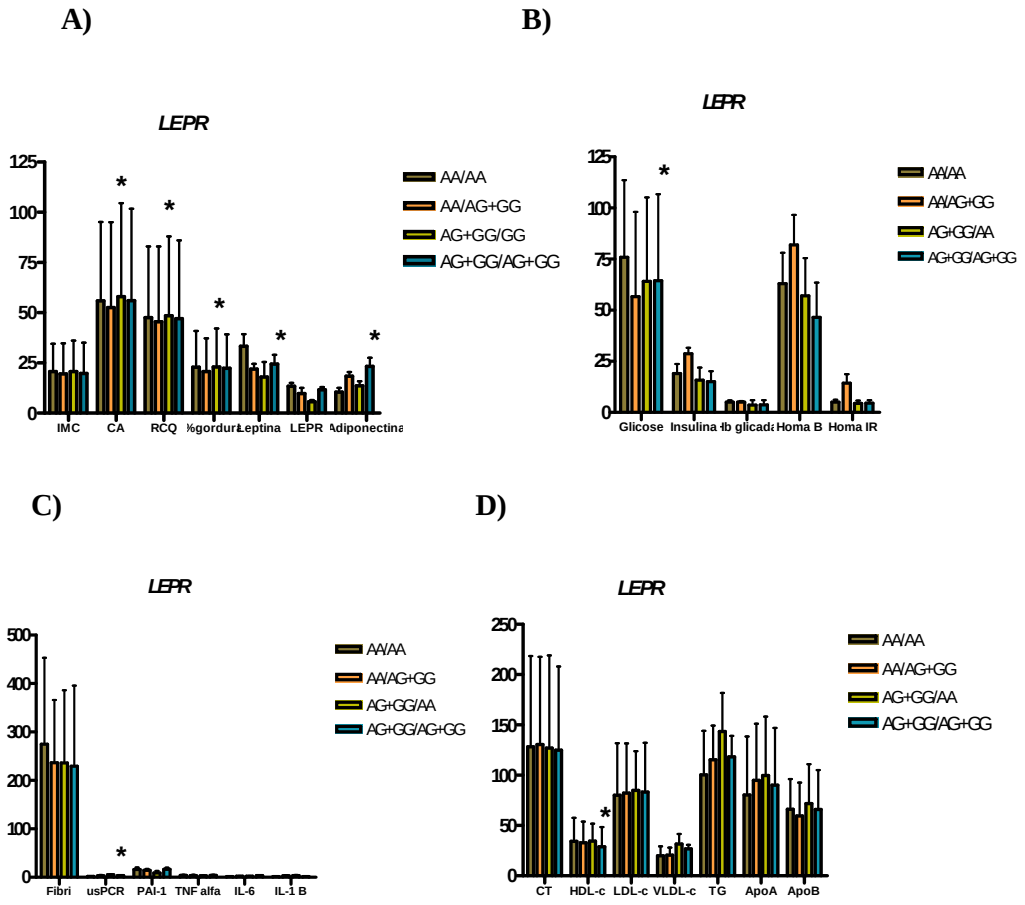


**Figura 6- Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos do *LEPR*: Lys109Arg e Gln223Arg em indivíduos obesos.** Nota: Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) e comparadas por *One-Way* ANOVA além de comparações múltiplas por teste de Tukey. IMC: índice de massa corpórea, CA: cintura abdominal, RCQ: relação cintura-quadril, % de gordura: teor de gordura, LEPR: receptor de leptina solúvel, Homaβ: Homa beta, Homa IR: resistência a insulina, Hb glicada: hemoglobina glicada, Fibri: fibriogênio, usPCR: proteína C reativa ultrassensível, PAI-1: fator ativador de plasminogênio tipo I, TNF-α: fator alfa de necrose tumoral, IL-6: interleucina 6, IL1β: interleucina 1 beta, CT: colesterol total, HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade, LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa

densidade, TG, triglicerídeos, VLDL-c,: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB; apolipoproteína tipo B.

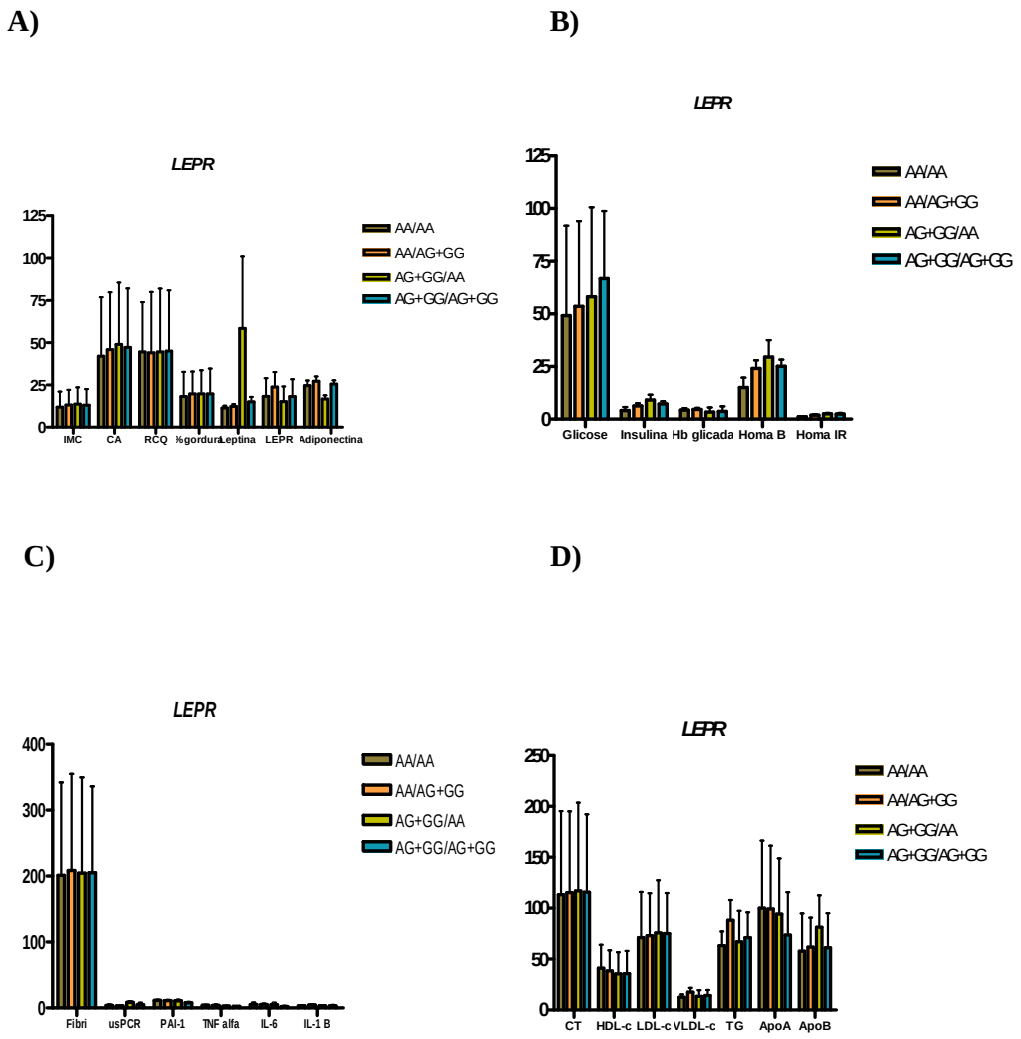


**Figura 7- Análises de haplótipos e as variáveis do estudo para os polimorfismos do *LEPR*: Lys109Arg e Gln223Arg em indivíduos do grupo controle.** Nota: Variáveis transformadas em logaritmo ($log_{10}$) e comparadas por *One-Way* ANOVA além de comparações múltiplas por teste de Tukey. IMC: índice de massa corpórea, CA: cintura abdominal, RCQ: relação cintura-quadril, % de gordura: teor de gordura, LEPR: receptor de leptina solúvel, Homaβ: Homa beta, Homa IR: resistência a insulina, Hb glicada: hemoglobina glicada, Fibri: fibriogênio, usPCR: proteína C reativa ultrassensível, PAI-1: fator ativador de plasminogênio tipo I, TNF-α: fator alfa de necrose tumoral, IL-6: interleucina 6, IL1β: interleucina 1 beta, CT: colesterol total, HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade, LDL-c: colesterol da lipoproteína de baixa densidade, TG, triglicerídeos, VLDL-c,: colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade, ApoAI: apolipoproteína AI, ApoB; apolipoproteína tipo B.

## 6- Discussão

Ao avaliarmos a relação entre sexo e etnia, em nosso grupo, não encontramos diferenças significativas, porém estudos demonstram que a obesidade é mais frequente em mulheres. Em um estudo realizado na população brasileira foi possível observar um aumento de mulheres obesas independente da classe social, principalmente, com idade entre 49 a 59 anos. Já em um estudo realizado com a população chinesa também foi possível observar o aumento do número de mulheres obesas, principalmente de baixa renda no decorrer dos anos (SWINBURN *et al.,* 2011).

Com relação à etnia, não encontramos diferenças significativas entre brancos e negros, lembrando que cada paciente se autodeclarou e que qualquer informação sobre raça, cor da pele ou etnia (os quais devem ser consideradas com cautela no Brasil), e coleta de dados, bem como interpretação da informação devem ser conduzidos dentro do contexto apropriado cultural e social(GATTAS *et al.*, 2004).

