

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em
Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



Rastreamento de polimorfismos em genes associados à obesidade em indivíduos da Baixada Fluminense

Tese de Doutorado

Raísa da Silva Martins

Rio de Janeiro

Novembro de 2019

BIOTRANS

Programa de Pós-Graduação em
Biomedicina Translacional

Mestrado e Doutorado



Rastreamento de polimorfismos em genes associados à obesidade em indivíduos da Baixada Fluminense

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional da Universidade do Grande Rio como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Biomedicina Translacional.

Raisa da Silva Martins

Orientador: Dr. Pedro Hernan Cabello

Rio de Janeiro

Novembro de 2019

COMISSÃO JULGADORA

TITULARES

1. Dr. Pedro Hernan Cabello
2. Dra. Ana Carolina Proença da Fonseca
3. Dra. Carmem Lucia Antão Paiva
4. Dra. Claudia Maria Pereira
5. Dr. Fernando Regla Vargas

SUPLENTE

1. Dra. Carina M. Silva Boghossian
2. Dra. Verônica Marques Zembrzusi

*Dedico esse trabalho ao maior amor da
minha vida, meu Arthur.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela sua infinita graça e misericórdia, sempre!

Aos meus pais, pelo carinho, pelo apoio, pelo entendimento que as etapas da vida nem sempre são fáceis, mas sempre necessárias. Por serem tão prestativos no que fosse preciso e por serem meu porto seguro. Por todo esforço dedicado anteriormente para que hoje eu pudesse estar aqui. Palavra alguma representa de forma tão sincera a grandiosidade do amor que sinto por vocês. Obrigada!

Ao meu marido Anderson Tinoco por toda a paciência, por toda palavra de conforto nos momentos mais difíceis, por todo incentivo, por me fazer acreditar em mim. Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos. Te amo muito!

Agradeço ao meu orientador Pedro Cabello por compartilhar todo seu grande conhecimento comigo, pelos anos de paciência e trabalho. Pelo papel não só de orientador, mas também de educador. Pela oportunidade de fazer parte do Laboratório de Genética (LabGen) e lá aprender muito e me aperfeiçoar a cada dia, de fazer grandes amigos e ter histórias para toda a vida.

Aos amigos do LabGen, todos que já passaram e que ainda permanecem lá nesses quatro anos. A Danielle Voigt, Vivianne Galante, Tamara Silva, Danielle Rodrigues, Ritielle Bastos, Carolyn Gomes, Isabelle Roziska, Karoline Medeiros pela amizade, parceria e auxílio nos experimentos e trabalho intelectual nesses anos de pós-graduação.

As médicas Katia Aquino Gomes e Carolina Aquino Gomes por terem viabilizado e projetado em conjunto conosco esse projeto, por serem tão proativas e tão apaixonadas nas suas profissões e pelos seus pacientes. Ainda agradeço aos pacientes da Unidade Básica de Saúde de Cabuçu pela disposição em participar e contribuir com esse projeto. Sem vocês isso não seria possível.

Ao Dr. Firmino e sua equipe do Laboratório de Lípidos da UERJ, por todo suporte com os exames bioquímicos dos pacientes e pela excelente cooperação e comprometimento com o projeto.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Biomedicina Translacional e a Universidade do Grande Rio por suas aulas empolgantes e interessantes, pelas oportunidades a mim dadas de crescimento e aperfeiçoamento profissional.

Aos professores pela disponibilidade de fazer parte da minha banca, obrigada.

Não posso deixar de agradecer as agências de fomento CNPq e Faperj que financiaram esse projeto e auxiliaram para que ele se tornasse realidade. Minha sincera gratidão.

*“Pesquise para conhecer o que ainda não conheço
e comunicar ou anunciar a novidade.”*

Paulo Freire

RESUMO

A obesidade é uma doença multifatorial que ocorre devido a uma disfunção crônica do balanço energético causando um desequilíbrio constante entre o consumo de alimento e o gasto de energia. Estima-se que atualmente existem, no mundo, 2,3 bilhões de pessoas com excesso de peso e ao redor de 600 milhões sejam obesas. O reconhecimento de uma base genética para a obesidade humana tem direcionado a identificação de genes que atuam em rotas que participam da homeostase energética, controle de massa corporal e deposição de gordura em humanos. Este trabalho visa o rastreamento de polimorfismos em genes candidatos ou associados à obesidade na população de Cabuçu, na Baixada Fluminense. O material biológico utilizado nesse projeto de pesquisa é constituído por amostras de sangue de 328 indivíduos. A metodologia utilizada compreende a extração do DNA genômico, genotipagem por meio de PCR em tempo real com sondas *TaqMan* de 15 polimorfismos presentes nos genes *FTO*, *MC4R*, *LEPR*, *LEP*, *UCP1*, *AGTR1* e *RENBP* e análise estatística dos resultados. Nosso estudo revelou importantes associações das variantes analisadas com a obesidade e seus parâmetros. Os indivíduos com genótipo homozigoto mutante GG do rs17817449, gene *FTO*, tiveram até 2 unidades a mais no IMC e um risco 4,2 vezes maior de obesidade. Essa mesma variante também foi associada à relação cintura-quadril, assim como o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*. O rs17817449, gene *FTO*, também foi associado com a circunferência de cintura e o polimorfismo rs1121980 do mesmo gene, foi associado com a circunferência de quadril. Obesos com os genótipos GG do polimorfismo rs8179183 e AA do rs1137101, variantes do gene *LEPR*, tiveram os maiores valores de IMC. Portadores do alelo de risco G do rs1137100 (*LEPR*) tem aumento de 15,9 unidades de colesterol total quando comparados a outros que não possuem esse alelo. Verificamos a associação dos polimorfismos rs6536991 e rs12502572, do gene *UCP1*, com as maiores medidas de relação cintura-quadril. O rs2269371, do gene *RENBP*, foi associado à pressão arterial diastólica em obesos com genótipo homozigoto mutante CC. O rs2269372, do mesmo gene, teve diversas associações significantes como circunferência de pescoço e glicose em eutróficos com o alelo G e RCQ, circunferência de pescoço e HDL baixo em obesos com o alelo A. O alelo C do polimorfismo rs5945377, também do gene *RENBP*, leva a um aumento de 4,7 cm na circunferência de quadril nos portadores desse alelo. Já portadores do alelo C da variante rs7883568, do gene *RENBP*, têm um aumento de 13,9 cm na circunferência de pescoço e de 6,4 mmHg na pressão arterial diastólica. Para os genes *LEP* e *MC4R* não foram encontrados resultados estatisticamente significantes. Os genes avaliados nesse estudo já foram associados à obesidade ou alguma comorbidade anteriormente e mesmo diante de diversos resultados, sempre mais estudos são necessários para compreender melhor os impactos dessas variantes na doença.

ABSTRACT

Obesity is a multifactorial disease that occurs due to a chronic energy imbalance between food consumption and energy expenditure. It is estimated that there are currently 2.3 billion overweight people in the world and about 600 million are obese. Recognition of a genetic basis for human obesity has led to the identification of genes that act on pathways that participate in energy homeostasis, body mass control and fat deposition in humans. This work aims to screen polymorphisms in genes candidate or associated with obesity in the population of Baixada Fluminense (Cabuçu). The biological material used in this research project consists of 328 individuals. The methodology includes the extraction of genomic DNA, genotyping by real time PCR with TaqMan probes of 15 polymorphisms present in the genes *FTO*, *MC4R*, *LEPR*, *LEP*, *UCP1*, *AGTR1* and *RENBP* and statistical analysis of the results. Our study revealed important associations of the variants analyzed with obesity and their parameters. Individuals with the mutant homozygous GG genotype of rs17817449, *FTO* gene, had up to 2 more units in BMI and a 4.2 times higher risk of obesity. This same variant was also associated with the waist-hip ratio, as well as the rs9939609 polymorphism. The rs17817449 was also associated with waist circumference and the rs1121980 polymorphism of the same gene was associated with hip circumference. Obese individuals with the GG genotype of rs8179183 polymorphism and AA of rs1137101, variants of the *LEPR* gene, had the highest BMI values. Carriers of the rs1137100 G risk allele have an increase of 15.9 units in total cholesterol when compared to others without this allele. We verified the association of the rs6536991 and rs12502572 polymorphisms of the *UCP1* gene with the highest waist-hip ratio measurements. The rs2269371, from the *RENBP* gene, has been associated with diastolic blood pressure in obese with CC mutant homozygous genotype. The rs2269372, from the same gene, had several significant associations such as neck circumference and glucose in eutrophic individuals with the G allele and WHR, neck circumference and low HDL in obese patients with the allele A. The C allele of the rs5945377 polymorphism, also from the *RENBP* gene, leads to an increase of 4.7 cm hip circumference in the carriers of this allele. Already carriers of the allele C variant rs7883568, from the *RENBP* gene, increases the neck circumference by 13.9 cm and diastolic blood pressure by 6.4 mmHg. The genes evaluated in this study have been previously associated with obesity or some comorbidity and even with several results, more studies are needed to better understand the impacts of these variants on the disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1: Prevalência de déficit de peso, sobrepeso e obesidade nos anos de 2002-2003, 2008-2009 e 2013 em ambos os sexos no Brasil.....	19
Gráfico 2: Prevalência de sobrepeso e obesidade nos anos de 2006-2006 em ambos os sexos no Brasil.....	20
Gráfico 3: Estado nutricional de escolares de 13 a 17 anos segundo o sexo.....	21
Gráfico 4: Distribuição genotípica do polimorfismo rs1121980 nos grupos eutrófico e obeso para circunferência de quadril.....	50
Gráfico 5: Distribuição genotípica do polimorfismo rs8179183 nos grupos eutrófico e obeso para IMC.....	59
Gráfico 6: Distribuição genotípica do polimorfismo rs1137101 nos grupos eutrófico e obeso para IMC.....	59
Gráfico 7: Distribuição genotípica do polimorfismo rs12502572 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.....	68
Gráfico 8: Distribuição genotípica do polimorfismo rs6536991 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.....	68
Gráfico 9: Distribuição genotípica do polimorfismo rs6536991 nos grupos eutrófico e obeso para HDL.....	69
Gráfico 10: Distribuição genotípica do polimorfismo rs5186 nos grupos eutrófico e obeso para circunferência de cintura.....	72
Gráfico 11: Distribuição genotípica do polimorfismo rs5186 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.....	72
Gráfico 12: Distribuição genotípica do polimorfismo rs2269371 nos grupos eutrófico e obeso para pressão arterial diastólica.....	80
Fig. 1: Prevalência da obesidade no ano de 2014 em ambos os sexos no mundo.....	22
Fig. 2: Mapa genético da obesidade.....	26
Fig. 3: Sistema de controle da fome e saciedade.....	29
Fig. 4: Efeitos da ativação do receptor β -adrenérgico.....	30
Fig. 5: Cascata de eventos do sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	32

