

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Polimorfismo de nucleotídeo único do gene *FTO*:
associação com IMC, circunferência de cintura e
padrão inflamatório sistêmico no estudo de base
populacional ISA-Capital**

Gabriel Henrique Xibuta Martins

**Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II - 0060029,
como requisito parcial para a graduação
no Curso de Nutrição da FSP/USP, Turma 72**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

**São Paulo
2018**

**Polimorfismo de nucleotídeo único do gene *FTO*:
associação com IMC, circunferência de cintura e
padrão inflamatório sistêmico no estudo de base
populacional ISA-Capital**

Gabriel Henrique Xibuta Martins

**Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II - 0060029,
como requisito parcial para a graduação
no Curso de Nutrição da FSP/USP, Turma 72**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

**São Paulo
2018**

Trabalho de conclusão de curso realizado pela Faculdade de Saúde Pública (FSP) da Universidade de São Paulo (USP) como desdobramento de um projeto de Iniciação Científica, o qual recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC), processo: 157593/2017-7.

Dedico este trabalho aos meus pais, por terem investido seu dinheiro e seu suor para me dar condições excepcionais de estudo e apoiar a minha vida acadêmica. Dedico ao meu irmão, Jean, que sempre incentivou meus estudos e sempre acreditou em todo o meu potencial e, principalmente, dedico com muito amor à minha namorada, Stefanie, que sempre acreditou no que eu seria capaz de conquistar.

“Não há como aprender uma lição sem dor. Elas simplesmente não teriam significado. Sacrifícios são necessários. Você não pode ganhar nada sem perder algo antes. Entretanto, se você conseguir suportar essa dor e seguir em frente, vai descobrir que conquistou um coração forte o suficiente para superar qualquer obstáculo, um coração forte como aço.” (Edward Elric - Fullmetal Alchemist: Brotherhood, episódio 64. Estúdio Bones, 2010)

Martins, GHX. Polimorfismo de nucleotídeo único do gene *FTO*: associação com IMC, circunferência de cintura e padrão inflamatório sistêmico no estudo de base populacional ISA-Capital [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

RESUMO

Introdução: A obesidade é uma doença multifatorial e de alta prevalência no mundo. Caracteriza-se principalmente pelo aumento da adiposidade corporal e por inflamação crônica e de baixo grau. A dieta hipercalórica favorece o aumento dessa adiposidade, bem como do Índice de Massa Corporal (IMC) e da Circunferência de Cintura (CC). A genética também influencia na doença. Diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) atuam, porém, merece destaque o SNP do gene *FTO*, o rs9939609, pois tem forte relação com maiores valores de IMC, CC e inflamação sistêmica. **Objetivo:** Analisar a associação da presença do SNP do gene *FTO* (rs9939609) e IMC, CC e padrão inflamatório sistêmico na população do estudo de base populacional ISA-Capital. **Métodos:** O trabalho compreendeu 301 indivíduos adultos (idade entre 20 e 59 anos), oriundos do estudo de base populacional ISA-capital 2008-2010, dos quais foram excluídos 73 indivíduos devido ao uso de medicamentos, resultando em um tamanho amostra de 228 indivíduos. A partir do plasma, foram determinadas as concentrações plasmáticas de adiponectina, proteína C reativa (PCR), interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), quimiocina ligante-2 (CCL2), molécula de adesão intercelular solúvel (sICAM)-1 e molécula de adesão celular vascular solúvel (sVCAM)-1, por meio da técnica multiplex de imunoensaio. Um escore de inflamação foi gerado com base nos valores desses biomarcadores inflamatórios. Foi aplicado o IQDR nos indivíduos carreadores do alelo de risco do SNP rs9939609 e em indivíduos duplo homozigotos para o alelo T, para verificar se a ingestão dos grupos de alimentos contidos no índice exerce impacto sobre o IMC e sobre o escore inflamatório destes indivíduos. A análise do polimorfismo do *FTO* (rs9939609) foi realizada pelo sistema Taqman® Open Array®. A análise estatística foi realizada por qui-quadrado com correção de continuidade, utilizando o pacote estatístico do programa Stata Versão 13.0. **Resultados:** Carreadores do alelo T representam 35,78%. Em contrapartida, Indivíduos carreadores do alelo de risco, AA (15,85%) e AT (48,37%), compõem 65,22%. Há altas taxas de sobrepeso (47,2%) e de sedentarismo (acima de 85%). Indivíduos tabagistas representam cerca de um quarto (25,74%) e etilistas (62,9%). Carreadores do alelo A, mostram maior escore inflamatório e maiores IMC ($p=0,001$) Pressão Arterial (PA) sistólica ($p=0,001$), PA diastólica ($p=0,019$), triacilgliceróis ($p=0,030$) e CC ($p=0,001$). O SNP rs9939609 não mostra relação com IMC quando relacionado com índice de

qualidade da dieta. Há associação entre os níveis de ômega 3 totais ($p=0,006$), DHA ($p=0,036$) e concentração da enzima Δ -5-dessaturase ($p=0,013$), com escore inflamatório. Não há relações significantes entre o SNP, consumo de alimentos do índice de qualidade da dieta e escore inflamatório. Não foram observados valores significantes na associação da presença do SNP com as concentrações plasmáticas de PCR, TNF- α , IL-6 e IL-10 **Conclusão:** Há relação estatisticamente significativa entre a presença do SNP rs9939609 e aumento de IMC, CC, PA e trigliceridemia e presença de um padrão inflamatório sistêmico na população analisada.

Descritores: IMC, circunferência de cintura, inflamação, obesidade, FTO, polimorfismo de nucleotídeo único, SNP, ISA-Capital

SUMÁRIO

1) Resumo	05
2) Introdução	08
3) Objetivo	10
4) Métodos	11
4.1) Métodos	11
4.2) Plano Amostral	11
4.3) Avaliação Antropométrica	12
4.4) Coleta e Processamento das Amostras de Material Biológico	13
4.5) Análise de Biomarcadores inflamatórios	14
4.6) Genotipagem	14
4.7) Análise Estatística	15
4.8) Índice de Qualidade da Dieta Revisado.....	16
4.9) Aspectos Éticos da Pesquisa	17
5) Resultados	17
6) Discussão	25
7) Conclusão	29
8) Implicações para a Prática Clínica	30
9) Referências Bibliográficas	30

2) INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença metabólica multifatorial (HRUBY, 2014). É frequentemente caracterizada pelo excesso de adiposidade corporal. Decorrente, principalmente, de balanço calórico positivo e estilo de vida sedentário. A obesidade caracteriza-se, também, por um estado de inflamação crônica, sistêmica e de baixo grau, o qual, por sua vez, associa-se à maior susceptibilidade ao desenvolvimento de diabetes tipo 2, depressão, doenças cardiovasculares, câncer, dislipidemias, doenças autoimunes, entre outras. (GRENHA, 2013; LIU, 2013; HRUBY, 2014; BROWN, 2018).