A atividade física foi avaliada em nosso estudo da seguinte maneira: com os indivíduos que praticam de 2 a 3 vezes na semana qualquer atividade física, como, por exemplo; caminhada, natação, hidroginástica, corrida, etc e foi possível observar um maior número de indivíduos do grupo controle devido à prática de algum exercício físico. Estudos mostram que indivíduos obesos apresentam uma resistência maior na prática de atividade física, além disso a perda de peso somente com a prática é em apenas 5% dos casos avaliados. Em diferentes estudos a perda de peso só é relevante se a atividade física estiver associada com uma mudança de hábito alimentar (COOK & SCHOELLER, 2011).

A obesidade está associada com o aumento do risco do desenvolvimento de resistência à insulina e DM2. A obesidade, principalmente a visceral, resulta em

várias alterações fisiopatológicas como menor extração de insulina pelo fígado, aumento da produção hepática de glicose e diminuição da captação de glicose pelo tecido muscular (BERNARDES *et al.,* 2009). Estes eventos podem resultar em diferentes graus de intolerância à glicose e, para os indivíduos com DM2, irão influenciar o controle glicêmico, refletido por maiores níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) (CORRÊA *et al.,* 2003).

A hipertrigliceridemia é uma característica da obesidade associada às anormalidades metabólicas decorrentes da resistência à insulina. A produção de partículas grandes ricas em VLDL-c-1 e triglicérides, em pacientes insulino resistentes, contribuem para o aumento da concentração de triglicérides na fase pós – prandial, uma vez que estes VLDL são menos hidrolisáveis e podem competir com quilomícrons do receptor do LDL hepático relacionado à proteína-1(LRP1), que é ativada pela insulina, sugerindo que a captação está prejudicada na resistência à insulina e pode contribuir com o desenvolvimento da hipertrigliceridemia em diabéticos e obesos (HEERE& MERKEL, 2010).

Em nosso estudo, também observamos que os triglicérides e colesterol plasmáticos estavam aumentados nos indivíduos obesos, o que sugere que esses indivíduos possuem perfil lipídico de maior risco para DAC, redução do HDL-c e elevação do LDL-c o que pode favorecer a formação do processo aterogênico e consequentemente as manifestações cardiovasculares (RODRIGUEZ, TRINDADE, 2006). Além disso, a hipertensão e a hiperglicemia também são fatores de risco para o desenvolvimento de DAC (SOWERS, 2003).

A hiperleptinemia também foi observada nos indivíduos obesos, sendo atribuído a alterações no receptor de leptina ou na deficiência em seu sistema de transporte, na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina, o qual pode ser um fator de risco ainda maior para o desenvolvimento de

doenças cardiovasculares e hipertensão (IHARA *et al.,* 2006; ROMERO, ZANESCO; 2006). A retroalimentação negativa é interrompida na maioria dos obesos, resultando na resistência à leptina que ocorre em resposta à sinalização em excesso que é um mecanismo clássico de resistência ao hormônio (KNIGHT *et al.,* 2010).

Com relação ao polimorfismo LEP -2548G>A, a frequência do alelo -2548G nos indivíduos obesos (52,0%), foi similar ao estudo realizado na população romena (57%) (CONSTANTIN *et al. ,* 2010). Nesse estudo, os indivíduos obesos portadores do genótipo GG foram associados ao aumento do risco à obesidade (CONSTANTIN *et al.,* 2010). Um trabalho realizado em nosso grupo mostrou que os indivíduos portadores do mesmo genótipo foram associados ao aumento de IMC em nossa população (HINUY *et al.,* 2010).

Em indivíduos do grupo controle, o polimorfismo LEP -2548GG foi relacionado a concentrações maiores de VLDL-c e triglicérides, já os portadores do genótipo GA+AA, houve concentração de PAI-1. Em estudo realizado na população romena, foi observada relação desse polimorfismo com triglicérides e VLDL colesterol no grupo controle (CONSTATIN *et al.,* 2010).

Ao analisarmos o polimorfismo *LEP* 19A>G, a frequência do alelo 19A foi similar entre os grupos obesos e controle (52,0% e 52,4%, respectivamente). Nossos resultados são concordantes com os encontrados em estudos realizados com finlandeses (60,3%) (KARVONEN *et al.,* 1998) ou italianos (61,5%) (PARACCHINI *et al.,* 2005).

No grupo obeso, os portadores do genótipo 19AA apresentaram concentração elevada de VLDL-c e valores aumentados de Homa β ($p<0,05$), enquanto que nos indivíduos portadores do genótipo AG+GG, constatou-se a concentração elevada de insulina e HDL-c ($p<0,05$), resultados semelhantes ao

encontrado no estudo realizado por Paracchini e colaboradores. Os indivíduos do grupo controle portadores dos genótipos AA apresentaram a concentração elevada de hemoglobina glicada (p<0,05).

Para o polimorfismo *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G), foi observado que a frequência do alelo 1960G foi semelhante entre os grupos (40,5%, obesos e 38,7% e controle). Neste estudo, sobre SNP *LEPR* Lys109Arg, os indivíduos portadores do genótipo AG+GG apresentaram valores aumentados de CA e RCQ (p<0,05) e concentração elevada de ApoB, enquanto os portadores do genótipo AA apresentaram a concentração elevada de HDL-c (p<0,05), resultados semelhantes ao encontrado em um estudo realizado na população filandesa (SAUKKO *et al.,* 2010). Os indivíduos do grupo controle, em nosso estudo, portador do genótipo AG+GG apresentaram os valores aumentados de IMC, CA e teor de gordura e concentração elevada de insulina e usPCR (p<0,05) e os portadores do genótipo AA demosntraram a concentração de IL-6 ,quando comparados aos portadores do genótipo AG+GG(p<0,05).

A frequência do alelo *LEPR* Gln223 (c.668A>G) foi semelhante em obesos (52,5%) e grupo controle (59,4%). Frequências similares também foram observadas nas populações inglesas (56%) (GOTADA *et al*., 1997) e grega (52%) (YIANNAKOURIS *et al*., 2001) e na região do pacífico (43%) e na população romena (54%) (FURUSAWA *et al.,* 2010; CONSTANTIN *et al.,* 2010).

Em dois estudos realizados na população brasileira, um encontrou associação do polimorfismo *LEPR* Gln223Arg com obesidade (DUARTE *et al*., 2006) e, em nosso estudo, nós encontramos relação com os valores aumentados de teor de gordura nos indivíduos portadores do genótipo AA .

Obesos portadores do alelo Gln223(A) apresentaram valores aumentados de teor de gordura, concentração elevada de hemoglobina glicada e usPCR, resultados

semelhantes estes ao encontrado em um estudo realizado com filandeses (HUUSKONEN *et al.,* 2010). Ao avaliarmos os indivíduos do grupo controle não encontramos diferenças significativas entre os genótipos.

Com relação ao polimorfismo *ADIPOQ* 45T>G, a frequência do alelo G foi similar nos grupos: obesos (43,0%) e grupo controle (43,6%), próximo ao encontrado no estudo realizado com população iraniana (48,1%) (MOHAMMDZADEH& ZARGHAMI, 2009) e em um estudo de meta análise com a população chinesa (45,6%) (LI *et al.,* 2007).

No grupo obeso, os indivíduos portadores do genótipo TG+GG apresentaram concentrações elevadas de colesterol total e LDL-c ($p<0,05$), resultado este semelhante ao encontrado em estudo realizado na população chinesa (LI *et al.,* 2007). No grupo controle, os indivíduos portadores do genótipo TT apresentaram concentração elevada de glicose, triglicérides, quando comparados com os portadores do genótipo TG+GG.

Ao analisarmos o polimorfismo do gene *ADIPOQ* 276G>T, a frequência do alelo T foi similar entre os grupos: obeso (37,5%) e controle (45,6%) resultados parecidos foram encontrados em um estudo realizado com iranianos (42%) (MOHAMMADZADEH & ZARGHAMI, 2009).

Em nosso estudo, os indivíduos obesos portadores do genótipo GG apresentaram os valores aumentados de IMC, CA, RCQ ($p<0,05$), teor de gordura ($p<0,001$) e concentração elevada de IL-6, quando comparados aos portadores do genótipo GT+TT resultado semelhante ao encontrado em um estudo realizado na população iraniana (MOHAMMADZADEH & ZARGHAMI, 2009). No grupo controle não encontramos diferenças significativas entre os genótipos.

Para o polimorfismo do gene do *PPARG* Pro12Ala (34C>G), a frequência do alelo C não diferiu entre os indivíduos obesos (47,0%) e controle (48,3%), frequência

similar a encontrada em um estudo multicêntrico realizado em indivíduos diabéticos e obesos (51,4%) (RUCHAT *et al.,* 2009). Os indivíduos obesos portadores do genótipo CG+GG apresentaram o valor de IMC aumentado e a concentração de usPCR elevada, quando comparados aos portadores do genótipo CC ($p<0,05$).

Os indivíduos do grupo controle não apresentaram diferenças significativas em relação aos genótipos e às variáveis avaliadas em nosso estudo.

Com relação ao polimorfismo do gene *PPARG* C161T, a frequência do alelo T foi semelhante entre o grupo obeso (47,0%) e não obeso (39,2%), resultados similares aos encontrados em um estudo realizado na população chinesa (39,5%) (SZETO *et al.,* 2008). Os indivíduos obesos portadores do genótipo CC apresentaram a concentração elevada de HDL-c em relação aos portadores do genótipo CT+TT ($p<0,05$).

Nos indivíduos do grupo controle, os portadores do genótipo CC apresentaram concentração elevada de insulina e IL-1β($p<0,05$), enquanto que os portadores do genótipo CT+TT apresentou o valor de Homa β elevado.