LISTA DE TABELAS

Quadro 1: Genes estudados, seus polimorfismos com as sequências das sondas TaqMan®	41
Tabela 1: Parâmetros de referência para a classificação do IMC.....	36
Tabela 2: Parâmetros de referência para a classificação de síndrome metabólica.....	38
Tabela 3: Comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação ao sexo.	42
Tabela 4: Comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação aos grupos de eutróficos e obesos.....	44
Tabela 5: Comparação da distribuição das variáveis qualitativas em relação aos grupos de eutróficos e obesos.....	46
Tabela 6: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos analisados.....	47
Tabela 7: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1121980.....	49
Tabela 8: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs9939609.	51
Tabela 9: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs17817449.	52
Tabela 10: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos analisados.....	54
Tabela 11: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs8179183.	56
Tabela 12: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1137101.	57
Tabela 13: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1137100.....	58
Tabela 14: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs7799039.....	60
Tabela 15: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs7799039.	61
Tabela 16: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs17782313.....	62
Tabela 17: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs17782313.....	63
Tabela 18: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos rs6536991 e rs12502572.	64
Tabela 19: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs6536991.	66
Tabela 20: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs12502572.	67

Tabela 21: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs5186.....	69
Tabela 22: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs5186.	71
Tabela 23: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos rs2269371, rs5945377, rs7883568 e rs2269372.	74
Tabela 24: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs2269371.	76
Tabela 25: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs2269372.	77
Tabela 26: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs5945377.	78
Tabela 27: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs78833568.	79
Tabela 28: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente IMC....	82
Tabela 29: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de cintura.....	83
Tabela 30: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de quadril.....	84
Tabela 31: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente relação cintura-quadril.....	85
Tabela 32: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de pescoço.....	86
Tabela 33: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente PAD...	87
Tabela 34: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente colesterol total.....	88
Tabela 35: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente HDL...	89
Tabela 36: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente LDL....	90
Tabela 37: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente VLDL.	91
Tabela 38: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente triglicérido.....	92
Tabela 39: Regressão logística binária entre a variável amostra e o rs17817449 do gene <i>FTO</i>	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADRB1 - Receptor beta adrenérgico 1
AgRP - Proteína agouti-relacionados
AGTR1 - Receptor de angiotensina II do tipo
ANGI - Angiotensina I
ANGII - Angiotensina II
AT1R - Receptor de angiotensina II do tipo I
AT2R - Receptor de angiotensina II do tipo II
ATP - Adenosina trifosfato
cAMP - Monofosfato cíclico de adenosina
Cart - Transcritos relacionados à anfetamina e cocaína
CC - Circunferência de cintura
CNS - Conselho nacional de saúde
CP - Circunferência de pescoço
CQ - Circunferência de quadril
dbSNP ID - Número identificador de SNP
DNA - Ácido desoxirribonucleico
DNTPs - Desoxirribonucleotídeos Fosfatados
ECA - Enzima conversora de angiotensina
FAM - Fluoróforo
FTO - Associado à massa gorda e obesidade
GWAS - Estudo de associação ampla do genoma
HDL - Lipoproteína de alta densidade
IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC - Índice de massa corporal
Kg - Quilograma
LDL - Lipoproteína de baixa densidade
LEP - Leptina
LEPR - Receptor de leptina
m - Metro
m² - Metro quadrado
MC4R - Receptor de melanocortina

ng - Nanograma
NpY - Neuropeptídeo Y
OMS - Organização mundial de saúde
OR - Odds Ratio
PA - Pressão arterial
PAD - Pressão arterial diastólica
PAS - Pressão arterial sistólica
POMC - Pró-Opiomelanocortina
RCQ - Razão cintura-quadril
RENBP - Proteína de ligação à renina
RNA - Ácido ribonucleico
SNP - Polimorfismo de nucleotídeo único
SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido
UCP1 - Proteína desacopladora 1
uL - Microlitro
VIC - Fluoróforo
 α -MSH - Hormônio estimulante de alfa-melanócitos

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO	17
1.1. Caracterização e epidemiologia	17
1.2. O tecido adiposo	22
1.3. Avaliação antropométrica	23
1.4. Tipos de obesidade	24
1.5. Genética da obesidade	24
1.6. Gene <i>FTO</i> (Associado à massa gorda e obesidade)	27
1.7. Gene <i>MC4R</i> (Receptor de melanocortina)	27
1.8. Genes <i>LEP</i> (Leptina) e <i>LEPR</i> (Receptor de leptina)	28
1.9. Genes <i>UCP1</i> (Proteína desacopladora 1) e <i>ADRB1</i> (Receptor beta adrenérgico 1)	30
1.10. Genes <i>AGTR1</i> (Receptor de angiotensina II do tipo I) e <i>RENBP</i> (Proteína de ligação à renina)	31
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVO GERAL	34
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
5. MATERIAL E MÉTODOS	35
5.1. AMOSTRAS	35
5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	35
5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
5.4. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	36
5.4.1. Índice de Massa Corporal (IMC)	36
5.4.2. Circunferência da Cintura (CC), de Quadril (CQ), de pescoço (CP) e Razão Cintura/Quadril (RCQ)	36
5.4.3. Determinação da Pressão Arterial	37
5.4.4. Avaliação de fatores de Síndrome Metabólica e dislipidemia	37
5.5. TESTES BIOQUÍMICOS	38
5.5.1. Lipídeos (colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol)	38
5.5.2. Glicemia	38
5.6. AVALIAÇÃO GENÉTICO-MOLECULAR	38
5.6.1. Extração de DNA genômico	38
5.6.2. Análise dos polimorfismos genéticos	39

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
6. RESULTADOS	42
6.1. Análise descritiva	42
6.2. Análise genética	47
6.2.1. <i>Gene FTO</i>	47
6.2.2. <i>Gene LEPR</i>	53
6.2.3. <i>Gene LEP</i>	60
6.2.4. <i>Gene MC4R</i>	62
6.2.5. <i>Gene UCP1</i>	64
6.2.6. <i>Gene AGTR1</i>	69
6.2.7. <i>Gene RENBP</i>	73
6.3. Análise multivariada	81
7. DISCUSSÃO	94
8. CONCLUSÃO	102
REFERÊNCIAS	105

1. INTRODUÇÃO

1.1. Caracterização e epidemiologia

A obesidade resulta de um balanço energético positivo, onde a energia ingerida excede a energia que é utilizada. Nos últimos tempos vem sendo enfrentada como um grande problema de saúde pública, revelando-se um desafio mundial (Cummings *et al.*, 2003). É definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode comprometer a saúde (WHO, 2017).