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), indivíduos com sobrepeso (índice de massa corporal (IMC) que se enquadra entre 25 e 29,99 kg/m²) têm maior risco de manifestar tais doenças. Concomitantemente, indivíduos obesos (IMC maior ou igual a 30 kg/m²) apresentam esse risco ainda mais evidente (OMS, GLOBAL HEALTH OBSERVATORY [201-?]; OMS - GENEVA, 2000). O IMC pode não ser o melhor método de avaliar a composição corporal de um indivíduo isolado, visto que não considera a quantidade de massa muscular do indivíduo, a qual contribui para maiores valores de massa corporal sem necessariamente haver excesso de adiposidade (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

Desta forma, comumente são utilizados outros métodos para um diagnóstico mais preciso da obesidade. A CC, por exemplo, é utilizada como um parâmetro de avaliação do risco cardiovascular dos indivíduos com peso normal e sobrepeso, e também, por ser uma medida simples e confiável, é utilizada para avaliar a adiposidade abdominal (BHUPATHIRAJU, 2016).

A obesidade é uma condição de saúde complexa, pois além de envolver fatores metabólicos, envolve fatores sociais e psicológicos concomitantemente. Afetando, portanto, indivíduos de todas as idades e grupos socioeconômicos, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (OMS: CONTROLLING THE GLOBAL OBESITY EPIDEMIC, [201-?]; KLEINERT S & HORTON R., 2015).

Independentemente da faixa etária da população e das condições socioeconômicas dos países, tanto o sobrepeso, quanto a obesidade têm prevalências

crescentes em âmbito mundial. Entre os anos de 1980 e 2013, o número de indivíduos com sobrepeso e obesidade, mais do que dobrou e, de aproximados 920 milhões de casos, atingiu o montante de 2,1 bilhão de casos (NG M. et al., 2014; KLEINERT S & HORTON R., 2015).

A prevalência de obesidade no território brasileiro, nos últimos 35 anos, subiu aproximadamente cerca de 15% (de 5,4 para 21%). Estima-se que, anualmente, ocorram um milhão de novos casos de obesidade no mundo e, em uma década, é previsto que o Brasil possa alcançar os índices de obesidade dos Estados Unidos (ZIEGLER, 2018).

O Ministério da Saúde realiza ano a ano, o monitoramento de doenças crônicas por meio do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL). São monitoradas várias condições de saúde, incluindo o sobrepeso e também a obesidade nas 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Segundo o VIGITEL realizado no ano de 2017, a frequência do sobrepeso em adultos ficou em 57,3% e 51,2% para homens e mulheres, respectivamente. A frequência de adultos obesos foi de 18,9%, sem distinção por sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Não menos importantes, estão presentes os fatores genéticos. Dentre os diversos genes que tem relação com a obesidade, merece destaque o gene *FTO* (*Fat mass and Obesity associated*) e seu polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), o rs9939609. Tal SNP é caracterizado pela troca de uma timina por uma adenina, no íntron 1 do gene *FTO* (COMINETTI et al., 2017).

Esse SNP tem tido grande destaque internacionalmente, pois estudos que envolvem associação ampla do genoma (GWAS), tem associado a presença do alelo de risco (A) com diabetes tipo 2, maior risco de sobrepeso e obesidade em todas as faixas etárias e ambos os sexos, maior CC e adiposidade subcutânea (COMINETTI et al., 2017).

O gene *FTO* pode ser expresso em todos os tecidos do corpo, sendo que a maior expressão do gene é encontrada no cérebro e no hipotálamo (KALANTARI, 2016; Liu, 2013). Indivíduos carreadores do alelo de risco (A), sejam eles homozigotos (AA) ou heterozigotos (AT), quando comparados aos carreadores do alelo selvagem (T), mostraram consumir e ter preferência por alimentos com maior densidade calórica. Foi observado também que, uma maior expressão do *FTO* no tecido adiposo está

positivamente relacionada a maiores quantidades de Ácido Ribonucleico Mensageiro (mRNA) no tecido, cujo fato sugere menores taxas de lipólise (KALANTARI, 2016).

Fatores de risco ambientais são amplamente modificáveis e preveníveis quando se trata do desenvolvimento da obesidade. Os fatores genéticos envolvidos na obesidade se manifestam em, além de alterações metabólicas, em alterações no apetite e, consequentemente, alterações na ingestão calórica (LIU, 2013; HEIANZA, 2017).

A interação entre o gene e o ambiente pode contribuir para a causalidade de uma doença ou condição em um mesmo indivíduo que tenha fatores genéticos que influenciem a sua sensibilidade a fatores ambientais específicos (LIU, 2013; HEIANZA, 2017).

O gene *FTO* mostra uma alta interação com os fatores ambientais aos quais um indivíduo pode estar exposto. Podendo, portanto, ser um preditor para o risco de diabetes tipo 2, inflamação sistêmica de baixo grau, IMC e CC elevados, obesidade, complicações cardiovasculares, bem como a diferentes graus de resposta para intervenções dietética e de atividade física. Auxiliando, portanto, a planejar estratégias que contraponham os efeitos deletérios da obesidade à saúde, os quais foram causados por um estilo de vida sedentário, dieta pouco variada e hipercalórica (LIU, 2013; KALANTARI, 2016; HEIANZA, 2017).

3) OBJETIVO

O objetivo do trabalho foi analisar a associação da presença do polimorfismo de nucleotídeo do gene *FTO* (rs9939609) com IMC, CC e padrão inflamatório sistêmico na população do estudo de base populacional ISA-Capital.

4.1) MÉTODOS

Foi feito o uso de dados secundários provenientes do estudo de base populacional ISA-Capital 2008/2010, e de mais dois projetos. “Homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR, fatores dietéticos e risco cardiovascular: estudo de base populacional – ISA-Capital”, o qual foi financiado pelo CNPq (processo no. 461176/2008-0) e pela FAPESP (processo no. 2009/15831-0); e “Associação entre polimorfismos de nucleotídeo único relacionados aos genes da adiponectina, proteína C reativa, receptor do tipo Toll 4, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 e ingestão de lipídios e seus efeitos sobre a concentração plasmática de biomarcadores inflamatórios em estudo de base populacional – ISA-Capital”, financiado pela FAPESP (processo no. 2012/20401-7).

Tais informações possibilitaram a realização do projeto de iniciação científica, “Associação do polimorfismo de nucleotídeo único no gene do FTO com índice de massa corporal, circunferência da cintura e um padrão inflamatório sistêmico em um estudo de base populacional– ISA-Capital”, o qual recebeu apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica-PIBIC (processo: 157593/2017-7) e originou o Trabalho de Conclusão de Curso.

4.2) PLANO AMOSTRAL

O estudo ISA-capital 2008/2010 teve amostragem estratificada, por conglomerados, em dois estágios: setores censitários e domicílio. No primeiro momento, 70 setores censitários foram sorteados aleatoriamente entre todos os setores censitários da cidade de São Paulo que compuseram a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD).