Ao avaliarmos o polimorfismo do gene da *IL-6* -174G<C, o alelo C não diferiu entre os grupos: obeso (31%) e controle (28,7%) resultados similares aos encontrados em um estudo realizado na população espanhola (37,1%) (GOYENECHEA *et al .,* 2007). Em nosso estudo, os indivíduos obesos portadores do genótipo GG apresentaram os valores de CA aumentados ($p<0,05$) e a concentração elevada de PAI-1($p<0,001$). Em outros estudos também foi observada relação desse polimorfismo com alterações em CA (GOYENECHEA *et al* ., 2007; HOENE & WEIGERT, 2007). No grupo controle, foi possível observar que indivíduos portadores do genótipo CC apresentaram concentração elevada de ApoA, IL1β, IL-6 ($p<0,05$) e usPCR ($p<0,001$), porém para os portadores do genótipo GC+CC

concentração elevada era de VLDL-c (p<0,05) resultado semelhante ao encontrado no estudo Yusuf e colaboradores com a população turca (YUSUF *et al.,* 2010).

Em nosso estudo, foi possível avaliar através da análise de desequilíbrio de ligaçã,o a construção de blocos de haplótipos, para o polimorfismo do gene *ADIPOQ*: 45T>G e 276G>T, e o conjunto de haplótipos: TG+GG versus GG para os que apresentaram valores aumentados de CA, RCQ e concentração elevada de glicose e ApoB, enquanto que os portadores do conjunto de haplótipos: TG+GG versus GT+TT apresentaram a concentração elevada de hemoglobina glicada, mostrando a possível associação desses polimorfismos com o desenvolvimento de diabetes tipo II, em nossa população. Em um estudo realizado na população Italiana, os portadores do mesmo conjunto de haplótipos (TG+GG versus GT+TT) mostraram relação com a presença de diabetes tipoII nos indivíduos obesos devido ao aumento dos valores de Homa IR (MEZAGHI *et al.,* 2002). Também foi possível observar um aumento da concentração de LDL-c em nossa população.

Para os polimorfismos do gene *LEPR*: Lys109Arg e Gln223Arg, foi possível avaliar os conjuntos de haplótipos e os portadores do conjunto AG+GG versus GG que apresentaram os valores aumentados de CA, RCQ e o teor de gordura; já para os portadores do conjunto de haplótipos: AG+GG versus AG+GG houve concentração elevada de leptina, adiponectina, glicose, usPCR e HDL-c, mostrando a associação desses polimorfismos com a obesidade e com odesenvolvimento de diabetes tipoII em nossa população.

Em nosso estudo foi possível avaliar, após o término de 9 semanas no grupo obesos, o consumo de calorias, carboidratos, proteínas e lipídios antes e após a dieta, porém não encontramos diferenças significativas. Estudos em populações européias relatam a dificuldade em relacionar a perda de consumo calórico e de macronutrientes em suas populações (GISKES *et al.,* 2009).

Baseada nas instruções FAO/OMS (National Academy Council, 1989), sabe-se que a distribuição de macronutrientes recomendada é: Proteína: 10 a 15%; Carboidratos: 50 a 60%; Lipídios: 20 a 30%. Os indivíduos foram avaliados com relação ao consumo calórico, carboidratos e lipídios e foi possível uma adequação em relação ao recomendado de carboidratos e lipídios, excedendo apenas em proteínas (SCAGLIUSI & LANCHA, 2002).

Nosso grupo, apresentou um maior consumo de proteína, sabemos que sua maior ingestão de proteínas acarreta o aumento das concentrações séricas de CT e frações o que podem levar ao aumento de peso e de doenças associadas à obesidade (PAIVA *et al.,* 2007). Com relação ao consumo de gordura, o nosso grupo de estudo apresentou-se dentro da faixa aceitável.

A composição ideal de uma dieta é aquela que promove a saciedade com a menor ingestão calórica, os alimentos ingeridos devem ter baixa composição energética, isto é, com baixa composição de açúcar (carboidratos simples) e álcool, porém rica em alimentos compostos por fibras, vitaminas, sais minerais e água. Para evitar o desenvolvimento da obesidade e de doenças crônicas, deve-se preconizar uma dieta saudável, rica em hortaliças e frutas, e também a realização de 4 a 6 refeições diárias (BERALDO *et al*., 2004).

Estudos apontam uma tendência de crescimento na aquisição de alimentos ricos em lipídios e em carboidratos simples, acompanhada da redução na aquisição de alimentos fontes de carboidratos complexos, na dieta habitual da população brasileira. Este quadro configura-se por conta do aumento no consumo de carnes, leite e seus derivados, de açúcar e refrigerantes e do declínio de leguminosas, hortaliças e frutas (PAIVA *et al.,* 2007).

Acredita-se que as proteínas possuem uma ação no controle da ingestão alimentar por meio da sua ação na saciedade e na termogênese induzida pela dieta

(TID), conforme citado acima, pode favorecer a regulação do peso corporal. Assim, a alta ingestão de proteínas pode limitar o ganho e/ou reganho de peso pelo seu maior efeito sobre a saciedade e maior gasto energético para a metabolização das proteínas, que por sua vez está associada com a maior ingestão de lipídios (proteína animal) principalmente saturados e colesterol podendo aumentar o risco de doenças cardiovasculares (PAIVA *et al.,* 2007).

Ao avaliarmos a possível relação entre os diferentes graus de obesidade, em nosso grupo, com relação ao valor energético total e o consumo de macronutrientes foi possível observar um maior VET e carboidratos nos indivíduos com grau II e III de obesidade, resultados semelhantes ao encontrado em um estudo realizado no Brasil, no interior de São Paulo, no qual foi possível observar um maior consumo de carboidratos(SARTORELLI *et al.,* 2008).

Os indivíduos foram avaliados com relação: ao consumo calórico, carboidratos e gorduras e foi possível observar uma redução de todos os componentes de uma dieta habitual, como também o baixo consumo de calorias, após a intervenção nutricional o que pode explicar a perda de peso no nosso grupo (SCAGLIUSI & LANCHA, 2002).

Dados na literatura demonstram que pacientes submetidos a dietas hipocalóricas sofrem mudanças adaptativas que acontecem em resposta à limitação no consumo energético. À medida que o consumo energético é restrito, o gasto energético diminui, levando à redução da perda de peso com o tempo em consequência de mudanças na composição corporal. Estas mudanças ocorrem devido a modificações na redução da taxa metabólica basal (TMB), à diminuição na massa magra e redução no custo energético (CROSSETTI *et al.,* 2007).

O conceito de interação gene e nutriente descreve a modulação dos efeitos dos componentes dietéticos e um fenótipo específico associado a um polimorfismo genético (STEEMBURGO *et al.,* 2009).

Um estudo interessante avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica em indivíduos obesos e portadores do polimorfismo -174C/G da *IL-6* e do polimorfismo Pro12Ala do *PPAR-gama2*. Nesse estudo, a presença do alelo C do -174C/G juntamente com a presença do alelo A do *PPAR-gama2* pareceram reduzir a perda de peso nos indivíduos. Tais resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugerem um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica. Os estudos de interação entre gene e nutriente e DMT2 demonstraram que pacientes portadores do genótipo Pro12Ala apresentaram maior incidência de DM,quando expostos a um elevado consumo de gordura saturada e gordura *trans* (STEEMBURGO *et al.,* 2009).

Em nosso estudo, avaliamos cada um de nossos polimorfismos e nossos parâmetros antes e após a aplicação do recordatório de 24h para verificar uma possível associação entre os genótipos e uma avaliação nutricional.

Com isso, foi possível observar uma possível interação entre gene e dieta com modificações no perfil lipídico, glicêmico e inflamatório nos indivíduos obesos. Para os polimorfismos do gene *LEP,* o polimorfismo -2548G> A, os indivíduos portadores do genótipo GA+AA apresentaram a concentração basal de insulina aumentado e, após intervenção nutricional concentração diminuída de insulina e usPCR, TNF-α, PAI-1 e menor consumo de proteínas. E para o polimorfismo 19 A<G os portadores do genótipo AG+GG apresentaram concentração diminuída de LEPR, adiponectina, IL- 1β e PAI-1 e valores aumentados de Homa-β, após a intervenção.

Ao avaliarmos os polimorfismos do gene *LEPR,* os indivíduos portadores do genótipo AG+GG, para o polimorfismo Lys109Arg, apresentaram a concentração de

ApoB aumentada e, após a intervenção concentração diminuída de glicose, TNF-α,IL-6e IL-1β e concentração aumentada de insulina. E para o polimorfismo Gln223Arg, os portadores do mesmo genótipo apresentaram os valores de Homaβ aumentado, bem como concentração de IL-6, enquanto que concentrações de usPCR,TNF-α foram diminuídos.

Para os polimorfismos do gene *ADIPOQ,* os portadores do genótipo TG+GG, para o polimorfismo 45T<G, o valor basal de Homaβ foi dimuído, houve menor concentraçâo de ApoB e concentração aumentada de HDL-c, porém após a intervenção, foi menor concentração de adiponectina e usPCR, como também foi maior consumo de proteínas. Já para o polimorfismo 276G<T, os portadores do genótipo GT+TT tiveram os valores basais aumentados de Homa β e a concentração de LDL- c e ApoB, no entanto após a intervenção nutricional, houve concentração aumentada de triglicérides e menor concentração de TNF-α , Adiponectina, IL-6 e PAI-1, como também consumo menor de proteína.

Ao avaliarmos os polimorfismos do gene *PPARG,* os portadores do genótipo CG+GG, para o polimorfismo Pro12Ala, após da intervenção nutricional, apresentaram menor consumo de proteína e maior consumo de lipídios, quando comparados aos portadores do genótipo GG. Já para o polimorfismo 161C<T, os portadores do genótipo CT+TT demonstraram menor concentração de usPCR, IL1β, menor consumo de proteína e lipídio, porém concentração elevada de PAI-1, valor energético total, como também concentração aumentada de PAI-1, IL-6, TNF-α.