A presença da doença contribui para o aumento de risco de muitas doenças crônicas, como hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, dislipidemia e outras comorbidades (Swinburn *et al.*, 2011). Registros históricos mostram que a obesidade é um problema ancestral que surgiu antes mesmo do desenvolvimento da agricultura e em todas as culturas. Com a elevação das classes sociais, melhora nas condições de vida, aumento do tempo ocioso e maior oferta e acesso aos alimentos houve um impacto na prevalência da obesidade mundialmente (Bray, 2014). Contudo, em tempos bem primitivos, considera-se que o acúmulo de gordura era vantajoso, pois o alimento era menos disponível e a atividade física era intensa (Xia & Grant, 2013). No entanto, não somente essas condições são suficientes para o desenvolvimento da doença, é evidente que há um importante componente genético subjacente ao risco de desenvolvimento do fenótipo obeso, como apontado em diversos estudos com famílias, irmãos gêmeos e irmão adotados (Stunkard *et al.*, 1986; Allison *et al.*, 1996; Rice *et al.*, 1999; Coady *et al.*, 2002). Notou-se também que a influência da genética na obesidade chega a variar de 40 a 70 % no IMC dos indivíduos (Shuldiner & Munir, 2003). Podemos então caracterizar a doença como um fenótipo que resulta da interação de fatores endógenos e exógenos.

Estudos estimaram um aumento de 41% da prevalência de sobrepeso/obesidade entre 1980 e 2013 no mundo (Ng *et al.*, 2014). De fato, somente nos últimos 40 anos a porcentagem de pessoas obesas mundialmente aumentou de forma considerável, mais do que triplicou para os homens e duplicou para as mulheres. Atualmente, são mais de 600 milhões de pessoas com obesidade no mundo. A estimativa global é que até 2025, 18% dos homens e 21% das mulheres estejam com obesidade e 15% dos homens e 12% das mulheres estejam com sobrepeso (NCD Risk Factor Collaboration *et al.*, 2016) e que em 2030 cerca de 58%,

ou seja, mais da metade da população será obesa ou estará com excesso de peso (Kelly *et al.*, 2008). Já a obesidade infantil afetou 43 milhões de crianças no ano de 2010, entre estas, 35 milhões são de países em desenvolvimento. A prevalência mundial da obesidade e sobrepeso na infância aumentaram de 4,2% em 1990 para 6,7% em 2010. A tendência indica um aumento para 9,1% ou 60 milhões de crianças em 2020 (De Onis *et al.*, 2010). Nos Estados Unidos, entre os anos de 2011 e 2013, a prevalência foi de 36% em adultos e 17% em jovens, sendo mais elevada em mulheres (38,3%) que em homens (34,3%). Essa diferença entre sexos não foi observada entre jovens (National Center for Health Statistics, 2015).

No Brasil, dados alarmantes foram publicados recentemente (Gráfico 1). Estes dados indicam que 56,9% da população, ou seja, 82 milhões de brasileiros estão em estado de sobrepeso ou obesidade (Índice de Massa Corporal - IMC igual ou acima de 25 Kg/m² e 30 Kg/m² respectivamente), sendo a prevalência maior em mulheres com 58,2% do que em homens com 55,6%. O estudo ainda mostra a prevalência de obesidade (IMC acima de 30 Kg/m²) em 16,8% dos homens e em 24,4% das mulheres. Do grupo com excesso de peso dividido por gênero, os homens obesos representam quase um terço do total e mulheres mais de um terço (IBGE, 2015).

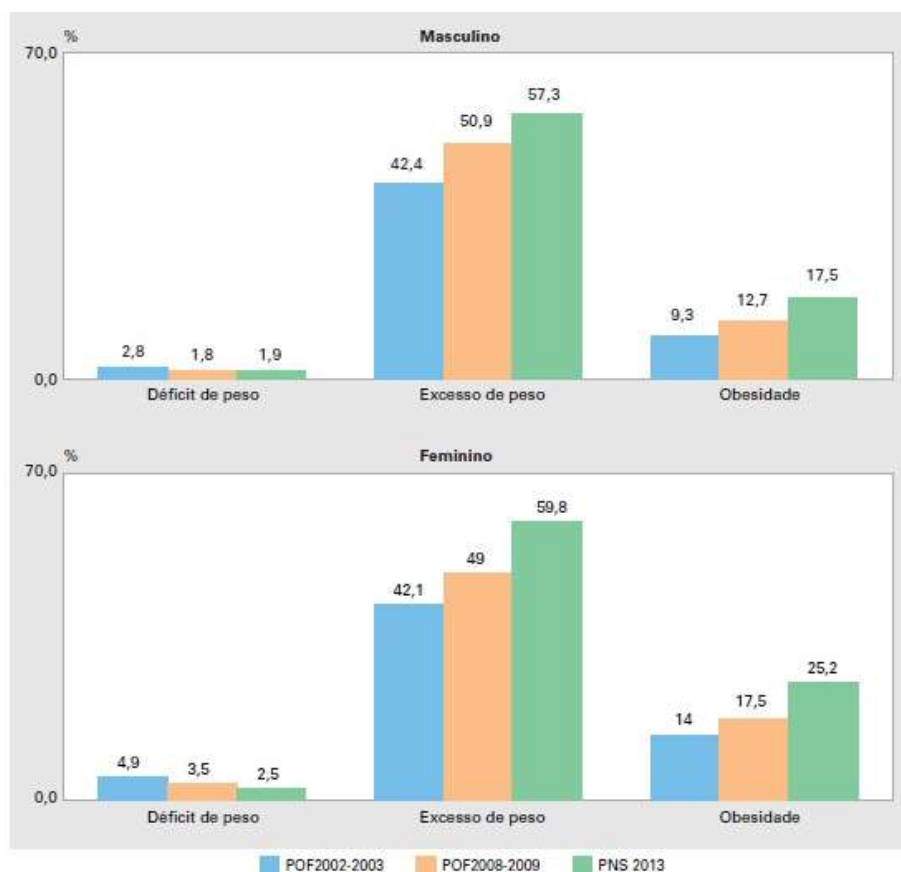


Gráfico 1: Prevalência de déficit de peso, sobrepeso e obesidade nos anos de 2002-2003, 2008-2009 e 2013 em ambos os sexos no Brasil.

FONTE: IBGE, 2015.

No ano de 2017, novos dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) realizada pelo Ministério da Saúde em todas as capitais do país foram publicados. Entre os meses de fevereiro e dezembro de 2016, 53.210 pessoas acima de 18 anos foram entrevistadas, os dados mostram um aumento de 11,8% em 2006 para 18,9% em 2016, sendo um aumento de 60% em dez anos (Gráfico 2). Em relação ao sobrepeso, houve um aumento de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016. No Rio de Janeiro a prevalência de indivíduos com excesso de peso é de 55,8% (Vigitel, 2016).

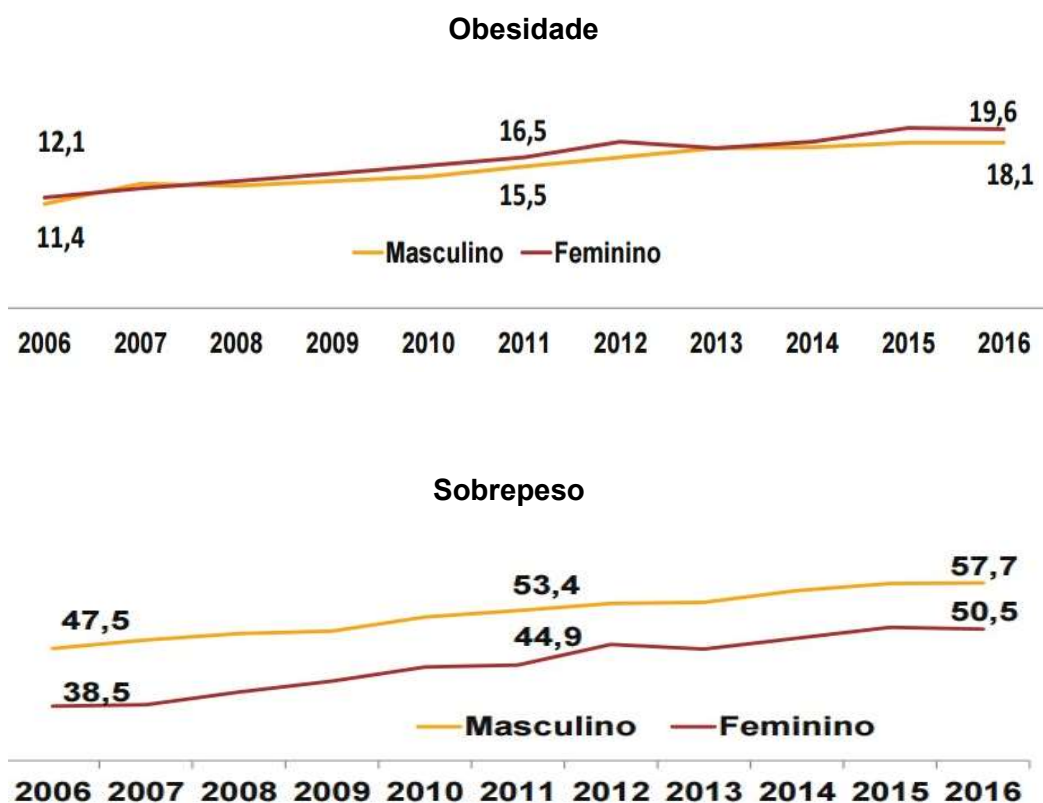
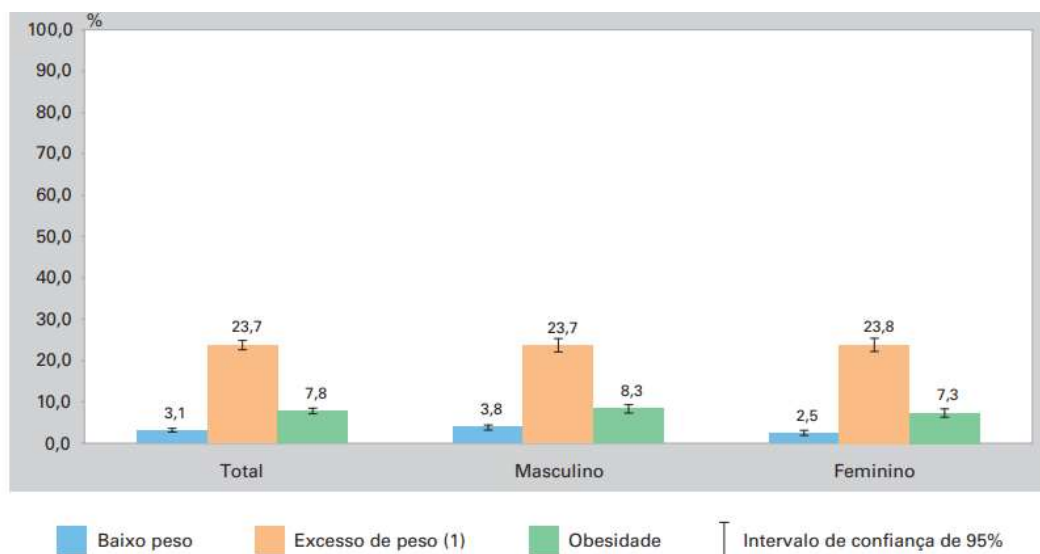