Na segunda etapa do processo de amostragem, os domicílios particulares localizados na área urbana da cidade foram selecionados, também aleatoriamente, de forma a compor uma amostra de 1660 indivíduos, que responderam ao inquérito de saúde e à primeira coleta de dados dietéticos, garantindo a representatividade dos seguintes estratos: adolescentes (de 12 a 19 anos), adultos (de 20 a 59 anos) e idosos (maiores de 60 anos), de ambos os sexos.

As informações sobre situação socioeconômica, tabagismo, etilismo, prática de atividade física e raça (auto-referida), foram obtidas nos domicílios, por meio de questionários aplicados por entrevistadores previamente treinados, respondidos pelos moradores sorteados.

Entre os indivíduos que responderam ao inquérito de saúde e a coleta de dados dietéticos, 750 foram aleatoriamente selecionados para realizar a coleta de sangue, medidas antropométricas e de pressão arterial e a segunda coleta de dados dietéticos. Desses 750, aqueles com idade entre 20 e 59 anos ($n=301$) serão considerados no presente estudo. O tamanho mínimo de 300 indivíduos possibilita estimar uma prevalência de 0,5 com erro de 0,07, níveis de confiança de 95% a um efeito de delineamento de 1,5.

4.3) AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

O peso corporal foi aferido em uma balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade para 150 kg, sensibilidade de 100 gramas, da marca TANITA® (Tanita, Tokyo, Japão). Os indivíduos foram pesados com roupas leves e descalços, posicionados em postura ereta, com os pés inteiramente compreendidos na plataforma da balança, de forma paralela, com braços ao longo do corpo e olhar no horizonte. A circunferência da cintura foi mensurada com a fita métrica posicionada sobre o ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca do indivíduo em pé, com a leitura feita no momento da expiração e a altura foi aferida seguindo o protocolo da OMS (1995), com auxílio de um

estadiômetro com escala em milímetros, da marca Seca bodymeter 208® (SECA, Hamburgo, Alemanha). As medidas de altura e peso foram utilizadas para o cálculo de IMC, segundo a seguinte fórmula: $\text{Peso (Kg)}/\text{altura(m)}^2$. Para análise do IMC e CC foram considerados os valores de referência presentes nas Diretrizes Brasileiras de Obesidade (ABESO, 2016). Menor que 18,5 – Magro ou baixo peso; 18,5 a 24,9 – Normal ou eutrófico; 25 a 29,9 – Sobrepeso ou pré-obeso; 30 a 34,9 – Obesidade I; 35 a 39,9 – Obesidade II; Maior que 40 – Obesidade grave. Os valores de CC utilizados como referencial para avaliação do risco cardiovascular foram os valores fornecidos para Sul-americanos e América Central: Maior ou igual a 90 cm, para homens; maior ou igual a 80 cm, para mulheres.

4.4) COLETA E PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS DE MATERIAL BIOLÓGICO

A coleta de sangue foi realizada por técnicos de enfermagem, com agendamento prévio (aproximadamente 2 dias após a coleta do segundo Recordatório Alimentar de 24h), no domicílio dos participantes, que eram instruídos a fazer jejum de 12 horas, condicionada à assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo participante ou responsável legal (ANEXO 1). O sangue foi coletado em tubos com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e, transportados em isopor com gelo reciclável até a Faculdade de Saúde Pública da USP, onde, posteriormente, foram centrifugados e processados em alíquotas de plasma e armazenados em freezer (-80 °C). Para o processo de extração do DNA, foi utilizado o sangue total. Para os valores de triglicérides, HDL colesterol, LDL colesterol e colesterol total, foi consultada a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (FALUDI et al., 2017). Para indivíduos adultos: Colesterol total <190 mg/dL; HDL colesterol >40 mg/dL; Triglicérides <150 mg/dL; LDL colesterol <100 mg/dL.

4.5) ANÁLISE DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS

As concentrações plasmáticas dos biomarcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70, adiponectina, CCL2, sICAM-1 e sVCAM-1 foram determinadas com o auxílio do kit Multiplex para imunoensaio (Milliplex, Merck Millipore, MA, USA). Essa tecnologia utiliza microesferas identificadas por graduação de cores (criada por proporções precisas de dois fluoróforos) e revestidas com anticorpos específicos para cada um dos biomarcadores inflamatórios, de forma que cada coloração de esfera é capaz de capturar um biomarcador. Após serem expostas às amostras de plasma, as esferas se ligam aos seus respectivos analitos e, em seguida, reagem com o anticorpo secundário, o qual é marcado com ficoeritina, emitindo fluorescência diretamente proporcional à quantidade de analito capturado. O aparelho que realiza a leitura dessa fluorescência é capaz de identificar a microesfera pela graduação de cor e quantificar essa fluorescência (baseando-se em uma curva padrão), emitindo, automaticamente, uma planilha com o nome dos biomarcadores inflamatórios e sua concentração para cada amostra. Para a dosagem da PCR, foi utilizada a técnica de turbidimetria cinética, utilizando o kit IMAGE® (Beckman Coulter, Brea, CA).

4.6) GENOTIPAGEM

O DNA genômico foi extraído do sangue total utilizando-se o método de salting out, descrito por Miller et al. (1988). Após a extração, a integridade do DNA foi visualizada em gel de agarose 1% e sua concentração será obtida por leitura em espectrofotômetro Nanodrop 8000 (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA).

Foi realizada a genotipagem do SNP no gene do *FTO* (rs9939609). Todas as etapas do ensaio de genotipagem foram realizadas pela empresa Helixxa Importação, Exportação e Serviços Genômicos Ltda (Campinas, SP), a qual realizou a quantificação

do DNA extraído do sangue total com EDTA de 301 indivíduos, das quais somente 246 foram considerados, pois esses indivíduos apresentavam fatores de exclusão, como o uso de medicamentos anti-inflamatórios.

O ensaio de genotipagem foi realizado por meio do sistema Taqman® Open Array® (Life Technologies Corporation, Carlsbad, CA, USA), sendo que 20% das amostras foram repetidas para o SNP rs9939609.

4.7) ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste do qui-quadrado com correção de continuidade foi realizado para determinar se a distribuição genotípica da população segue o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Com base na concentração plasmática dos 11 biomarcadores (concentrações plasmáticas de adiponectina, PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IL-12p70, CCL-2, sICAM-1 e sVCAM-1 inflamatórios foi gerado um escore de inflamação, segundo a metodologia proposta e realizada em estudos anteriores de Tabung e colaboradores (2016). Esse escore consiste na somatória dos valores de concentração plasmática de cada biomarcador inflamatório, normalizados por logaritmo na base neperiana e padronizados em escore Z. Esse escore atribui carga negativa para os biomarcadores que possuem ação anti-inflamatória, como a adiponectina e a IL-10. Sendo assim, o escore inflamatório resultará da seguinte fórmula:

Escore de inflamação = escore Z (logn PCR) + escore Z (logn IL-1 β) + escore Z (logn IL-6) + escore Z (logn IL-8) + escore Z (logn IL-12) + escore Z (logn TNF- α) + escore Z (logn sICAM-1) + escore Z (logn sVCAM-1) + escore Z (logn CCL-2) – escore Z (logn adiponectina) – escore Z (logn IL-10)

Os indivíduos com valores aberrantes para o escore de inflamação, investigado por gráficos do tipo Box Plot, foram excluídos das análises posteriores.