Os indivíduos portadores do genótipo GC+CC, do polimorfismo -1746G<C, do gene *IL-6,* apresentaram o valor de IMC basal diminuído, Homa β e HDL-c menor concentração de usPCR, menor consumo de proteína, concentração aumentada de PAI-1 e valor energético aumentado.

Demonstramos, pela primeira vez este tipo de análise envolvendo as diferentes variáveis, pois estudos anteriores tentaram apenas avaliar se ocorreu ou não perda de peso, verificando os valores de IMC e nem sempre conseguindo demonstrar uma possível associação com os genótipos. Em nosso estudo foi possível observar que a intervenção nutricional pode modificar o perfil metabólico dos pacientes possibilitando uma associação entre a prática de atividade física, o acompanhamento médico e nutricional no tratamento de indivíduos obesos até mesmo na prevenção das doenças associadas à obesidade.

## 7- Conclusões

Com base nos resultados pode-se concluir que a obesidade está relacionada ao perfil antropométrico alterado, a maiores concentrações de leptina e menores de receptor de leptina no plasma.

No estudo de associação, não foi possível encontrar relação entre polimorfismos estudados e a obesidade. Os polimorfismos do gene da *LEP* -2548 A>G está relacionado com mudanças perfil lipídico e 19 A >G com mudanças no perfol lipídico e mudanças no perfil glicêmico que pode levar ao desenvolvimento de diabetes tipoII.

O polimorfismo *LEPR* Lys109Arg(c.326A>G), foi relacionado com a obesidade em nosso grupo como também a mudanças no perfil lipídico, glicêmico e inflamatório e para o polimorfismo Gln223Arg (c.668A>G), foi associado com a obesidade e mudanças no glicêmico e inflamatório. Mostrando a possível associação destes polimorfismos com o desenvolvimento de diabetes tipo II em nossa população.

Para os polimorfismos do *ADIPOQ*, o 45 T>G foi relacionado com alterações no perfil lipídico e para o 276G >T foi associado com a obesidade e mudanças no perfil inflamatório, mostrando a associação entre obesidade e processo inflamatório.

O polimorfismo *PPARG* Pro12Ala foi associado com o perfil inflamatório e para 161C >T foi relacionado com alterações no perfil lipídico, glicêmico e inflamatório.

O polimorfismo IL-6 -174G> C foi relacionado com a obesidade, mudanças no perfil lipídico e inflamatório acenando para uma possível associação com mudanças no perfil inflamatório em nosso grupo.

A intervenção nutricional resultou na mudança de hábito alimentar e na diminiução significativa do aporte calórico.

Os polimorfismos *LEP* (-2548G>A e 19A>G), *LEPR* (Lys109Arg e Gln223Arg), *ADIPOQ* 276G>T, *PPARG* 161C>T e *IL6* -174G<C foram associados a alterações do perfil metabólico, após a intervenção nutricional.

Os indivíduos obesos portadores dos haplótipos TG+GG/GG, para os polimorfismos do gene *ADIPOQ,* apresentaram valor aumentado de CA, RCQ e concentração elevada de glicose e os portadores do haplótipo TG+GG/GT+TT, hemoglobina glicada e ApoB. Os indivíduos obesos portadores dos haplótipos AG+GG/GG, para os polimorfismos do gene *LEPR,* apresentaram os valores aumentados de CA, RCQ, teor de gordura e já portadores do haplótipo AG+GG/AG+GG apresentaram concentração elevada de leptina, adiponectina, glicose, usPCR e HDL-c.

## 8- BIBLIOGRAFIA


AHIMA, R.S.; OSEI, S.Y. Leptin signaling. **Pyhsiol Behav.,** v.81, n.2, p.233-241, 2004.

ARORA, S.A. Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity- A review. **Neuropepetides**., v. 40, n.6, p.375-401, 2006.

BAJAJ, M.; SURAAMORNKUL, S.; PIPER, P.; HARDIES, L.J; GLASS, L.; CERSOSIMO, E.; PRATIPANAWATR, T.; MIYAZAKI, Y.; DEFRONZO, R.A. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to hepatic fat content and hepatic insulin resistance in pioglitazone-treated type 2 diabetic patients. **J Clin Endocrinol Metab**., n.89, p. 200-6, 2004.

BASTARD, J.P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M.J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. **Eur Cytokine Netw.,** n.17, p. 4-12, 2006.

BEHRE, C.J. Adiponectin, obesity and atherosclerosis. **Scand J Clin Lab Invest**., n.67, p.449-58, 2007.

BERALDO, F.C.; VAZ, I.M.F.; NAVES, M.M.V. Nutrição, Atividade Física e Obesidade em Adultos: Aspectos Atuais e Recomendações para Prevenção e Tratamento. **Rev Med**., n.14, p. 57-62, 2004.

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.

BERGOFER, A.; PISCON, T.; REINHOLD, T.; APOVIAN, C.M.; SHARMA, A.M.; WILLICH, S.N. Obesity prevalence from European perspective: a systematic review. **BMC Public Health**., v.8, n.200, p.1-10, 2008.

BERNARDES, F.B.; LEITE, V.F.; LIBERALI, R.; NAVARRO, F. Relação da Obesiddae com Diabetes Mellitus Tipo 2 com Ênfase em Nutrição e atividade Física. **Rev Bras Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.**, v.3, n.15, p.241-250, 2009.

BISTRICHE, G.E.; LAJALO, F.M.; MENEZES, W. Tabela de Composição de Alimentos TBCA-USP(Versões 3 e 4) no contexto internacional. **Arch Lationoam Nutr.,** n.56, p.366-374, 2006.

BUSTAMANTE, M., NOGUÉS, X.; MELLIBOVSKY, L.; AGUEDA, L.; JURADO, S.; CÁCERES, E.; BLANCH, J.; CARRERAS, R.; DÍEZ-PÉREZ, A.; GRINBERG, D.; BALCELLS, S. Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanish postmenopausal women. **Eur J Endocrinol**., v.157, p. 677-84, 2007.

CARVALHEIRA, J.B.C.; ZECCHIN, M.G.; SAAD, M.J.A. Bases Moleculares e Fisiológicas da resistência á insulina. **Hipertensão.,** v.5, n.1, p.33-38, 2002.

CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J.P.; MARCO, C.C.; MCKEE, L.J.; BAUER, T.L. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med**, v. 334, n. 5, p.292-5, 1996.

CONSTANTIN, A.; COSTACHE, G.; SIMA, A.V.; GLAVCE, C.; VLADICA, M; POPOV, D.L. Leptin G-2548 A and leptin receptor Q223R polymorphism are not

associated with obesity in Romain subjects. **B B R Commun.**, v.391, p. 282-286, 2010.

COOK, C.M.; SCHOELLER, D.A. Physical activity and weight control:confliting findings. **Curr Opin Nutr Metab Care**., v.14, p.419-424, 2011.

CORRÊA, F.M.S et al. Influência da Gordura Corporal no Controle Clínico e Metabólico de Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**., v.47, 2003.

COSTA J.V., DUARTE J.S. Tecido Adiposo e Adipocinas. **Acta Med Port**, n. 19, p. 251-256, 2006.

CROSSETTI, C.R.; KIRSTEN, V.R. Aspectos Nutricionais na Síndrome Metabólica. **Dis Scientia**, v.8, n.1, p.141-149, 2007.

CUMMINGS, D.E.; SCHWARTZ, M.W. Genectis and Pathophysiology of Human Obesity. **Annu Rev Med**., v.54, n.1, p.453-71, 2003.

CHAGNON, Y.C.; WILMORE, J.H.; BORECKI, I.B.; GAGNON, J.; PÉRUSSE, L.; CHAGNON, M.; COLLIER, G.R.; LEON, A.S.; SKINNER, J.S.; RAO, D.C.; BOUCHARD, C. Associations between the Leptin Receptor Gene and Adiposity in Middle-Aged Caucasian Males from the HERITAGE Family Study. **J Clin Endocrinol Metab.**, v.1, n. 85, p. 29-34; 2000.

DE SALVO, V.L.; GIMENO, S.G. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire. **Rev Saude Publica**., n.36, p.505-12, 2002.

DUARTE, S.F.; FRANCISCHETTI, E.A.; GENELHU, V.A.; CABELLO, P.H.; PIMENTEL, M.M. LEPR p.Q223R, beta3-AR p.W64R and LEP c.-2548G>A gene variants in obese Brazilian subjects. **Genet Mol Res**., n6, p.1035-43, 2007.

DUARTE, S.F.; FRANCISCHETTI, E.A.; GENELHU-ABREU, V.; BARROSO, S.G.; BRAGA, J.U.; CABELLO, P.H.; PIMENTEL, M.M. p.Q223R leptin receptor polymorphism associated with obesity in Brazilian multiethnic subjects. **Am J Hum Biol**., v.18, n.4, p.448-53, 2006.

EKLUND, C.; NENONEN, A.; KUKKONEN-HARJULA, K.; BORG, P.; FOGELHOLM, M.; LAINE, S.; HUHTALA, H.; LEHTIMÄKI, T.; HURME, M. Association of the IL6-174(G/C) polymorphism with C-reactive protein concentration after weight loss in obese men. **Eur Cytokine Netw**., n.17, p.131-5, 2006.

ESCOBAR, F.A. Relationship between Obesity and Diabetes Mellitus type II in Adults. **Cadernos UniFOA.,** n.11, p.69-71, 2009.

FABINY, D.L.; ERTINGSHAUSEN, G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with the CentrifiChem. **Clin. Chem.**, v.17, n.8, p.696-700, 1971.