Gráfico 2: Prevalência de sobrepeso e obesidade nos anos de 2006-2016 em ambos os sexos no Brasil.

FONTE: Vigitel, 2016.

Ainda, a Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar – PeNSE apontou em sua última divulgação de resultados que entre escolares de 13 a 17 anos um total estimado de 3 milhões de adolescentes estão com excesso de peso. Na pesquisa, os obesos do sexo masculino representaram mais de um terço dos escolares com excesso de peso e em escolares do sexo feminino a fração de obesos representou um pouco menos de um terço (PeNSE, 2015; gráfico 3).



Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais, Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar 2015.

Nota: Dados referentes à Amostra 2.

(1) Referente a soma dos percentuais de sobrepeso e obesidade.

Gráfico 3: Estado nutricional de escolares de 13 a 17 anos segundo o sexo.

FONTE: PeNSE, 2015.

Além disso, o impacto econômico da doença no Brasil é elevado. As despesas médicas de doenças relacionadas ao excesso de peso somaram R\$ 488 milhões ao sistema de saúde público brasileiro no ano de 2011 (Ministério da Saúde, 2011). Estima-se que em 2050 esses gastos alcançarão 330 bilhões de dólares (Rtveladze et al., 2013)

Dados da Organização Mundial de Saúde mostram a prevalência de obesidade (IMC >30 kg/m²) no mundo em indivíduos com mais de 18 anos e de ambos os sexos (OMS, 2017). Podemos observar a presença da doença em diferentes países, o que corrobora a preocupação mundial dos órgãos de saúde pública, uma vez que a obesidade se tornou uma pandemia (Fig. 1).

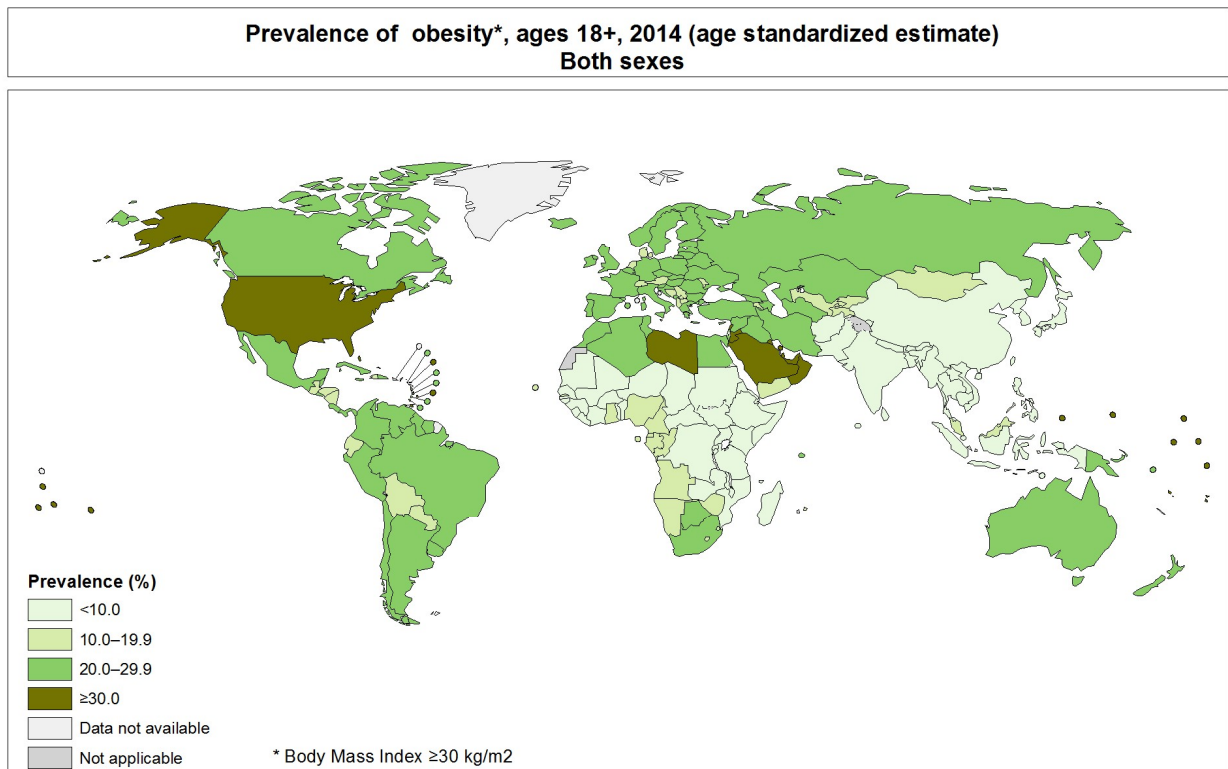


Fig. 1: Prevalência da obesidade no ano de 2014 em ambos os sexos no mundo.
FONTE: OMS, 2015.

1.2. O tecido adiposo

O tecido adiposo é um importante regulador dos níveis sistêmicos de energia que por muito tempo foi considerado apenas um depósito passivo da mesma. Sua função primária é a manutenção da temperatura corporal por meio da geração de calor. Com a descoberta que suas células possuem também uma função secretora, hoje é reconhecido como um órgão endócrino e parácrino ativo (Kershaw & Flier, 2004). Este órgão possui dois tipos distintos. O tecido adiposo branco encontra-se em depósitos subcutâneos e viscerais, caracteriza-se por ser unilocular, ou seja, armazena triacilgliceróis em forma de uma única e grande gota lipídica dentro da célula que serve como fonte de energia a longo prazo, além de secretar diversas adipocinas, como a leptina e a adiponectina (Trayhurn & Wood, 2004). Por sua vez, o tecido adiposo marrom é multilocular, armazena pequenas gotículas lipídicas em seu interior e é rico em mitocôndrias. Estas gotículas são utilizadas, principalmente, na termogênese para a produção de calor. Este tecido encontra-se na região axilar e

interescapular e em maior quantidade em recém-nascidos, mas também é encontrado em adultos (Trayhurn, 2007). Um terceiro tipo de tecido adiposo foi identificado mais recentemente, o tecido adiposo bege. Assim como o tecido adiposo marrom, o bege também é multilocular e participa da termogênese, porém possui um fenótipo flexível podendo armazenar ou dissipar energia dependendo das condições ambientais ou fisiológicas em que se encontra. Além disso, aparece em regiões diferentes, onde tradicionalmente o tecido adiposo marrom não reside (Wang & Seale, 2016).

O excesso de nutrientes e energia, com aumento considerável do tecido adiposo branco na obesidade, conduz a um estado inflamatório crônico orquestrado por mediadores inflamatórios que compromete a homeostase metabólica (Gregor & Hotamisligil, 2011).