Os desfechos principais foram testados com relação a sua normalidade por meio de observação do histograma. Após garantida a normalidade das variáveis, foi utilizado um teste t de Student para comparação de médias de IMC, CC e escore de inflamação entre os carreadores ou não carreadores do alelo variante do SNP rs9939609 no FTO.

Para considerar fatores de confusão na associação entre o SNP e os desfechos do presente projeto, foram testadas as seguintes variáveis de confusão em um modelo de regressão linear múltiplo: idade, sexo, hábito de fumar, ingestão de álcool, ingestão calórica e prática de atividade física. Será fixado nível de significância de 5% para todas as análises. Todas as análises foram realizadas no módulo “survey” do software Stata SE, versão 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA) para considerar a complexidade da amostragem.

4.8) ÍNDICE DE QUALIDADE DA DIETA REVISADO

Foi aplicado o IQDR (PREVIDELLI et al., 2011) em indivíduos carreadores do alelo de risco do SNP rs9939609 e em indivíduos duplo homozigotos para o alelo T, para verificar se a ingestão dos grupos de alimentos contidos no índice, exerce impacto sobre o IMC e sobre o escore inflamatório destes indivíduos. Foram considerados os seguintes grupos: Carnes, ovos e leguminosas; Vegetais totais; Vegetais verdes-escuros e alaranjados e leguminosas; Frutas totais (Inclui frutas e sucos de frutas naturais); Frutas integrais (Excluiu sucos); Cereais Totais (Cereais, raízes e tubérculos); Cereais integrais; Leite e derivados; Óleos (Gorduras insaturadas, óleo de oleaginosas e gordura de peixe); Sódio; Gord_AA (Gordura sólida, álcool e açúcar de adição)

4.9) ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

O estudo “Fatores dietéticos, homocisteína, polimorfismos do gene MTHFR e risco cardiovascular em adultos e idosos: estudo de base populacional – ISA-Capital” que originou os dados para o presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Saúde Pública-USP, protocolo de pesquisa número 2001. O projeto citado foi elaborado respeitando os aspectos éticos e requisitos da resolução 196/96 e garantindo a confidencialidade dos dados. A participação foi voluntária. Foi assinado consentimento esclarecido. O presente trabalho de conclusão de curso não prevê coleta de dados adicionais, mas sim, análises distintas das previstas no projeto original.

5) RESULTADOS

A tabela 1 foram observadas as características gerais da população analisada. Os indivíduos homozigotos para o alelo T (Selvagem), representam 35,78% da amostra. Em contrapartida, os carreadores do alelo de risco, Indivíduos AA (15,85%) e AT (48,37%), compõem 65,22%.

Na tabela 2, foram descritos parâmetros de saúde da população. A média de IMC observada, se enquadra na faixa de sobrepeso (25,78 Kg/m²). Pouco mais da metade dos indivíduos (50,8%) têm peso adequado e 47,2% e apresentou sobrepeso/obesidade, juntamente de LDL-c e CC elevados em relação a valores de referência (ABESO, 2016; FALUDI et al., 2017). A população apresentou altas taxas de sedentarismo e/ou falta de atividade física (mais de 85%). Indivíduos tabagistas representaram cerca de um quarto (25,74%) e etilistas, mais da metade (62,9%).

Em indivíduos carreadores do alelo A, foi observado que há relação significativa entre CC elevada, PA, triacilgliceróis, tabagismo, idade dos indivíduos, e valores mais altos de IMC e o escore inflamatório (dada pelo escore inflamatório) (tabela 3).

Foi analisada, também, a relação da interação do SNP rs9939609 com o IMC e grupos alimentares do IQDR. Resultados estatisticamente significantes, ou seja, com um valor de $p < 0,05$, não puderam ser observados (Tabela 4).

O SNP em questão aparentou ter interação com o perfil de ácidos graxos que circulam pelo plasma, o que reflete no escore inflamatório dos indivíduos da população do presente estudo. Dados significantes para as concentrações de ômega 3 totais ($p = 0,006$), Ácido Docosahexaenóico ($p = 0,036$) e concentrações da enzima Δ -5-dessaturase ($p = 0,013$), foram obtidos com o estudo (Tabela 5).

Não foi possível observar relações estatisticamente significantes a respeito da interação do SNP com o consumo de alimentos dos grupos do IQDR e o impacto de tal consumo sobre o escore inflamatório, tampouco sobre o IMC (Tabela 6)

Não foram observados valores significantes, do ponto de vista estatístico, ao associar a presença do SNP com as concentrações plasmáticas de PCR, TNF, IL-6 e IL-10 (Tabela 7).

Tabela 1. Características gerais da população

	Média	Desvio-padrão
Idade (anos)	36,48067	0,78
	-----	-----
	Frequência (n)	Percentual (%)
Sexo		
Feminino	117	0,51
Masculino	111	0,49
Genotipagem FTO (rs9939609)		
TT	88	35,78
AT	119	48,37
AA	39	15,85
Uso de Medicação (Anti-inflamatórios)		
Não	228	92,68
Sim (Exclusão)	18	7,32
Escore de Inflamação		
Não	141	61,84
Sim	71	31,14
Dados ausentes (Uso de medicamentos)	16	0,07
Cor da pele		
Branco	137	59,82
Negro	15	06,55
Pardo	72	31,70
Outros	4	01,93

Tabela 2.1 Parâmetros quantitativos da saúde da população

Parâmetros Quantitativos	Média	Desvio-padrão	IC(95%)
IMC (kg/m ²)	25,78	0,33	25,11-26,45
Circunferência de Cintura (cm)	91,46	1,01	89,42-93,49
Pressão Arterial (mmHg)			
Sistólica	119,32	1,35	116,60-122,04
Diastólica	75,15	0,83	73,49-76,84
Perfil lipídico			
HDL-c (mg/dL)	48,20	1,10	46,00-50,41
LDL-c (mg/dL)	109,20	2,36	104,45-113,95
Colesterol total (mg/dL)	108,5011	3,22	177,02-189,97

Tabela 2.2. Parâmetros qualitativos da saúde da população

	Frequência (n)	Percentual (%)
IMC (kg/m²)		
Baixo (<18,5)	4	01,95
Adequado (18,5-24,9)	116	50,80
Sobrepeso (25-29,9)	66	28,93
Obesidade (>30)	42	18,32
Tabagismo		
Não	169	74,26
Sim	59	25,74
Álcool		
Não	84	37,04
Sim	144	62,96
Praticantes de Atividade Física Moderada		
Não	197	86,2
Sim	31	13,8