FISBERG, R.M.; SLATER, B.; MARCHIONI, D.M.L.; MARTINI, L.A. Inquéritos Alimentares- Métodos e bases científicos.Barueri, São Paulo, Brasil, Editora Manole, 2005, p.1-29.

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.

FOSTER, M.T.; SONG, C.K.; BARTNESS, T.J. Hypothalamic paraventricula nucleus lesion involvement in this sympathetic control of lipid mobilization. **Obesity.,** v.18, n.4, p.682-690, 2009.

FRIEDMAN, J.M. Leptin and the Body Regulation. **Keio J Med**.v.60, n.1, p.1-19, 2011.

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.,** n.18, p. 499-502, 1972.

FRUHBECK, G. Intracellular signaling pathways activated by leptin. **Biochem J.,** n.393, p. 7-20, 2006.

FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; OGDEN, C.L.; Curton, L.R. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. **JAMA**., v.303, n.3 ,p. 235-241, 2010.

FURUSAWA, T.; NAKA, I.; YAMAUCHI, T.; NATSUHARA, K.; KIMURA, R.; NAKAZAWA, M.; ISHIDA, T.; MATSUMURA, Y.; ATAKA, Y.; NISSHIDA, N.; USUCHIYA, N.; OHTSUKA, R.; OHASHI, J. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacif Islandess. **Hum Genet.**, v. 127, p. 287-294, 2010.

GATTAS, G.J.F.; KATO, M.; SOARES- VIEIRA, J.A.; SIRAQUE, M.S.; KOHLER, P.; GOMES, L.; REGO, M.A.V.; BYDLOWSKI, S.P. Etnia e glutationa S-transferase(GSTM1/GSTT1) polimrofismo em uma população brasileira**. Braz J Med Biol Res.,** v.37, n.4, p.451-458, 2004.

GIBNEY, M.J.; VORSTER, H.H.; KOK, F.J. Introdução á Nutrição Humana.Rio de Janeiro, Brasil. Editora Guanabara&Koogan, 2005, p.205-227.

GIL, A.; MARÍA AGUILERA, C.; GIL-CAMPOS, M.; CAÑETE, R. Altered signalling and gene expression associated with the immune system and the inflammatory response in obesity. **Br J Nutr**., n.98, p.121-6, 2007.

GISKES, K.; AVENDÃNO, M.; BRUG, J.; KUNST, A.E. A systematic review of studies on socioeconomic inequalities in dietary intakes associated with weight gain and overweight/obesity conducted among European adults. **Obesity.,** v.17, p.1-17, 2009.

GOYENECHEA, E.; PARRA, D.; MARTINEZ, J.A. Impact of interleukin 6 -174G>C polymorphism on obesity- related metabolic disorders in people with excess in body weight. **Metab Clin Experi**. , v. 56, p. 1643-1648, 2007.

GOTODA, T.; MANNING, B.S.; GOLDSTONE, A.P.; IMRIE, H.; EVANS, A.L.; STROSBERG, A.D.; MCKEIGUE, P.M.; SCOTT, J; AITMAN, T.J. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. **Hum Mol Genet**., 6: 869-76, 1997.

GUO, L., TABRIZCHI, R. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma as a drug target in the pathogenesis of insulin resistance. **Pharmacol Ther**., v.111, p.145-73, 2006.

GRARUP, N.; ANDERSEN, G. Gene-environment interactions in the pathogenesis of type 2 diabetes and metabolism. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**., n.10, p.420-6, 2007.

GROBUSCH, K.K.; MOHLY, M.; SPRANGER, J.; HOFFMAN, K.; RODRIGUES, F.U.S.; DSHARAM, A.M.; KLAUS, S.; PHEIFFER, A.F.H.; BOEING, H. Interleukin -6 g.-174 G>C Promoter Polymorphism Is Associated with Obesity in the EPIC-Postdam Stduy. **Obesity**, v.14, n.1, p. 14-18, 2006.

HART- SAILORS, M.L.; FOLSOM, A.R.; BALLANTYNE, C.M.; HOELSCHER, D.M.; JACKSON, A.S.; LINDA KAO, W.H.; PANKOW, J.S.; BRAY, M.S. Genetic

variation and decreased risk for obesity in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Obes Metab**., n.9, p. 548-57, 2007.

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.

HEERE, J.; MERKEL, M. Hypertriglyceridemia in obese subjects: Caused by reduced apolipoprotein A5 plasma levels. **Atherosclerosis**., v.212, p.386-387, 2010.

HEGYI, K.; FÜLÖP, K.; KOVÀCS, K. TÒTH, S.; FAULUS, A. Leptin-induced signal transduction pathways. **Cell Biol Int**., v.28, n.5, p.159-169, 2003.

HINUY, H.M.; HIRATA, M.H.; SAMPAIO, M.F.; ARMAGANIJAN,D.; SALAZAR, L.A.; HIRATA, R.D. LEP 3´HVR isassociated with obesity and leptin levels in Brazilian individuals. **Mol Genet Metab.,** v.89, n.4, p.374-80, 2006.

HINUY, H.M.; HIRATA, M.H.; FORTI, N.; DIAMENT, J.; SAMPAIO, M.F.; ARMAGANIJAM, D.; SALAZAR, L.A.; HIRATA, R.D. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women**. Arq Bras Endocrinol Metab.,**v.52, n.4, p.611-6, 2008.

HINUY, H.M.; HIRATA, M.H.; SAMPAIO, M.F.; ARMAGANIJAN,D.; ARAZI, S.S.; SALAZAR, L.A.; HIRATA, R.D. Relationship between varianats of the leptin gene and obesity and metabolic biomarkers in Brazilian individuals. **Arq Bras Endocrinol Metab.,** v.54, n.3, p.282-288, 2010.

HOENE, M.; WEIGERT, C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. **Obes Rev**., n.9, p. 20-29, 2007.

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.

HUUSKONEN, A.; LAPPALAINEN, J.; TANSKANEN, M.; OKSALA, N.; KYRÖLÄINEN, H., ATALAY, M. Genetic variations ofe leptin and leptin receptor are associated with body composition changes in response to physical training. **Cell Biochem Funct.,** v.4, p. 306-312, 2010.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. www.saude.gov.br, 2011.

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2005; 84, 1:28.

IHARA, S.; SHIMAMOTO, K.; WATANABE, H.; SAKAI, R.; KAWANA, M. An alpha1-receptor blocker reduces plasma leptin levels in hypertensive patients with obesity and hyperleptinemia. **Hypertens Res.**, v.29, n.10, p. 805-11, 2006.

JAMES, W.P. The epidemiology of obesity: the size of the problem. **J Intern Med**., V.263, P. 336-52, 2008.

JIMENEZ, E.G.; CORDERO, M.J.A.; GARCIA, C.J.G.; LOPEZ, P.A.G.; FERRE, J.A.; LOPEZ, C.A.P. Leptina: un petideo con potencial terapeutico en sujetos obesos. **Endocrinol Nutr**, v. 57, n.7, p.322-327, 2010.

KARVONEN, M.K.; PESONEN, V.; HEINONEN, P. et al. Identification of new sequence variants in the leptin gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, p. 3239-42, 1998.

KIM, S.M.; KIM, S.H.; LEE, J.R.; JEE, B.C.; KU, S.Y.; SUH, C.S.; CHOI, Y.M.; KIM, J.G.; MOON, S.Y. association of leptin receptor polymorphisms Lys109arg and Gln223Arg with serum leptin profile and bone mineral density in Korean women. **ASJOG**, n.198, p.421.1-421.8, 2008.

KNIGHT, Z.A.; HANNAN, K.S.; GREENBERG, M.L.; Friedman, J.M. Hyperleptinemia Is Requeried for the Development of Leptin Resistance. **PLOS.**, v.5, n.6, p.1-8, 2010.

KORNER J; INABNET W; FEBRES G; CONWELL I.M; MCMAHON D.J; SALAS R; TAVERAS C; SCHROPE B; BESSLER M. Pospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. **Int J Obes.**, v.33, n.7, p.786-795, 2009.

KLOK, M.D.; JAKOBSDOTTIR, S., DRENT, M.L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obes Rev**., n8, p. 21-34, 2007.

KŘÍŽOVÁ, J.; DOLINKOVÁ, M.; LACINOVÁ, Z.; SULEK, S.; DOLEŽALOVÁ. R.; HOUSOVÁ, J.; KRAJÍČKOVÁ, J.; HALUZÍKOVÁ. D., BOŠANSKÁ, L.; PAPEŽOVÁ, H.; HALUZÍK, M. Adiponectin and resistin gene polymorphisms in patients with anorexia nervosa and obesity and its influence on metabolic phenotype. **Physiol Res**. 2007 (*in press*).

LAVENS, D.; PIESSEVAUX, J.; TAVERNIER, J. Review: negative regulation of leptin receptor signaling. **Eur Cytokine Netw**., v.17, n.3, p.211-219,2006.

LE STUNFF, C.; LE BIHAN, C.; SCHORK, N.J.; BOUGNERES, P. A common promoter variant of the leptin gene is associated with changes in the relationship between serum leptin and fat mass in obese girls**. Diabetes.,** v.49, n.12, p.2196-200, 2000.

LI, L.L.; KANG, X.L.; RAN, X.J.; WANG, Y.; WANG, C.H.; HUANJ, L.; REN, J.; LUO, X.; MAO, X.M. Associations between 45T-G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes. **Clin Exp Pharma Physio.,** v. 34, p. 1287-1290, 2007.