1.3. Avaliação antropométrica

Para a avaliação da obesidade, a OMS preconiza a determinação do Índice de Massa Corporal (IMC), que consiste no peso em quilograma (Kg) dividido pelo quadrado da altura em metro (m). Adultos com um IMC entre 25 Kg/m² e 29,9 Kg/m² são considerados com sobrepeso, e aqueles com IMC maior ou igual a 30 Kg/m² são considerados obesos (WHO, 2017). Apesar de suas limitações, como a avaliação baseada apenas no peso corporal e não na distribuição da gordura corporal, o índice é uma medida acessível e não invasiva. Em alguns casos, a medida da adiposidade pode ser superestimada ou subestimada com o uso do IMC. No entanto, outras medidas podem e devem ser utilizadas em uma avaliação complementar ao o IMC, como a circunferência de pescoço (CP), a circunferência de quadril (CQ) e de cintura (CC), assim como a razão cintura-quadril (RCQ). As avaliações pela medida das circunferências são marcadores mais eficazes para a avaliação da gordura visceral e do risco cardiometabólico. A circunferência de pescoço também tem sido associada ao risco cardiometabólico sem ser influenciada por movimentos respiratórios ou distensão abdominal, sendo mais uma medida que pode ser combinada com o uso do IMC (da Silva *et al.*, 2014).

1.4. Tipos de obesidade

Com base nas características genéticas e fenotípicas podemos diferenciar algumas formas de obesidade. Podemos destacar a obesidade monogênica síndrômica, a obesidade monogênica não-síndrômica e a obesidade poligênica (a forma mais comum) (Cummings & Schwartz, 2003).

Os tipos de obesidade monogênica estão associados com a alteração em um único gene e são raras. Entre essas, duas formas podem ser encontradas: a síndrômica e a não síndrômica. A maioria pode ser caracterizada por um início precoce e fenótipos extremos (Farooqi & O'Rahilly, 2005).

Na obesidade monogênica não síndrômica a maioria dos genes envolvidos codificam proteínas que participam de uma via central presente no hipotálamo, a via de sinalização leptina-melanocortina, afetando a regulação do consumo de comida e gasto de energia (Farooqi & O'Rahilly, 2008). As formas síndrômicas ocorrem num distinto conjunto de fenótipos clínicos associados, como déficit mental ou desenvolvimento anormal de um órgão específico. Mais de 30 desordens mendelianas resultam em obesidade, como Prader-Willi, Bardet-Biedl, Altrön e Cohen (Albuquerque *et al.*, 2015).

A forma mais comum de obesidade é a que resulta da interação de diversos *loci* gênicos, sendo os mecanismos moleculares envolvidos complexos. Em teoria, sua base genética implica num específico conjunto de variantes relevantes para obesidade, ou seja, que conferem certa predisposição e que variam entre as pessoas. Em contraste com a monogênica, nesta forma conhecida como poligênica, cada polimorfismo confere suscetibilidade e requer a presença adicional de outras variantes mais um ambiente obesogênico para determinar um fenótipo obeso. Sendo dessa forma reconhecida como um tipo de obesidade multifatorial, onde a reunião de diversos fatores contribui para o surgimento da doença (Albuquerque *et al.*, 2015; Walley *et al.*, 2009).

1.5. Genética da obesidade

A patogênese da obesidade comum é complexa, pois resulta de um conjunto de fatores, entre eles a genética. As pesquisas genéticas para o estudo de doenças empregam diferentes abordagens para a escolha de genes ou polimorfismos

candidatos à análise. Pode ser do tipo não direcionada, onde a via biológica implicada é inferente e não necessariamente conhecida, como nos casos de estudos de ligação ou de ampla varredura genômica. Por outra forma, pode ser do tipo direcionada pelo conhecimento biológico prévio, utilizado para selecionar genes de suscetibilidade à doença (Yang *et al.*, 2007). Ambas abordagens oferecem prós e contras, no caso da não direcionada a livre escolha do gene independente da via biológica implicada pode ser interessante, entretanto necessita-se de um elevado número de SNPs (Polimorfismo de nucleotídeo único) a serem analisados. O que torna elevado o custo do projeto. Já uma abordagem direcionada, utilizando SNPs que atuam em produtos de vias específicas, não necessariamente terá um custo elevado, mas requer o conhecimento prévio das mesmas (Carlson *et al.*, 2004; Cowley, 2006).

No caso da obesidade, genes candidatos são selecionados a partir do seu envolvimento em vias da homeostase energética e termogênese, adipogênese, sinalização hormonal ou na prévia implicação de mutações na obesidade monogênica (Loktionov, 2003; Marcel den Hoed & Ruth J. F. Loos. 2014).

Na última atualização do mapa da obesidade, mais de 120 genes foram associados com a obesidade (Rankinen *et al.*, 2005) (Fig. 2). Em estudo recente, Jagannadham e colaboradores no ano de 2016, desenvolveram uma rede de interações moleculares utilizando mais de 90.000 trabalhos publicados. Esta rede é composta por diferentes moléculas entre elas 510 proteínas, 115 genes e 26 RNAs. Porém, esse resultado mostra os genes que interagem em conjunto nessa rede de diferentes moléculas. No entanto, no total foram verificados, a partir dos trabalhos avaliados, a associação de 473 genes com a obesidade.

Os estudos de associação ampla do genoma (GWAS – *Genome-Wide Association Studies*) têm auxiliado no rápido aumento no número de variantes e genes descobertos. No catálogo online de GWAS (GWAS *Catalog*) é possível localizar os estudos de diferentes traços de interesse. Na busca no banco de dados encontramos 168 SNPs associados ao IMC, 43 SNPs associados à obesidade e 51 SNPs associados à razão cintura-quadril (GWAS Catalog, 2017).

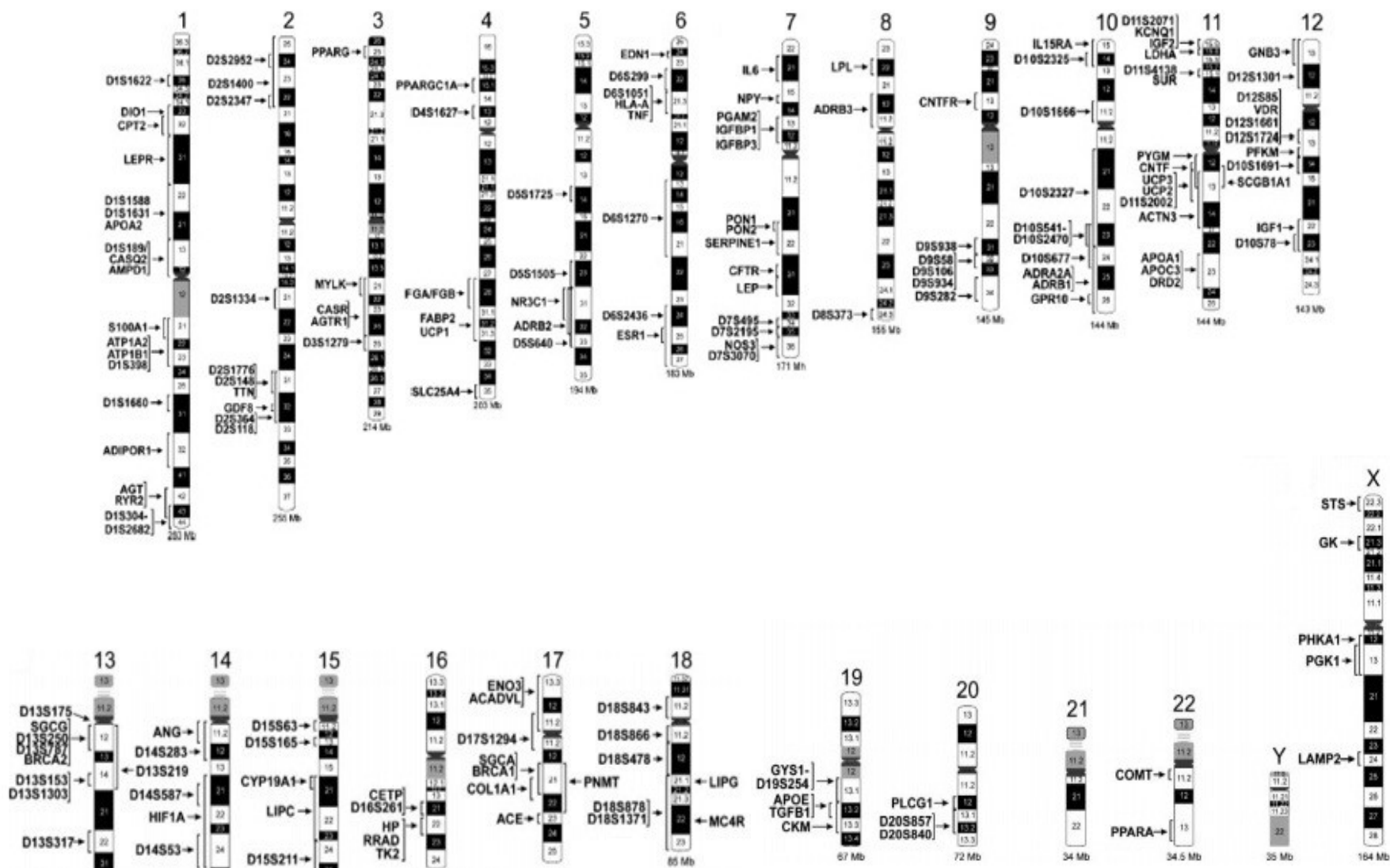


Fig. 2: Mapa genético da obesidade.
 FONTE: Rankinen *et al.*, 2005.