Tabela 3.1 Associação do escore inflamatório com parâmetros quantitativos de saúde, genótipos e perfil lipídico plasmático.

	n	β	Erro Padrão	P	[IC 95%]
Idade	228	0,13	0,26	< 0,01	0,07-0,18
IMC	226	0,26	0,06	< 0,01	0,14-0,37
Circunferência de Cintura	204	0,11	0,02	< 0,01	0,07-0,16
Pressão Arterial					
Sistólica	228	0,06	0,01	< 0,01	0,03-0,09
Diastólica	228	0,06	0,02	0,019	0,00-0,11
Colesterol					
HDL-c	228	-0,02	0,02	0,539	-0,06-0,01
LDL-c	228	0,01	0,01	0,204	-0,01-0,02
Colesterol Total	228	0,01	0,00	0,082	-0,00-0,02
Triglicérides (log)	228	1,59	0,75	0,030	0,06-3,01

*Carreadores do alelo de risco (AA/AT)

Tabela 3.2 Associação do escore inflamatório com parâmetros qualitativos de saúde, genótipos e perfil lipídico plasmático.

	n	β	Erro Padrão	P	[IC 95%]
Sexo	228	-1,04	0,59	0,687	-2,22-0,14
Masculino	85	0,20	0,50	-	-0,80-1,20
Feminino	143	-0,84	0,32	-	-1,49-0,18
Tabagismo	228	1,71	0,83	0,048	0,04-3,37
Sim	57	0,93	0,38	-	-0,41-2,29
Não	171	-0,77			-1,54-0,00
Álcool	220	0,58	0,61	0,317	-0,65-1,81
Sim	129	-0,00	0,29	-	-0,60-0,60
Não	91	-0,58	0,58	-	-1,75-0,59
Atividade Física	228	-0,73	0,79	0,480	-2,31-0,85
Sim	32	-0,96	0,71	-	-2,46-0,53
Não	196	-0,23	0,32	-	-0,88-0,42

*Carreadores do alelo de risco (AA/AT)

Tabela 4. Interação do SNP e grupo alimentar do IQDR influenciando IMC

Componentes da dieta	Genótipos	β [IC 95%]	P interação
Índice de Qualidade da Dieta (IQDR)	TT+AA+AT	-	0,928
	TT	-0,00 [-0,18-0,17]	
	AA+AT	-0,01 [-0,15-0,11]	
Carnes, ovos e leguminosas	TT+AA+AT	-	0,316
	TT	0,00 [-0,02-0,02]	
	AA+AT	0,01 [-0,00-0,03]	
Vegetais Totais	TT+AA+AT	-	0,460
	TT	-0,01 [-0,06-0,03]	
	AA+AT	-0,02 [-0,06-0,01]	
Vegetais verdes-escuros, e alaranjados e leguminosas	TT+AA+AT	-	0,263
	TT	-0,02 [-0,07-0,23]	
	AA+AT	-0,04 [-0,08-0,00]	
Frutas Totais	TT+AA+AT	-	0,831
	TT	-0,00 [-0,03-0,03]	
	AA+AT	-0,01 [-0,04-0,02]	
Frutas integrais	TT+AA+AT	-	0,787
	TT	-0,01 [-0,06-0,03]	
	AA+AT	-0,01 [-0,04-0,02]	
Cereais totais	TT+AA+AT	-	0,723
	TT	0,00 [-0,01-0,01]	
	AA+AT	-0,00 [-0,01-0,01]	
Cereais integrais	TT+AA+AT	-	0,418
	TT	0,04 [-0,12-0,20]	
	AA+AT	-0,05 [-0,20-0,10]	
Leite e Derivados	TT+AA+AT	-	0,192
	TT	0,00 [-0,02-0,03]	
	AA+AT	-0,01 [-0,03-0,00]	
Óleos	TT+AA+AT	-	0,738
	TT	0,00 [-0,02-0,04]	
	AA+AT	-0,00 [-0,03-0,02]	
Gordura Saturada	TT+AA+AT	-	0,864
	TT	0,07 [-0,50-0,65]	
	AA+AT	0,05 [-0,37-0,48]	
Sódio	TT+AA+AT	-	0,482
	TT	0,00 [-0,00-0,00]	
	AA+AT	0,00 [0,00-0,00]	
Gord_AA	TT+AA+AT	-	0,526
	TT	-0,05 [-0,31-0,19]	
	AA+AT	-0,11 [-0,25-0,02]	

*TT, n=81; AT+AA, n=145; **Dados corrigidos por idade, sexo e kcal.

Tabela 5. Interação do SNP 9939609 e Perfil de Ácidos Graxos Plasmáticos influenciando Score Inflamatório*

Ácidos Graxos	Genótipos	β [IC 95%]	P interação
Mirístico (C14:0)	TT+AA+AT	-	0,228
	TT	-1,91 [-6,93-3,11]	
	AA+AT	1,22 [0,09-2,35]	
Palmítico (C16:0)	TT+AA+AT	-	0,384
	TT	0,19 [-0,22-0,60]	
	AA+AT	-0,00 [-0,25-0,24]	
Palmitoleico (C16:1 n-9)	TT+AA+AT	-	0,481
	TT	-0,23 [-2,54-2,07]	
	AA+AT	0,47 [-0,35-1,30]	
Esteárico (C18:0)	TT+AA+AT	-	0,661
	TT	-0,42 [-0,90-0,05]	
	AA+AT	-0,19 [-0,54-0,15]	
Oleico (C18:1 n-9)	TT+AA+AT	-	0,399
	TT	-0,02 [-0,37-0,33]	
	AA+AT	0,08 [-0,13-0,29]	
Linoleico (C18:2 n-6)	TT+AA+AT	-	0,858
	TT	0,13 [-0,26-0,54]	
	AA+AT	0,07 [-0,16-0,31]	
Linolênico (C18:3 n-3)	TT+AA+AT	-	0,148
	TT	-0,14 [-3,59-3,30]	
	AA+AT	3,15 [0,71-5,59]	
C20:3 n-6	TT+AA+AT	-	0,881
	TT	-0,45 [1,87-0,95]	
	AA+AT	-0,69 [-2,27-0,87]	
Araquidônico (C20:4 n-6)	TT+AA+AT	-	0,165
	TT	-0,14 [-0,74-0,45]	
	AA+AT	-0,38 [-0,68-(-0,08)]	
Eicosapentaenóico (EPA) (C20:5 n-3)	TT+AA+AT	-	0,294
	TT	-2,47 [-5,85-0,90]	
	AA+AT	0,50 [-1,35-2,35]	
Docosapentaenóico (DPA) (C22:5 n-3)	TT+AA+AT	-	0,447
	TT	-3,38 [-8,48-1,71]	
	AA+AT	-0,38 [-3,59-2,83]	
Docosahexaenóico (DHA) (C22:6 n-3)	TT+AA+AT	-	0,036
	TT	-2,21 [-3,25-(-1,16)]	
	AA+AT	-0,18 [-1,33-0,96]	
Saturados	TT+AA+AT	-	0,726
	TT	0,03 [0,48-0,54]	
	AA+AT	-0,04 [-0,30-0,22]	
Monoinsaturados	TT+AA+AT	-	0,405
	TT	-0,02 [-0,36-0,31]	
	AA+AT	0,07 [-0,10-0,26]	
Poli-insaturados	TT+AA+AT	-	0,671
	TT	0,00 [0,34-0,35]	
	AA+AT	-0,05 [-0,21-0,11]	
Ômega 3	TT+AA+AT	-	0,006
	TT	-1,50 [-2,37-(-0,63)]	
	AA+AT	0,10 [-0,56-0,78]	
Ômega 6	TT+AA+AT	-	0,482
	TT	0,08 [0,31-0,47]	
	AA+AT	-0,06 [-0,25-0,12]	
Estearoil-CoA Dessaturase 16	TT+AA+AT	-	0,353
	TT	-15,69 [-86,76-55,38]	
	AA+AT	16,94 [-9,73-43,62]	
Estearoil-CoA Dessaturase 18	TT+AA+AT	-	0,457
	TT	0,45 [-1,02-1,92]	
	AA+AT	0,65 [-0,49-1,78]	
Δ -5-Dessaturase	TT+AA+AT	-	0,013
	TT	0,20 [-0,61-1,00]	
	AA+AT	-0,49 [-1,00-0,02]	
Δ -6-Dessaturase	TT+AA+AT	-	0,860
	TT	-17,23 [-53,77-19,31]	
	AA+AT	-15,90 [-48,22-16,42]	