LOOS, R.J.; RUCHAT, S.; RANKINEN, T.; TREMBLAY, A.; PÉRUSSE, L.; BOUCHARD, C. Adiponectin and adiponectin receptor gene variants in relation to resting metabolic rate, respiratory quotient, and adiposity-related phenotypes in the Quebec Family Study. **Am J Clin Nutr**., n85, p. 26-34, 2007.

LUCANTONI, G.; MEDICI, C.; LIUZZI, A.; SAVIA, G.; MINICCI, A.; CALÓ, G.; MADICI, C.; BLASIO, A.M. The A19G Polymorphism in 5´ Untranslated Region of the Human Obese Does Not Affet Leptin Levels in Severely Obese Patients. **J C E & M.,** v.85, n. 10, p. 3589-3591, 2000.

MAMMÉS, O.; BETOULLE, D.; AUBERT, R.; HERBETH, B.; SIEST, G.; FUMERON, F. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. **Ann Hum Genet**., n64, p. 391-394, 2000.

MAMMÉS, O.; AUBERT, R.; BETOULLE, D.; PÈAN, F.; HERBERT, B.; VISVIKIS, S.; SIEST. G.; FUMERON, F. LEPR gene polymorphism: association with overweight, fat mass and response to diet in women. **Eur J Clin Invest**., v.31,p. 398-404, 2001.

MANCINI, M.C.; HALPERN, A. Tratamento Farmacológico da Obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab,** v.46, p. 1-5, 2002.

MARTINEZ-HERNANDEZ, A.; ENRIQUEZ, L.; MORENO-MORENO, M.J; MARTI, A. Genetics of Obesity. **Public Health Nutr**., n.10, p. 1138-1144, 2007.

MATTEVI, V.S.; ZEMBRUSKI, V.M.; HUTZ, M.H. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathways with obesity in Brazil. **Int J Relat Metab Disord**., v.26, n.9, p.1179-85, 2002.

MATTEVI, V.S.; ZEMBRUSKI, V.M,; HUTZ, M.H. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristcs in Brazil**. Braz J Med Biol Res.,** v.40, n.7, p.927-3, 2007.

MATTHEWS D.R.; HOSKER, J.P.; RUDENSKI, A.S.; NAYLOR, B.A.; TRACHER, D.F.; TURNER, R.C. Homeostasis model assement: insulin resistance and βcell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia.**, n.28, p.412-9, 1985.

MEIRHAEGHE, A.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P.; DALLONGEVILLE, J. Lack of association between certain candidate gene polymorphisms and the metabolic syndrome. **Mol Genet Metab**., n.86, p.293-299, 2005.

MENZAGHI, C.; ERCOLINO, T.; Di PAOLA, R.; BERG, A.H.; WARRAM, J.M.; SCHERE, P.H.; TRISCHIRRA, V.; DORIA, A. A Haplotype at the Adiponectin Locus Is Associated With Obesity and Other Features os the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes.,** n.5, p.2306-2312, 2002.

MOHAMMADZADEH, G & ZARGHAMI, N. Associtions between single- nucleotide polymorphism of the adiponectin gene, serum adiponectin levels and increased risk of type 2 diabetes mellitus in Iranian obese individuals. **Scandinavian J Clin Lab Inves.**, v. 69, n. 7, p. 764-771, 2009.

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.

MORI, H., IKEGAMI, H.; KAWAGUCHI, Y.; SCINO, S. The Pro12>Ala substitution in PPAR-γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes**., n. 50, p.891-894, 2001.

MURPHY, K.G.; DHILLO, W.S.; BLOOM, S.R. Gut peptides in the regulation of food intake and energy homeostasis. **Endocr Rev**., n.27, p. 719-27.

NAJI, N.B.; MEYRE, D.; LOBBENS, S.; SÉRON, K.; FUMEROM, F.; BALKU, B.; HENDE, B.; JOURET, B.; SCHERER, P.E.; DINA, C.; WEILL, J.; FROGUEL, P. ACDC/ Adiponectin Polymorphisms Are Associated with Severe Childhood and Adult Obesity. **Diabetes.**, v.55, p.545-560, 2006.

NAUCK, M.; MARZ, W.; WIELAND, H. New immunoseparation-based homogeneous assay for HDL-cholesterol compared with three homogeneous and two heterogeneous methods for HDL-cholesterol. **Clin. Chem.**, v.44, n.7, p.1443-1451, 1998.

**NHLBI**: National Heart, Lung and Blood Institute - Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, 80; 2000.

PAIVA, A.; ALFENAS, R.C.G.; BRESSAN, T. Efeitos da alta ingestão diária de proteínas no metabolismo. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 22, n.1, p. 83-88, 2007.

PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P.; TAIOLI, E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. **Am J Epidemiol**., v.162, p.101-14, 2005.

PICKUP, J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes **Diabetes Care.**, v.27, p.813-823, 2004.

QI, L.; ZHANG, C.; VAN DAM, R.M.; HU, F.B. Interleukin-6 genetic variability and adiposity: associations in two prospective cohorts and systematic review in 26,944 individuals. **J Clin Endocrinol Metab**., n.92, p. 3618-25, 2007.

RANKINEN, T.; ZUBERI, A.; CHAGNON, Y.C.; WEISNAGEL, S.J.; ARGYROPOULOS, G.; WALTS, B.; PERUSSE, L.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: the 2005 update. **Obesity.,** v.14, n.4, p.529-644**,**2006.

RHEE, E.J.; OH, K.W.; LEE, W.Y.; KIM, S.Y.; OH, E.S.; BAEK, K.H.; KANG, M.I.; KIM, S.W. Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene on metabolic syndrome. **Arch Med Res**., n.37, p.86-94, 2006.

RODRIGUEZ, A.S.R.; TRINDADE, E.B.S.M. Mecanismos neuroendócrinos no desenvolvimento da síndrome metabólica. **Rev Bras Nutri Clin**, v. 21, n. 4, p. 320-5, 2006.

ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev Nut**, v. 19, n. 1, p. 85-91, 2006.

RUCHAT, S.M.; RAINKIEN, T.; WEISNAGEL, S.J.; RICE, T.; RAO, D.C.; BERGMAN, R.N.; BOUCHARD, C.; PERUSSE, L. Improvements in glucose homeostasis in response to regular exrcise are influenced by the PPARG Pro12Ala variant: results from the HERITAGE Family Study. **Diabetalogia.,** v. 2, p-1-11, 2009.

SARTORELLI, D.S.; FRANCO, L.J.; CARDOSO, M.A. High intake of fruits and vegetables predicts weight loss in Brazilian overweight adults**. Nutr Research.,** v.28, p.233-238, 2008.

SCAGLIUSI, F.B.; LANCHA, J.R.A.H. Subnotificação da ingestão energética na avaliação do consumo alimentar. **Rev Nutr.**, n.16, p.471-481, 2002.

SAHU, A. Leptin signaling in the hypothalamus : emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. **Front Neuroendocrinol**., v.24, n.3, p.225-253, 2003.

SAUKKO, M.; KESANIEMI, Y.A.; UKKOLA, O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis. **Metab Syndr Relat Disord**,. v.8, n.5, p.425-430, 2010.

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.

SOLOMON, T,P.; SISTRUN, S.N.; KRISHNAN, R.K.; DEL AGUILA, L.F.; MARCHETTI, C.M.; O'CARROLL, S.M.; O'LEARY, V.B.; KIRWAN, J.P. Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. **J Appl Physiol**. 2008 (*in press*).

SOWERS, J.R. Obesity as a cardiovascular risk factor. **Am J Med**, v.8, n. 115. p. 37-41, 2003.

SHEU, W.H.; CHANG, T.M.; LEE, W.J.; OU, H.C.; WU, C.M.; TSENG, L.N.; LANG, H.F.; WU, C.S.; WAN, C.J.; LEE, I.T. Effect of Weight Loss on Proinflammatory State of Mononuclear Cells in Obese Women. **Obesity** (Silver Spring), 2008 (*in press*).

SHIMIZU, H.; INOUE, K.; MORI, M. The leptin-dependent and -independent melanocortin signaling system:regulation of feeding and energy expenditure. **J Endocrinol**., v.193, n.1, p.1–9, 2007.

SHINTANI, M.; IKEGAMI, H.; FUJISAWA, T.; KAWAGUCHI, Y.; OHISHI, M., KATSUYA, T.; HIGAKI, J.; SHIMAMOTO, K.; OGIHARA, T. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. **J Clin Endocrinol Metab.,** v.87, n.6, p.2909-12, 2002.

STEEMBERURGO, T.; AZEVEDO, M.J.; MARTINEZ, J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação á obesidade e com diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab.,** v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

STEFAN, N.; VOZAROVA, B.; DEL PARIGI, A.; OSSOWSKI, V.; THOMPSON, D.B.; HANSON, R.L.; RAVUSSIN, E.; TATARANNI, P.A. The Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor in Pima Indians: influence on energy expenditure, physical activity and lipid metabolism. **Int J Obes Relat Metab Disord.,** v.26, n.12, p.1629-32, 2002.

STUMVOLL, M.; HÄRING, H. The peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 pro12ala polymorphism. **Diabetes**., n. 51, p. 2341-2347, 2002.

STRANDBERG, L.; MELLSTRÖM, D.; LJUNGGREN, O.; GRUNDBERG, E.; KARLSSON, M.K.; HOLMBERG, A.H.; ORWOLL, E.S.; ERIKSSON, A.L.; SVEDBERG, J.; BENGTSSON, M.; OHLSSON, C.; JANSSON, J.O. IL6 and IL1B polymorphisms are associated with fat mass in older men: the MrOS Study Sweden. **Obesity** (Silver Spring), n.16, p.710-3, 2008.