Neste estudo foram selecionados polimorfismos em genes candidatos relevantes para o desenvolvimento da obesidade, com base nas frequências populacionais, via biológica envolvida e ausência de dados analisados na nossa população de estudo.

1.6. Gene *FTO* (Associado à massa gorda e obesidade)

O gene *FTO* foi originalmente identificado como *fused toes* (FT), após ser clonado em camundongos (Peters *et al.*, 2002). O gene codifica a enzima 2-oxoglutarato ácido nucleico dependente e tem por mecanismo proposto a desmetilação do DNA e RNA, sabe-se que é altamente expresso no cérebro, cerebelo e em núcleos hipotalâmicos que governam o balanço energético (Church *et al.*, 2010; Frayling *et al.*, 2007; Gerken *et al.*, 2007. Já foi observada elevada presença do seu RNA mensageiro no tecido adiposo subcutâneo (Zabena *et al.*, 2009). Após ter sido associado ao acúmulo da gordura corporal, passou a ser denominado FTO (*Fat mass and obesity associated*) (Frayling *et al.*, 2007; Scuteri *et al.*, 2007).

Os SNPs do gene *FTO* têm sido associados a vários traços relacionados à obesidade, como o IMC (Scuteri *et al.*, 2007, Peeters *et al.*, 2008, Andreasen, 2008), os níveis de leptina (Andreasen, 2008), a gordura subcutânea (Frayling *et al.*, 2007, Peeters, 2008), a massa gorda (Frayling *et al.*, 2007, Peeters, 2008, Andreasen, 2008), a circunferência do quadril (Scuteri *et al.*, 2007) e a circunferência da cintura (Andreasen *et al.*, 2008).

O gene localiza-se no braço longo do cromossomo 16 no locus 12.2, consistindo em nove exons e se estende por mais de 400 kb. Grande parte dos polimorfismos já identificados encontram-se no primeiro e maior íntron do gene. O polimorfismo rs9939609 é o que tem a mais forte associação conhecida com aumento do IMC. Indivíduos homozigotos para o alelo A possuem quase duas vezes mais risco de terem obesidade ou excesso de peso (Frayling *et al.*, 2007).

1.7. Gene *MC4R* (Receptor de melanocortina)

O gene *MC4R* codifica um receptor de membrana pertencente à família de receptores de melanocortina (Hinney *et al.*, 2010). Tal receptor interage com hormônios adrenocorticotrópicos e tem sua comunicação mediada por proteínas G. O

gene é pequeno, possuindo um único éxon e está localizado em 18q21.3, codificando uma proteína transmembranar com 332 aminoácidos e que é crítica na regulação do equilíbrio energético (Gantz *et al.*, 1993). É expressa principalmente no sistema nervoso central, incluindo o hipotálamo. Em indivíduos com obesidade monogênica, a deficiência na atividade gênica representa a causa mais comum do fenótipo obeso (Vaisse *et al.*, 1998; Loos *et al.*, 2008).

Dos SNPs estudados, o polimorfismo rs17782313, que se encontra a 150–188 kb à jusante do gene *MC4R*, já teve em diversos estudos o alelo C associado ao aumento da ingestão alimentar (Stutzmann *et al.*, 2009), ao IMC e obesidade mórbida (Loos *et al.*, 2008) e à circunferência de cintura (Chambers *et al.*, 2008).

1.8. Genes *LEP* (Leptina) e *LEPR* (Receptor de leptina)

O gene da leptina encontra-se em 7q31.2 e codifica um hormônio, que recebe o mesmo nome, secretado pelos adipócitos do tecido adiposo branco (Montague *et al.*, 1997). Entretanto, o gene que codifica seu receptor localiza-se no cromossomo 1, locus p31.3 e é expresso na superfície de neurônios no núcleo arqueado do hipotálamo (Farooqi *et al.*, 2007).

Estes genes codificam participantes essenciais da via de sinalização que ocorre no hipotálamo – importante centro integrador dos sinais periféricos e que comanda a ingestão alimentar e o gasto energético. Tal via é ativada quando a leptina é secretada pelo tecido adiposo informando o estoque de gordura corporal, quando esse estoque está aumentado a leptina é liberada. Após a sua secreção, a mesma se liga ao seu receptor presente no hipotálamo inibindo o grupo de neurônios AgRP/Npy (proteína agouti-relacionados e neuropeptídeo Y – neurônios orexígenos), que são neuropeptídeos que estimulam a ingestão de alimentos e diminuem o gasto de energia. E então estimulam o conjunto de neuropeptídeos POMC/Cart (Pró-Opiomelanocortina e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína – neurônios anorexígenos) que inibem a ingestão de alimentos e aumentam o gasto de energia. O conjunto POMC/Cart atua sintetizando o hormônio α -MSH (Hormônio estimulante de alfa-melanócitos) que atua em receptores de melanocortina (*MC4R*) induzindo perda de apetite (Fig. 3). Todo esse conjunto atua como um sistema de controle de inibição e

ingestão alimentar, realizando a regulação do balanço energético (Barsh & Schwartz, 2002; Damiani & Damiani, 2011; Albuquerque *et al.*, 2015).

Algumas variantes nos genes envolvidos na homeostase energética, como *POMC*, *MC4R*, *LEP* e *LEPR*, estão associadas ao desenvolvimento de obesidade mórbida precoce (Yang *et al.*, 2007).

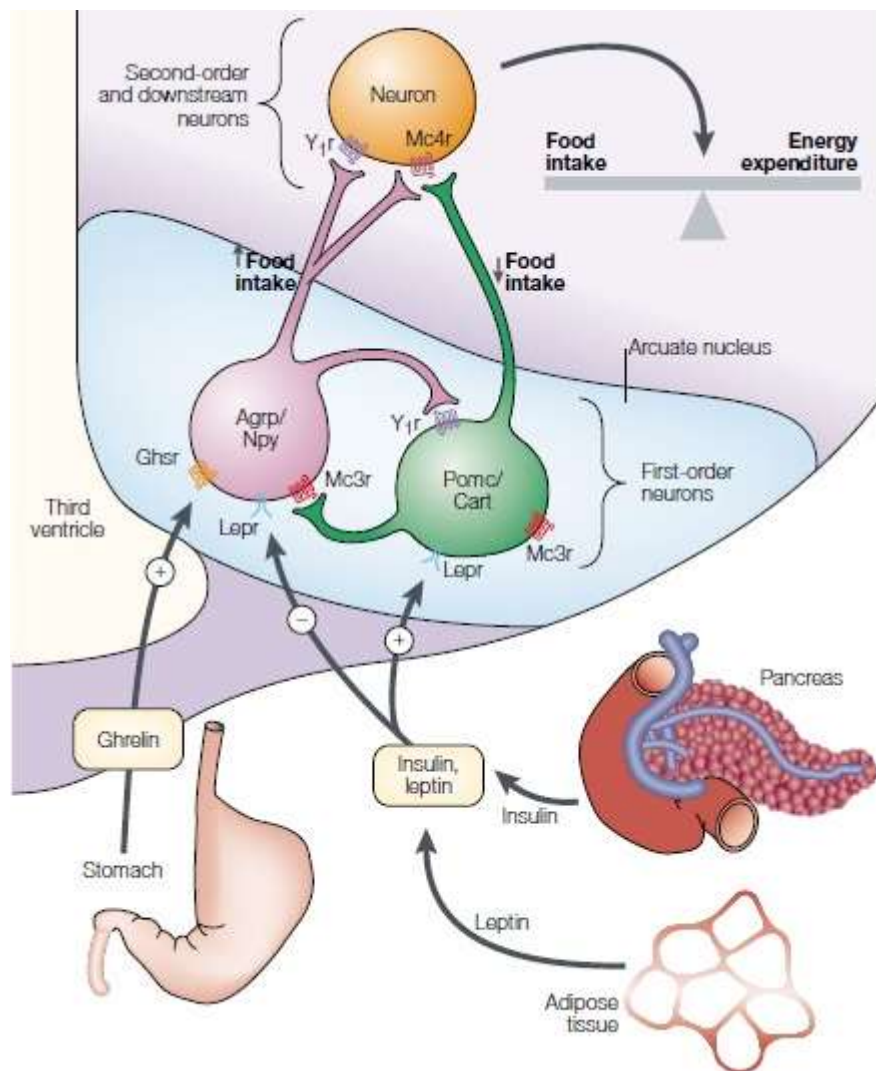


Fig. 3: Sistema de controle da fome e saciedade.
FONTE: Barsh & Schwartz, 2002.