*TT, n=80; AA+AT, n=145; **Dados corrigidos por tabagismo, sexo, idade e IMC

Tabela 6. Interação do SNP e grupo alimentar do IQDR influenciando Escore Inflamatório*

Componentes da dieta	Genótipos	β [IC 95%]	P interação
Índice de Qualidade da Dieta (IQDR)	TT+AA+AT	-	0,951
	TT	-0,09 [-0,23-0,04]	
	AA+AT	-0,07 [-0,20-0,04]	
Carnes, ovos e leguminosas	TT+AA+AT	-	0,227
	TT	-0,01 [-0,03-0,01]	
	AA+AT	0,00 [-0,01-0,01]	
Vegetais Totais	TT+AA+AT	-	0,924
	TT	-0,00 [-0,04-0,03]	
	AA+AT	-0,01 [-0,04-0,02]	
Vegetais verdes-escuros, e alaranjados e leguminosas	TT+AA+AT	-	0,896
	TT	-0,00 [-0,05-0,04]	
	AA+AT	-0,01 [-0,04-0,02]	
Frutas Totais	TT+AA+AT	-	0,632
	TT	-0,04 [-0,09-0,01]	
	AA+AT	-0,01 [-0,05-0,01]	
Frutas Integrais	TT+AA+AT	-	0,317
	TT	-0,04 [-0,09-0,00]	
	AA+AT	-0,00 [-0,04-0,02]	
Cereais Totais	TT+AA+AT	-	0,371
	TT	-0,00 [-0,01-0,01]	
	AA+AT	-0,00 [-0,01-0,00]	
Cereais integrais	TT+AA+AT	-	0,572
	TT	0,08 [-0,12-0,29]	
	AA+AT	-0,00 [-0,09-0,08]	
Leite e derivados	TT+AA+AT	-	0,203
	TT	0,02 [-0,00-0,04]	
	AA+AT	0,00 [-0,00-0,01]	
Óleos	TT+AA+AT	-	0,477
	TT	0,02 [-0,03-0,08]	
	AA+AT	0,00 [-0,02-0,02]	
Gordura Saturada	TT+AA+AT	-	0,147
	TT	0,55 [0,13-0,98]	
	AA+AT	0,24 [-0,06-0,54]	
Sódio	TT+AA+AT	-	0,882
	TT	-0,00 [-0,00-0,00]	
	AA+AT	-0,00 [-0,00-0,00]	
Gord_AA	TT+AA+AT	-	0,241
	TT	0,05 [-0,11-0,23]	
	AA+AT	0,14 [0,02-0,26]	

*TT, n=81; AA+AT, n=145; **Dados corrigidos por tabagismo, sexo, idade e IMC

Tabela 7. Associação de genótipo e concentração plasmática de PCR, IL-6, TNF e IL-10

Marcador inflamatório	p50 (TT)	p50 (AA+AT)	P
PCR	1,75	2,20	0,056
IL-6	2,14	1,88	0,574
TNF	4,42	4,82	0,442
IL-10	16,86	15,38	0,976

6) DISCUSSÃO

A obesidade é definida como uma doença de múltiplos fatores, caracterizando-se, principalmente, pelo acúmulo de adiposidade corporal, peso corporal excessivo e circunferência de cintura aumentada (DE OLIVEIRA, 2017). Além disso, é sabido que esse acúmulo de adiposidade excessivo, tem relação com a inflamação crônica e de intensidade baixa (HU, 2015).

Ao longo do tempo, essa inflamação tende a aumentar as chances de ocorrência de doenças secundárias à obesidade, tais como doenças cardiovasculares, doenças que acometem o sistema respiratório e pulmões, além de causar resistência à insulina, que pode resultar em um prognóstico de diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2 (GONZÁLEZ-MUNIESA, 2017; HRUBY, 2015; BHUPATHIRAJU, 2016). A população do estudo apresentou uma grande prevalência de sobrepeso e de obesidade. Isso traz atenção para a necessidade de se conseguir criar uma estratégia para o tratamento da obesidade e seus impactos na saúde que seja sustentável a longo prazo, e que também seja eficiente, visto que, tal doença, torna-se cada vez mais complexa e desafiadora em decorrência de sua multifatorialidade.

O tabagismo leva à transcrição de genes para citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Essas citocinas aumentam a resposta inflamatória do organismo (TIBUAKUU, 2017). Além disso, o tabagismo eleva a concentração circulante do marcador inflamatório proteína C-reativa (PCR) e, associa-se a níveis elevados de fibrinogênio (um marcador inflamatório que também é preditor de trombose) e a maior deposição de cálcio nas artérias (MCEVOY, 2015).

Não houveram taxas de tabagismo elevadas, porém, tal prática, independentemente do sexo e da etnia dos indivíduos, mostra associação com eventos cardiovasculares e doenças cardíacas. A inflamação, por sua vez, estimula as citocinas pró-inflamatórias em decorrência do aumento das espécies reativas de oxigênio. Ativando assim, cascatas do metabolismo que interferem no metabolismo lipídico, aumentando ácidos graxos na circulação e propiciando dislipidemias, resistência à

insulina e, também, aterosclerose (DE OLIVEIRA, 2017; MCEVOY, 2017; TIBUAKUU, 2017).