SWINBURN, B.A.; SACKS, G.; HALL, K.D.; Mc PHERSON, K.; FINEGOOD, D.T.; MOODIE, M.L.; GORTMAKER, S.L. The global obesity pandemic:shaped by global driver and local environments. **Lancet.,** v.378, p. 804-14, 2011.

SZETO, C.C.; CHOW, K.M.; POON, P.Y.; KWAN, B.C.; LI, P.K. Peroxisome proliferation-activated receptor-gamma gene polymorphism and risk of cardiovascular disese in patients with diabetic nephropathy. **Am J Nephrol.,** v.28, n.5, p. 715-22, 2008.

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.

TARTAGLIA, L. A. The Leptin Receptor. **J Biol Chem.,** v.272, n.10,p**.**6093-6096, 1997.

TAVARES, V., HIRATA, M.H.; HIRATA, R.D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma): molecular study in glucose homeostasis, lipid metabolism and therapeutic approach. **Arq Bras Endocrinol Metabol**., n.51, p.526-33, 2007.

TAVARES, V.; HIRATA, R.D.; RODRIGUES, A.C.; MONTE, O.; SALLES, J.E.; SCALISSI, N.; SPERANZA.; A.C., HIRATA, M.H. Association between Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma2 gene and insulin sensitivity in Brazilian

patients with type-2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab**., n.7, p.605-11, 2005a.

TRAYHURN, P.; WOOD, I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **Br J Nutr**.,v. 92, p.347-55, 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.

THOMPSON, D.B.; RAVUSSIN, E. ; BENNETT, P.H. ; BOGARDUS, C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. **Hum Mol Genet.**, v.6, v.5, p.675-679, 1997.

UUSITUPA M. Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: evidence from the Finnish Diabetes Prevention Study. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**., v.15, p. 225-33, 2005.

VOLP, A.C.P.; ALFENAS, R.C.G.; COSTA, N.M.B.; MININ, V.P.R.; STRINGUETA, P.C.; BRESSAN, J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

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.

WHITEHEAD, J.P.; RICHARDS, A.A.; HICKMAN, I.J.; MACDONALD, G.A.; PRINS, J.B. Adiponectin-a key adipokine in the metabolic syndrome. **Diabetes Obes Metab**., n.8, p. 264-80, 2006.

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.

WHO: World Health Organization – Obesity- **World Health Organization** , *Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases* , 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.

YIANNAKOURIS, N.; YANNAKOULIA, M.; MELISTAS, L.; CHAN, J.L.; KLIMIS-ZACAS, D.; MANTZOROS, C.S. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. **J Clin Endocrinol Metab.,** v.86, p.4434-9, 2001.

YIANNAKOURIS, N.; MELISTAS, L.; YANNAKOULIA, M.; MUNGAL, K.; MANTZOROS, C.S. The-2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. **Hormones** (Athens)., n. 2, p. 229-36, 2003.

YUSUF, B.; ADAS, M.; MELVAUI, A. Evalution of the ralationship insulin resistance and plasma tumor necrosis factor –alfa, interleukin-6 and C- reactive protein levels in obese women. **Brastisl Lik Listy.**, n.44, v.4, p. 200-204, 2010.

ZACHAROVA, J.; CHIASSON, J.L.; LAAKSO, M.; STOP-NIDDM Study Group. The common polymorphisms (single nucleotide polymorphism [SNP] +45 and SNP +276) of the adiponectin gene predict the conversion from impaired glucose tolerance to type 2 diabetes: the STOP-NIDDM trial. **Diabetes**., n.54,p.893-9, 2005.

ZHENG et al. Association between body-mass índex and risk of death in more than 1 million Asians. **N Engl J Med**., v.364, n.8, p.719-29,2011.

# APÊNDICES

## APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: **Interação entre polimorfismos de genes envolvidos na homeostase energética e na sensibilidade á insulina e a resposta a uma intervenção dietética para redução do peso em indivíduos obesos.**

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 Clinico 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), **expressão gênica (RNA) e proteínas plasmáticas**, para estudar a relação das características genéticas com a sua resposta a dieta.

Se aceitar participar desta pesquisa, vamos colher uma amostra de sangue (10 mL) em jejum para os exames de lipídeos (triglicerideos e colesterol e suas frações); apolipoproteinas 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 analise de DNA, RNA e proteínas. Na amostra de DNA**, serão estudados polimorfismos (alterações no DNA) de vários genes (informações do DNA) **que podem estar** relacionados com obesidade e diabetes. **Nas amostras de RNA e de proteínas serão pesquisados novos marcadores (substancias do sangue) que podem estar relacionados com obesidade, diabetes e a resposta a dieta**. **Suas amostras de DNA, RNA e proteínas 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 cento 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 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

**APÊNDICE B- Ficha para coleta de dados individuais do paciente**

| | |
|---|---|
| **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?_____<br>[ ] Fuma n.º de cigarros/dia_____ | |
| **Consome bebida alcoólica?** [ ] Sim [ ] Não<br>[ ] 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<br>Medida de Pressão arterial:_____(mmHg) | |
| **É obeso?** [ ] Sim [ ] Não<br>Peso (Kg)_____ Altura (cm)_____ IMC:_____ | |
| **Toma medicamentos?** [ ] Sim [ ] Não<br>**Qual(is)? Em que dosagem?**_____<br>**Quanto tempo está tomando?**_____<br>**Usa medicamento:** fitoterápico [ ] homeopático [ ] | |
| **Profissão:** _____Há exigência de esforço físico? [ ] Sim [ ] Não | |
| **Pratica exercício físico?** [ ] Sim [ ] Não | |
| **Parentes obesos ?** | |
| **Doenças relacionadas com obesidade secundária:** | |
| **HISTÓRICO 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 diastolica:** |
| **CT** | **APOB** | **Altura:** | **Pressão arterial sistolica:** |
| **TG** | **CK** | **IMC:** | |
| **HDL-C** | | **Cintura:** | |
| **LDL-C** | | **Quadril** | |
| **VLDL-C** | | **Bioimpedância** | |

**CT: colesterol total/ GLI: glicemia/ TG: triglicerídeos**

# ANEXOS

São Paulo, 16 de maio de 2008.

*Ilmo(a). Sr(a).*
***Profa. Dra. Rosario Dominguez 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 Hiroyuki Hirata, Raquel de Oliveira, Dra. Marcia Martins Silveira Bernik, Dr. Egidio Lima Dórea, Tânia Regina Sancinetti, Evelyn Aguchiku, Dra. Ivanise Marina Moretti Rebecchi, Cristiane Mika Fujii, Dra. Mônica Inez Elias Jorge - **Registro CEP-HU/USP**: 812/08 – **Área Temática Especial**: Grupo II – Genética Humana

Prezado(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**
**Tels.: (011) 3091-9457 ou 9479 Fax: (11) 3091-9452 E-mail: cep@hu.usp.br**

**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

Av. Prof. Lineu Prestes, nº 580, Bloco 13 A - Cidade Universitária - CEP 05508-900 - São Paulo - SP
Fone / Fax: (11) 3091-3677 - e-mail: cepfcf@usp.br

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

**Universidade de São Paulo**
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**
**Documento sem validade oficial**

**FICHA DO ALUNO**

**9136 - 5331291/2 - Raquel de Oliveira**

| | |
|---|---|
| **Email:** | raqueloli@usp.br |
| **Data de Nascimento:** | 04/09/1978 |
| **Cédula de Identidade:** | RG - 29.571.966-7 - SP |
| **Local de Nascimento:** | Estado de São Paulo |
| **Nacionalidade:** | Brasileira |
| **Graduação:** | Bacharel em Ciências Biológicas - Universidade de Taubaté - São Paulo - Brasil - 2000 |
| **Mestrado:** | Mestre em Farmácia - Área: Análises Clínicas - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2008 |

| | |
|---|---|
| **Curso:** | Doutorado |
| **Programa:** | Farmácia (Análises Clínicas) |
| **Área:** | Análises Clínicas |
| **Data de Matrícula:** | 18/07/2008 |
| **Início da Contagem de Prazo:** | 18/07/2008 |
| **Data Limite:** | 18/07/2012 |
| **Orientador:** | Prof(a). Dr(a). Rosario Dominguez Crespo Hirata - 18/07/2008 até o presente. E.Mail: rosariohirata@usp.br |
| **Proficiência em Línguas:** | Inglês, Aprovado em 21/10/2010 |
| **Data de Aprovação no Exame de Qualificação:** | Aprovado em 06/05/2011 |
| **Data do Depósito do Trabalho:** | |
| **Título do Trabalho:** | |
| **Data Máxima para Aprovação da Banca:** | |
| **Data de Aprovação da Banca:** | |
| **Data Máxima para Defesa:** | |
| **Data da Defesa:** | |
| **Resultado da Defesa:** | |
| **Histórico de Ocorrências:** | Ingressou no Doutorado em 18/07/2008<br>Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2011 |

**Última ocorrência:** Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2011
**Impresso em:** 22/10/11 18:53:19

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

**Universidade de São Paulo**
**Faculdade de Ciências Farmacêuticas**
**Documento sem validade oficial**
**FICHA DO ALUNO**