1.9. Genes *UCP1* (Proteína desacopladora 1)

A proteína desacopladora 1 (UCP1) pertence a uma família de proteínas carreadoras de ânions que se localizam na membrana mitocondrial interna. Essas proteínas são similares estruturalmente, porém sua diferença está no local de expressão. A UCP1 está presente principalmente nos adipócitos marrons e beges (Brondani et al., 2012). A mesma é codificada pelo gene *UCP1* que cobre uma região de 9kb no cromossomo 4q28-q31, contendo 6 éxons e 5 íntrons (Dalgaard & Pedersen, 2001). Sua função é a geração de calor por meio do escape de prótons, que ocorre quando esses não são totalmente aproveitados no processo de respiração celular para a geração de ATP, o que também previne uma possível pausa no processo pela quantidade excessiva de ATP no meio. Esse processo mediado pela UCP1, denominado termogênese, corresponde de 20% a 50% do gasto energético e pode ser induzido pela exposição ao frio ou devido à dieta. A expressão do gene *UCP1* é elevada pela estimulação pelo frio, adrenérgica, hormônios da tiróide e cAMP (Brondani *et al.*, 2012). Os receptores beta-adrenérgicos são abundantemente expressos no adipócito marrom. Sua estimulação por meio de catecolaminas rapidamente eleva a expressão de UCP1 e ativa a lipólise (Figura 4) (Lowell & Spiegelman, 2000).

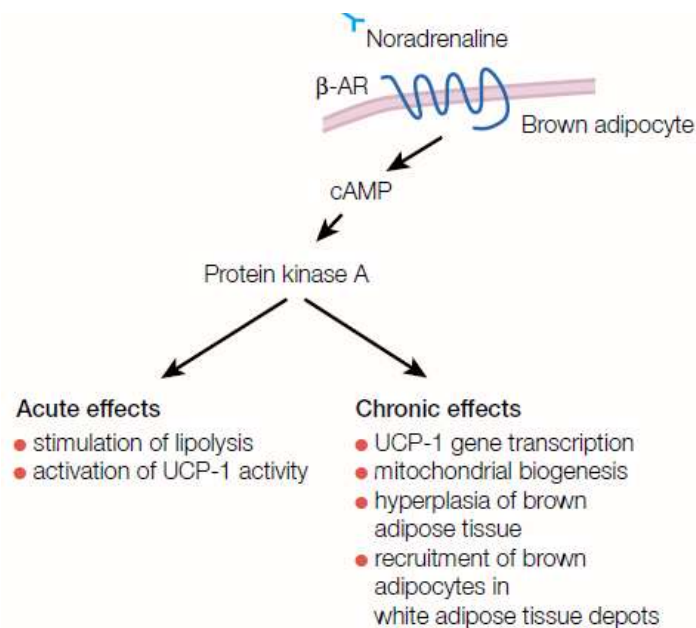


Fig. 4: Efeitos da ativação do receptor β-adrenérgico.
 FONTE: Lowell, Bradford & Spiegelman, 2000.

1.10. Genes *AGTR1* (Receptor de angiotensina II do tipo I) e *RENBP* (Proteína de ligação à renina)

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é um sistema hormonal que pode atuar em diferentes tecidos de forma autócrina ou parácrina. Este sistema é uma cascata enzimática que inicia com a clivagem do angiotensinogênio pela protease renina liberada pelas células justaglomerulares dos rins, resultando no decapeptídeo angiotensina I (ANGI). A ANGI é convertida, por meio da enzima conversora de angiotensina (ECA), em um octapeptídeo denominado angiotensina II (ANGII). Este último é então um participante principal do sistema, aumenta a secreção de aldosterona, possui ação vasoconstritora e é um regulador central da pressão arterial, homeostase hídrica e da glicose e do crescimento vascular (Favre *et al.*, 2015). A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2) degrada a ANGI em ANG1-7 e essa exerce a função vasodilatadora, antiproliferativa e apoptótica (Rahimi *et al.*, 2014). O SRAA também possui um importante papel na fisiopatologia da síndrome metabólica, através do aumento do estresse oxidativo e do estado inflamatório observado na obesidade que favorece a resistência à insulina (Varman *et al.*, 2012). A atuação da ANGI se dá por meio da sua ligação aos receptores específicos, como o receptor de angiotensina II do tipo I (AT1R) e o receptor de angiotensina II do tipo II (AT2R). O AT1R medeia os principais efeitos de ANG II e estimula a secreção de aldosterona pelas glândulas supra-renais. Contudo, os efeitos de AT2R são menos conhecidos (Schmitz *et al.*, 2000). O AT1R é codificado pelo gene *AGTR1* presente no cromossomo 3q21-q25 (Gemmill & Drabkin, 1991).

A proteína de ligação à renina (RENBP) regula a atividade da renina no rim. A RENBP liga-se especificamente à renina e sua ligação inibe fortemente a clivagem de angiotensinogênio em ANG I, sendo considerada um inibidor de renina (Figura 5). É codificada pelo gene *RENBP* que se encontra no cromossomo X, locus q28 (Van den Ouweland *et al.*, 1994).

Muitos dos componentes que atuam no SRAA tem tido seus polimorfismos associados com indivíduos com síndrome metabólica (Herrera *et al.*, 2016) dislipidemia (Procopciuc *et al.*, 2010), hipertensão (Konopka *et al.*, 2011; Procopciuc *et al.*, 2010) e IMC (Mehri *et al.*, 2012; Procopciuc *et al.*, 2010).

Em resumo, existe uma gama de fatores que levam ao desenvolvimento da obesidade. No entanto, a predisposição à doença possui uma variabilidade que ainda

não foi totalmente esclarecida. A investigação de polimorfismos em genes candidatos, a partir de vias biológicas já conhecidas, continua sendo necessária, em especial em regiões onde ainda não há estudos e há limitação de recursos. A busca por variantes genéticas correlacionadas com a obesidade nos auxilia a expandir nossa compreensão acerca dos processos biológicos subjacentes à doença.

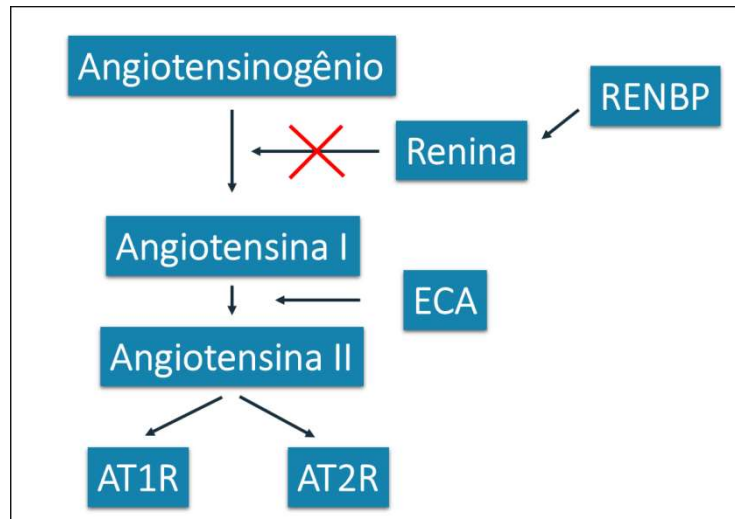


Fig. 5: Cascata de eventos do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

2. JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença complexa, determinada por fatores genéticos e ambientais, constituindo um sério problema de saúde pública. Diversos estudos já demonstraram a participação da genética na incidência da obesidade. Apesar do número relativamente alto de trabalhos realizados, o papel de variantes genéticas no desenvolvimento da obesidade necessita de melhores esclarecimentos.

Os estudos realizados com o objetivo de estabelecer possíveis associações entre variantes de genes candidatos da obesidade com os respectivos fenótipos relacionados demonstram frequentemente resultados contraditórios ao analisarem tais relações em amostras de populações caracterizadas, geralmente, por sua homogeneidade genética, tais como caucasianos, asiáticos ou negros.

No Brasil ocorreu importante miscigenação entre numerosos grupos étnicos que contribuíram para a formação inicial dessa população, como europeus (principalmente portugueses), escravos africanos e os nativos ameríndios, mas a complexidade foi aumentada posteriormente pela introdução de outros grupos como os judeus, árabes, coreanos, chineses, latinoamericanos e outros imigrantes, o que aumenta muito sua heterogeneidade e complexidade étnica.

Este trabalho visa contribuir para o entendimento das interações entre diferentes genes e sua possível relação com a obesidade e fenótipos relacionados.

3. OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi investigar polimorfismos em genes candidatos ou associados à obesidade na população da Baixada Fluminense, possibilitando a definição de um perfil genômico que possa caracterizar a existência ou não de uma predisposição genética, permitindo então a aplicação clínica de tratamentos personalizados.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.1. Identificar os indivíduos por meio dos diferentes parâmetros antropométricos, pressóricos e bioquímicos.
- 4.2. Classificar os indivíduos nos grupos eutrófico, sobrepeso e obeso conforme os parâmetros identificados.
- 4.3. Rastrear os diversos polimorfismos dos genes: *FTO*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *UCP1*, *AGTR1* e *RENBP*.
- 4.4. Caracterizar as frequências gênicas e genotípicas dos diversos loci selecionados.
- 4.5. Testar se as amostras dos diferentes grupos se encontram em equilíbrio de Hardy-Weinberg.
- 4.6. Correlacionar medidas antropométricas, pressóricas e bioquímicas com as variantes gênicas estudadas entre os grupos de obesos e eutróficos.