Não foram observados valores de pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica elevados (119,32mmHg e 75,15mmHg, respectivamente). Porém, foi possível observar que há associação estatisticamente significativa dos valores de pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, com o escore inflamatório ($p=0,000$ e $p=0,019$, respectivamente). Sabe-se que, anualmente, a hipertensão arterial está entre as maiores causas de morte no mundo. Seus fatores de risco como aterosclerose, desordens do metabolismo lipídico, diabetes e também inflamação crônica, agravam o quadro de hipertensão arterial, o que, por sua vez, contribui com o aumento de mortalidade da doença (DE OLIVEIRA, 2017).

A hipertensão arterial mostra grande força de associação com indicadores antropométricos como CC, em homens e o IMC, em mulheres. Além disso, independente do sexo, os indivíduos classificados como hipertensos têm maiores valores de CC, IMC, gordura visceral, glicemia de jejum, LDL colesterol e HDL colesterol baixo (DE OLIVEIRA, 2017)

A obesidade, além de causar evidente resistência à ação do hormônio insulina, também afeta o sistema simpático, aumentando a sua atividade (como por exemplo, aumentando os níveis da citocina Leptina). O fator genético está presente, uma vez que, a expressão de TNF-alfa impacta no aumento da adiposidade e da pressão arterial (sistólica e diastólica) (DE OLIVEIRA, 2017; KOTCHEN, 2010).

Sendo os indivíduos obesos, ou com sobrepeso, eles tornam-se resistentes à ação da insulina. Logo, concentrações circulantes desse hormônio, serão maiores pois será necessário produzir e secretar mais insulina para efeito endócrino apropriado. Com essas concentrações maiores, há maior estímulo anabólico ao tecido muscular liso, maior atividade simpática e ocorrem alterações da função renal em decorrência de maior reabsorção tubular de sódio e maior sensibilidade às alterações das concentrações de renina, aldosterona e angiotensina. O que contribui, portanto, ao maior risco para hipertensão devido a anormalidades do tônus vascular e do volume de líquidos corporais (KOTCHEN, 2010)

Foi possível observar que o alelo de risco (A) do SNP (rs9939609) do gene *FTO*, está presente em 64,22% dos indivíduos que foram analisados, sendo estes, 48,37% heterozigotos (AT) e 15,85% homozigotos (AA). Notou-se, também, que mais de 47% dos indivíduos têm sobrepeso e obesidade (28,83% e 18,32%, respectivamente).

Podemos, portanto, concluir que a presença do SNP pode servir como uma ferramenta interessante, e diferente, que nos auxilia na predição do risco cardiovascular, inflamação crônica, eventos ateroscleróticos, obesidade/sobrepeso, bem como a prever os riscos de diferentes outras alterações metabólicas e morfológicas decorrentes da obesidade e do sobrepeso (sensibilidade à insulina reduzida, alterações da função do endotélio, diminuição da captação celular de glicose e, consequentemente, surgimento de diabetes) (FREATHY et al., 2008; HEIANZA, 2017; LIU, 2013).

A alimentação adequada e equilibrada é essencial para a manutenção da saúde dos seres humanos, uma vez que exerce efeitos diretos no metabolismo e impacta na quantidade de adiposidade corporal. A dieta hipercalórica de modo crônico, junto à falta de atividades físicas cada vez mais prevalente, constituem juntas o cenário mais propício para o surgimento de sobrepeso, de obesidade, de adiposidade corporal aumentada, bem como para o desenvolvimento de comorbidades relacionadas, ao longo do tempo.

Doenças cardiovasculares e diabetes são, juntas, responsáveis por aproximadamente 40 milhões de mortes pelo mundo, anualmente. Foi observado que indivíduos que têm padrões dietéticos que sejam mais baseados em alimentos integrais e pouco processados como grãos, cereais, frutas, gorduras poli-insaturadas, entre outros, apresentam metabolismo mais saudável, menores CC e IMC, quando comparados com padrões dietéticos baseados em alimentos industrializados, os quais associam-se HDL reduzido, além de CC e IMC maiores (LIVINGSTONE, 2018). Dietas com alta densidade calórica, alta ingestão de gorduras saturadas e baixa ingestão de fibras associam-se a maior adiposidade corporal, colesterol, triacilgliceróis, entre outros (LIVINGSTONE, 2018).

O presente estudo não encontrou relações estatisticamente significantes que pudessem nos mostrar a relação da presença do SNP rs9939609 com a qualidade da dieta e com o IMC dos indivíduos analisados.

No entanto, foi possível observar que há associação entre concentração plasmática diminuída de ácidos graxos ômega-3 totais e de DHA ($p=0,006$ e $p=0,036$, respectivamente) e maior atividade da enzima Δ -5-dessaturase, com o escore inflamatório da população.

Uma vez que a enzima Δ -5-dessaturase tem maior afinidade para com os ômega-3 e atua diretamente no processo de alongação e dessaturação desses ácidos graxos para produzir prostanóides e eicosanóides pares (PERINI, 2010), a concentração de tais ácidos graxos estaria diminuída em indivíduos carreadores do alelo de risco do SNP rs9939609, pois, a biossíntese de prostanóides e eicosanóides de série par (que têm maior potencial inflamatório) estaria aumentada. Assim, podemos ter uma das possíveis explicações para o aumento da inflamação sistêmica, crônica e de baixo grau em indivíduos obesos e com sobrepeso.

O organismo humano age de diversas maneiras, com diferentes respostas, para lidar com algum tipo de estresse causado. Seja esse estresse decorrente de fatores endógenos, ou então, de fatores externos como ferimentos, a inflamação é a primeira resposta do organismo frente à situação (SHIVAPPA, 2017). Sabe-se que a inflamação crônica está associada com doenças como as cardiovasculares, doença coronariana e também, com câncer (SHIVAPPA, 2017; ZITVOGEL, 2017). Dietas com padrões alimentares específico mostram efeito em atenuar a inflamação. Dietas como a dieta mediterrânea, rica em frutas, azeite de oliva, grãos integrais, peixes e reduzida em fontes de gorduras saturadas, com moderado consumo de álcool, mostrou associação com menor inflamação. Em contrapartida, dietas que seguem padrão ocidental, ricas em industrializados e gorduras, associam-se com maiores níveis de PCR, IL-6 e fibrinogênio (SHIVAPPA, 2017).