**9136 - 5331291/2 - Raquel de Oliveira**

| Sigla | Nome da Disciplina | Início | Término | Carga Horária | Cred. | Freq. | Conc. | Exc. | Situação |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| HNT5732-5/1 | Métodos para Avaliação do Consumo Alimentar de Populações (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo) | 05/08/2008 | 15/09/2008 | 60 | 4 | 84 | A | N | Concluída |
| FBC5757-1/3 | Seminários em Análises Clínicas II | 11/08/2008 | 24/11/2008 | 30 | 2 | 75 | A | N | Concluída |
| Atividade do Programa | Participou da Etapa de Estágio Supervisionado em Docência do Programa de Aperfeiçoamento de Ensino junto à Disciplina FBC0513 Bioquímica Clínica, ministrada aos alunos de graduação do curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (1) | 02/02/2009 | 30/06/2009 | - | 3 | 0 | - | - | - |
| BIF5707-2/5 | Regulação da Expressão Gênica em Processos Fisiológicos (Instituto de Biociências - Universidade de São Paulo) | 04/05/2009 | 15/06/2009 | 120 | 8 | 90 | A | N | Concluída |
| NHA5705-2/2 | Fundamentos da Biologia Molecular Aplicados à Nutrição Humana (Curso Interunidades: Nutrição Humana Aplicada - Universidade de São Paulo) | 05/05/2009 | 08/06/2009 | 60 | 4 | 100 | A | N | Concluída |

| | Créditos mínimos exigidos | Créditos obtidos |
|---|---|---|

| | Para exame de qualificação | Para depósito de tese | |
|---|---|---|---|
| **Disciplinas:** | 20 | 20 | 21 |
| **Atividades Programadas:** | | | |
| **Seminários:** | | | |
| **Estágios:** | | | |
| **Total:** | 20 | 20 | 21 |

**Créditos Atribuídos à Tese:** 167

**Observações:**

1) Créditos atribuídos de acordo com o disposto na Portaria GR 3588, de 11.05.2005 e aprovados pela Comissão de Pós-Graduação, em Sessão de 19/05/2010.

| **Conceito a partir de 02/01/1997:** |
|---|
| A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência. |
| Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada. |

**Última ocorrência:** Matrícula de Acompanhamento em 18/07/2011

**Impresso em:** 22/10/11 18:53:19

# Raquel de Oliveira

Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade de Taubaté (2000) e mestrado em Farmácia (Análises Clínicas) pela Universidade de São Paulo (2008). Tem experiência na área de Farmacologia, com ênfase em Farmacologia, atuando principalmente nos seguintes temas: snps, leptina, receptor de leptina, balanço energético , dieta alimentar e statins.

**(Texto informado pelo autor)**

**Última atualização em 23/02/2011**

Endereço para acessar este CV:
*http://lattes.cnpq.br/7945631036739621*

## Dados Pessoais

**Nome** Raquel de Oliveira

**Nascimento** 04/09/1978 - São Paulo/ - Brasil

**CPF** 26851697840

## Formação Acadêmica/Titulação

**2008** Doutorado em Ciências Farmacêuticas.
Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil
Título: 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
Orientador: Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo Hirata
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

**2005 - 2008** Mestrado em Farmácia (Análises Clínicas).
Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil
Título: Estudo de polimorfismos genéticos da leptina e do receptor da leptina: impacto sobre as características relacionadas com a obesidade., Ano de obtenção: 2008
Orientador: Rosário Dominguez Crespo Hirata

**1996 - 2000** Graduação em Ciências Biológicas.
Universidade de Taubaté, UNITAU, Taubate, Brasil
Título: Avanços nas pesquisas sobre clonagem e seus aspectos éticos
Orientador: Dr Gonçalo Amarante Guimarães Pereira

**1993 - 1995** Ensino Médio (2o grau).
Universidade de Taubaté, UNITAU, Taubate, Brasil

**2004 - 2005** Aperfeiçoamento em Bioquimica.
Universidade de São Paulo, USP, Sao Paulo, Brasil
Título: Técnicas Moleculares Aplicadas ao Estudo de Marcadores Moleculares
Orientador: Rosário Crepo Domingues Hirata

**2001 - 2003** Aperfeiçoamento em Biologia Molecular.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
Título: Estudoda frequencia e origens dos alelos 35delG no gene da conexina 26 em amostras da população Brasileira
Orientador: Edi Lúcia Sartorato
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

## Produção em C, T& A

### Produção bibliográfica

### Artigos completos publicados em periódicos

1. doi> FD Gengiver, Alice Cristina Rodrigues, Alvaro Cerda, Arazi SS, MA Willirch, OLIVEIRA, Raquel de, HIRATA MH, Dorea EL, M M Bernik, Rui Curi, RDC Hirata
Effects of lipid-lowering drugs on reverse cholesterol transport gene expressions in peripheral blood mononuclear and HepG2 cells. Pharmacogenomics (London). , v.11, p.1235-1246 - 1246, 2010.

2. FD Gengiver, SA Soares, HIRATA MH, MA Willirch, Arazi SS, I M Rebecchi, OLIVEIRA, Raquel de, M M Bernik,

Dorea EL, Bertolami M C, RDC Hirata
Effects of ABCA1 SNPs, including the C-105T novel variant, on serum lipids of Brazilian individuals. Clinica Chimica Acta. , v.389, p.79 - 86, 2008.

## Trabalhos publicados em anais de eventos (resumo)

1. ST Himelfarb, FA Silva, Arazi SS, CM Fajardo, OLIVEIRA, Raquel de, Bertolami M C, AA Rezende, A Bertolami, A Faludi, MF Sampaio, RDC Hirata, HIRATA MH
Effects of pioglitazone on PPARG, TNFA and osteoprotegerin expression in leukocytes and bone turnover biomarkers in diabetic individuals In: Fifth Santorini Conferenc Biologie Prospecyive, 2010, Santorini, Grécia.
**Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. Alemanha: DE GRUYTER, 2010. v.48. p.1053 - 1201

2. Alvaro Cerda, FD Gengiver, Alice Cristina Rodrigues, Arazi SS, OLIVEIRA, Raquel de, Dorea EL, HIRATA MH, RDC Hirata
Influence of polymorphisms and cholesterol-lowering treatment on SCARB1 mRNA expression In: Fifth Santorini Conference Biologie Prospective, 2010, Santorini, Grécia.
**Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. Alemanha: DE GRUYTER, 2010. v.48. p.1053 - 1201

3. OLIVEIRA, Raquel de, FD Gengiver, Alvaro Cerda, Dorea EL, M M Bernik, Monica Elias Inês Jorge, CM Fajardo, D Crema, JEA Machado, M B Martinez, HIRATA MH, RDC Hirata
Polymorphism of the gene lep, LEPR, AdipoQ and IL-6 and pssible involvement in obesity nad diabetes mellitus in Brazilian population In: Fifht Santorini Conference Prospective, 2010, Santorini, Grécia.
**Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. Alemanha: DE GRUYTER, 2010. v.48. p.1053 - 1201

4. OLIVEIRA, Raquel de, FD Gengiver, Alvaro Cerda, Dorea EL, M M Bernik, Monica Elias Inês Jorge, CM Fajardo, D Crema, JEA Machado, M B Martinez, HIRATA MH, RDC Hirata
Polymorphism of the gene of Lep, LEPR, adipoQ and IL-6 and possible involvement in obesity and diabetes mellitus in Brazilian population In: Fifth Santorini Conference Bilogie Prospective, 2010, Santorini, Grécia.
**Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**. Alemanha: DE GRUYTER, 2010. v.48. p.1053 - 1201

5. OLIVEIRA, Raquel de, MF Sampaio, Dikran Armaganijan, M M Bernik, Dorea EL, HIRATA MH, RDC Hirata
Estudo da variante do receptor de leptina (lys109Arg) e a possível associação com a obesidade e o desenvolvimento de diabetes In: XII Congresso Brasileiro de Aterosclerose, 2009, Campinas, São Paulo.
**Atherosclerosis**. Londres: Elsevier, 2009. v.10. p.5 - 40

6. OLIVEIRA, Raquel de, MF Sampaio, Dikran Armaganijan, M M Bernik, Dorea EL, HIRATA MH, RDC Hirata
Estudo da variante do receptor de leptina(Lys109Arg) e a possível associação com a obesidade e o desenvolvimento de diabetes In: XI Congresso Brasileiro de Aterosclerose, 2009, Campinas, São Paulo.
**Atherosclerosis**. Londres: Elsevier, 2009. v.10. p.5 - 40

7. RDC Hirata, OLIVEIRA, Raquel de, MF Sampaio, Dikran Armaganijan, HIRATA MH
Leptin and leptin receptor nucleotide are associated with obesity and metabolic markers for heart disease in a sample population from Brazil In: AACC, 2008, Washigton.
**Clinical Chemistry**. Washigton: AACCPress, 2008. v.54. p.A1 - A249

8. OLIVEIRA, Raquel de, MF Sampaio, Dikran Armaganijan, HIRATA MH, RDC Hirata
Leptin and leptin receptor single nucleotide poly-morphisms are associated with obesity and metabolic mar-kers for heart disease in a sample population from Brazil In: Fourth Santorini Conference Biologie Prospective, 2008, Snatorini, Grécia.
**Clin Chem Lab Med**. Berlin: Walter de Gruyter, 2008. v.46. p.A99 - A148

9. Arazi SS, FD Gengiver, MA Willirch, HIRATA MH, OLIVEIRA, Raquel de, Dorea EL, M M Bernik, RDC Hirata
mRNa expression of SREBF1, SREBF2 and SCAP transcripton factors in peripheral monuclear cells is modulated by atorvastatin therapy In: AACC, 2008, Washigton.
**Clinical Chemistry**. Washigton: AACCPress, 2008. v.54. p.A1 - A249

10. OLIVEIRA, Raquel de, MF Sampaio, HIRATA MH, RDC Hirata
' Estudo da variante da leptina (g-2548 A) edo receptor da leptina(Lys109Arg) ea possível associação com as características da obesidade In: XV Coongresso Paulista de Farmacêuticos, 2007, São Paulo.
**Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo: Farmácia -USP, 2007. v.43. p.3 - 140

**Página gerada pelo Sistema Currículo Lattes em 22/10/2011 às 18:57:50.**