A obesidade se relaciona com a diminuição do número de linfócitos T citotóxicos e células NK, bem como com a inibição de processos autofágicos em decorrência da inflamação crônica. Assim, com a diminuição da reciclagem das organelas antigas, o envelhecimento celular é acelerado, há maior produção de espécies reativas de oxigênio que têm potencial mutagênico e ocorre acúmulo celular de produtos oncogênicos (ZITVOGEL, 2017). A nutrição tem um papel importante, pois afeta diretamente o

desenvolvimento do câncer, já que o microbioma, é capaz de gerar metabólitos que tem efeitos supressivos nos tumores e na inflamação sistêmica. (ZITVOGEL, 2017).

Não foi possível observar quaisquer relações que fossem estatisticamente significantes entre a presença do SNP, a qualidade da dieta e o escore inflamatório dos indivíduos analisados no presente estudo.

A proteína C reativa é uma proteína produzida no fígado, em resposta à sinalização feita por macrófagos quando o organismo está sofrer determinados tipos de estresse, ou então, está com processos inflamatórios. A PCR se liga nas células afetadas e sinaliza para a atividade fagocitária de macrófagos, ativa o sistema complemento. E, além disso, pode promover o aumento de espécies reativas de oxigênio, o que intensifica ainda mais a inflamação já presente no indivíduo obeso (RODE, 2014).

No presente estudo, os indivíduos no percentil 50 dos carreadores do alelo A mostraram maior relação com os níveis de PCR. Embora essa relação não seja significativa do ponto de vista estatístico ($p=0,056$), podemos considerar que os carreadores do alelo de risco têm maior inflamação sistêmica, crônica e de baixo grau.

7) CONCLUSÃO

Aproximadamente 50% da população que compôs a amostra populacional se enquadraram em uma faixa de peso entre sobrepeso (28,93%) e obesidade (18,32%), além de apresentar CC média de 91,46 cm, caracterizando risco cardiovascular elevado. Os indivíduos carreadores do alelo de risco A, mostraram-se maioria na população. Na presença do SNP, foi observado que parâmetros de saúde como IMC, CC, PA (Sistólica e diastólica) e triglicérides apresentaram relações estatisticamente significantes com o escore inflamatório. Possibilitando, portanto, a conclusão de que, na população do estudo de base populacional ISA-Capital, a presença do SNP tem relação estatisticamente significativa não somente com IMC, CC e um padrão inflamatório sistêmico, mas também, com trigliceridemia e PA (Sistólica e diastólica).

8) IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

A correta interpretação de testes com variantes genéticos, os tornam ferramentas úteis e confiáveis para a predição do risco para doenças e/ou comorbidades relacionadas. Auxiliando, portanto, no trabalho multiprofissional a ser desenvolvido.

Tais testes não devem ser a única referência para tomada de decisões clínicas. Outras avaliações são necessárias para que a triagem nutricional, estabelecimento de metas de tratamento, planejamento dietético e a prescrição nutricional sejam feitos de modo seguro e sustentável.

9) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade, 4. ed. São Paulo; 2016

Brown KF et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland and United Kingdom in 2015. British Journal of Cancer. 2018 March 23.

Bhupathiraju SN & Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. American Heart Association. 2016.

Center for Disease Control and Prevention (CDC). About Adult BMI. 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/. Acessado em: 16 de Abril, 2018.

Cominetti C et al. Genômica Nutricional: Dos Fundamentos à Nutrição Molecular. São Paulo: Editora Manole; 2017.

De Oliveira CM et al. Association between anthropometric indicator of adiposity in Brazilian population: Baependi Heart Study. PLoS ONE, San Francisco, v. 12, n. 10: e0185225, Oct. 2017.

Faludi AA et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol, São Paulo, v. 109, n. 2, supl. 1, p. 1-76, Aug. 2017.

Freathy RM et al. Common Variation in the FTO Gene Alters Diabetes-Related Metabolic Traits to the Extent Expected Given Its Effect on BMI. Diabetes. 2008;57(5):1419-1426.

González-Muniesa P et al. Obesity, Nature Reviews Disease Primers 3, Navarra, Article number: 17034, Jun. 2017.

Grenha AI et al. Obesidade e imunodepressão – Factos e Números. Arq Med, Porto, v. 27, n. 5, p. 192-202, out. 2013.

Heianza Y, Qi L. Gene-Diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. International Journal of Molecular Sciences. 2017;18(4):787.

Hruby A & Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics. 2015;33(7):673-689.

Kalantari N et al. Review of studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene interactions with environmental factors affecting on obesity and its impact on lifestyle interventions. ARYA Atherosclerosis. 2016;12(6):281-290.

Kleinert S & Horton R. (2015). Rethinking and reframing obesity. The Lancet, 385(9985), 2326–2328.

Kotchen TA. Obesity-Related Hypertension: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Management, American Journal of Hypertension, Volume 23, Issue 11, 1 November 2010, Pages 1170–1178.

Liu C et al.. The FTO Gene rs9939609 Polymorphism Predicts Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. (2013) PLoS ONE8(8): e71901.

LIVINGSTONE KM et al. Association between diet quality, dietary patterns and cardiometabolic health in Australian adults: a cross-sectional study. Nutrition Journal, Geelong, v. 17, n. 19, Feb. 2018.

McEvoy JW et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events: Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2015;35(3):700-709.

Miller AS et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Research, Minneapolis, v. 16, n. 3, p. 1215, Feb. 1988.

Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças

crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal em 2017. VIGITEL Brasil 2017. Brasília (DF); 2018. [Acesso em 07 dez 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2017_vigilancia_fatores_riscos.pdf

Ng M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.

Organização Mundial da Saúde (OMS). Controlling the Global Obesity Epidemic. [201-?]. Disponível em: <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/>

Organização Mundial da Saúde (OMS). Global Health Observatory. [201-?]. Disponível em: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/

Organização Mundial da Saúde (OMS). Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000. Geneva, World Health Organization.

PERINI JA De Lima et al. Ácidos graxos poli-insaturados n-3 e n-6: metabolismo em mamíferos e resposta imune. *Revista de Nutrição, Campinas*, v. 23, n. 6, p. 1075-1086, Dec. 2010.

Previdelli AN et al. Índice de Qualidade da Dieta Revisado para população brasileira. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 45, n. 4, p. 794-798, Aug. 2011.

Rode L et al. Increased Body Mass Index, Elevated C-reactive Protein, and Short Telomere Length. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Washington DC, v. 99, n. 9, p. E1671–E1675, Sep. 2014.

SHIVAPPA S. et al. Association between inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study. *Molecular Nutrition & Food Research*, Weinheim, v. 61, n. 6, Jun. 2017.

Tibuakuu M et al. (2017) The association between cigarette smoking and inflammation: The Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *PLOS ONE* 12(9): e0184914.

Ziegler MF. Epidemia de obesidade é resultado de alteração do padrão alimentar. Agência FAPESP, 2018. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/epidemia-de-obesidade-e-resultado-de-alteracao-do-padrao-alimentar/27508/>

ZITVOGEL L, PIETROCOLA F, KROEMER G. Nutrition, inflammation and cancer. *Nature Immunology*, London, v. 18, n. 8, p. 843-850, Jul. 2017.