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. AMOSTRAS

O material biológico utilizado nesse projeto de pesquisa é constituído por amostras de 328 indivíduos - 96 eutróficos, 104 sobrepesos e 128 obesos. Estes eram atendidos na Unidade Básica de Saúde do município de Nova Iguaçu, no estado do Rio de Janeiro. O fluxo de recebimento do material biológico foi contínuo. Todas as amostras receberam um código para assegurar o sigilo de identidade dos participantes. Essas amostras foram classificadas conforme o IMC.

Os participantes foram avaliados clinicamente e em relação às medidas antropométricas. Também foram encaminhados para avaliação laboratorial com coleta de sangue para a verificação de glicemia e lipidograma, desde que realizassem jejum de 12 horas e comparecessem à Unidade de Saúde às 7h30min. Cerca de 5 ml do sangue coletado foi destinado à análise genética. Após o processamento, o DNA, o soro e o plasma foram armazenados a -20°C ou -80°C, conforme o apropriado.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIGRANRIO sob parecer nº. 64908114.4.0000.5283. Toda a pesquisa científica seguiu estritamente as recomendações exigidas pela Resolução CNS nº 466/2012.

5.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Somente foram incluídos no estudo os indivíduos que desejaram participar voluntariamente do projeto e que estavam fora dos critérios de exclusão. Todos foram esclarecidos sobre o estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, levando consigo uma cópia. Todos foram submetidos à avaliação clínica e antropométrica na Unidade básica de Saúde que incluíram medição da pressão arterial, peso, altura, circunferência de cintura, de quadril e pescoço.

5.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos da amostra os participantes que não desejaram participar ou pediram para serem retirados do estudo, indivíduos com hipertensão arterial severa, diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1), hipotireoidismo ou hipertireoidismo não adequadamente controlados.

5.4. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

5.4.1. Índice de Massa Corporal (IMC)

O índice de massa corporal foi mensurado por meio da divisão do peso (Kg) pela estatura (m) elevada ao quadrado (m^2). Os pacientes deveriam estar em jejum, com roupas leves e sem sapatos. Com o auxílio de uma balança antropométrica (Filizola) o peso foi observado. A estatura foi aferida através de um estadiômetro. A classificação seguida foi a preconizada pela OMS (Tabela 1).

Tabela 1: Parâmetros de referência para a classificação do IMC

IMC (kg/m^2)	Classificação	Obesidade grau /classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
$\geq 40,0$	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: adaptado World Health Organization, 2017

5.4.2. Circunferência da Cintura (CC), de Quadril (CQ), de pescoço (CP) e Razão Cintura/Quadril (RCQ)

As circunferências da cintura (CC), do quadril (CQ) e do pescoço foram mensuradas utilizando uma fita métrica metálica flexível, graduada em centímetros, com o paciente em pé. A CC foi determinada no ponto médio entre a crista ilíaca e o último arco costal. A CQ foi medida na maior circunferência posterior das nádegas. A circunferência do pescoço foi medida no ponto médio da altura do pescoço. A razão

cintura/quadril foi obtida a partir da divisão da CC pela CQ; de forma indireta, foi avaliado o tipo de distribuição de tecido adiposo.

5.4.3. Determinação da Pressão Arterial

A pressão arterial (PA) foi aferida pelo método oscilométrico com aparelho OMROM, com manguito de tamanho apropriado, no membro superior não dominante com o paciente sentado. Após 5 minutos de repouso, foram consideradas três medidas sequenciais de PA com intervalos de 3 minutos, que não se diferenciasssem mais do que 10 mmHg nos valores de PA sistólica (PAS) e 5 mmHg nos valores de PA diastólica (PAD). A média da PA foi obtida a partir da média aritmética dos valores de PAS e PAD dessas três medidas. A pressão arterial média foi obtida pelo cálculo do dobro da média da PAD, somado à média da PAS, sendo esse resultado dividido por três. A pressão arterial considerada ideal, pela Associação Brasileira de Hipertensão, é igual a 120mmHg sistólica e 80 mmHg diastólica; se considera normal até 130 mmHg de pressão sistólica. A hipertensão é estabelecida pela elevação sustentável dos níveis pressóricos maiores ou iguais a 140/90 mmHg. Essa é classificada em estágio 1 (PAS- 140 a 159 mmHg ou PAD- 90 a 99 mmHg); estágio 2 (PAS- 160 a 179 mmHg ou PAD- 100a 109 mmHg); estágio 3 (PAS $\geq$ 180 mmHg e PAD $\geq$ 110 mmHg), estabelecidos conforme VII Diretriz Brasileira de Hipertensão arterial de 2016.

5.4.4. Avaliação de fatores de Síndrome Metabólica e dislipidemia

Os indivíduos também foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos por Alberti e colaboradores em 2009 e a diretriz brasileira de dislipidemia e prevenção à aterosclerose de 2013 em algumas categorias, como: obesidade abdominal, elevação de glicose, elevação de colesterol total, redução de HDL, elevação de HDL, elevação de VLDL e elevação de triglicerídeos. Os parâmetros utilizados encontram-se nas tabelas 1 e 2.

Tabela 2: Parâmetros de referência para a classificação de síndrome metabólica

Medida	Ponto de corte categórico
Circunferência de cintura	≥90 cm (Homens); ≥80 cm (Mulheres)
HDL	<40mg/dl (Homens); <50mg/dl (Mulheres)
Glicemia de jejum	≥100 mg/dl
Triglicerídeos	≥150 mg/dl
Colesterol total	>240 mg/dl
LDL	>160 mg/dl

Fonte: adaptado de Alberti *et al.*, 2009 e Faludi *et al.*, 2017.

5.5. TESTES BIOQUÍMICOS

Todos os testes bioquímicos foram realizados em colaboração com o Laboratório de Lípidos (LabLip) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

5.5.1. Lipídeos (colesterol total, triglicerídeos, HDL-colesterol)

As concentrações séricas de colesterol total, HDL-colesterol e triglicerídeos foram determinadas pelo método enzimático-colorimétrico. O LDL-colesterol foi estimado utilizando a fórmula de Friedwald quando os valores dos triglicerídeos séricos foram inferiores a 400 mg/dl.

5.5.2. Glicemia

As concentrações plasmáticas de glicose foram determinadas pelo método enzimático-hexoquinase.

5.6. AVALIAÇÃO GENÉTICO-MOLECULAR

5.6.1. Extração de DNA genômico

O DNA genômico foi extraído com auxílio de um kit para isolamento de DNA genômico (Flexigene DNA Kit da Qiagen (Valencia, CA, USA)) a partir de leucócitos de sangue periférico, seguindo as recomendações e protocolo da empresa fabricante. Após o procedimento foram atribuídos códigos específicos ao DNA e o mesmo foi

estocado à -20°C no Laboratório de Genética Humana. A técnica utiliza a extração por colunas com fragmentos de sílica, com sucessivas lavagens para que o material extraído tenha uma alta pureza.

5.6.2. Análise dos polimorfismos genéticos

A determinação dos polimorfismos genéticos foi realizada a partir da técnica de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) em Tempo Real utilizando sondas TaqMan (ThermoFisher, Foster City, CA, USA) específicas para cada polimorfismo (Tabela 2). A reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real tem o mesmo princípio da técnica convencional elaborada por Kary Mullis em 1983, ou seja, a amplificação de um segmento específico de DNA *in vitro*. A técnica de PCR convencional consiste na replicação rápida *in vitro* do DNA, o que permite em poucas horas amplificar uma grande quantidade de um fragmento de DNA. A técnica inicia-se com o preparo de um mix contendo dois oligonucleotídeos iniciadores específicos (chamados *primers*) que flanqueiam a região a ser analisada, quatro tipos de desoxirribonucleosídeos trifosfatos (dNTPs: dATP, dCTP, dGTP e dTTP), tampão e DNA polimerase termoestável. Após o preparo, o mix é distribuído em microtubos e adicionado o DNA alvo a ser amplificado. No termociclador o DNA é inicialmente desnaturado, então os *primers* se ligam à sequência complementar a ser analisada. Junto com os dNTPs a DNA polimerase inicia a síntese de uma nova fita. Esse ciclo se repete em média por 30 vezes ou mais, gerando assim muitas cópias da sequência desejada (Koch & Andrade, 2008). Diferentemente da PCR convencional, onde uma técnica pós-PCR (eletroforese) é necessária para a visualização do produto específico, a PCR em tempo real utiliza fluoróforos, moléculas que absorvem energia em um determinado comprimento de onda e emitem num comprimento maior quando excitadas, para auxiliar na visualização em tempo real da geração dos fragmentos desejados, eliminando assim a necessidade da etapa pós-PCR.

Quadro 1: Genes estudados, seus polimorfismos com as sequências das sondas TaqMan®

Genes	dbSNP ID	Sequência da sonda [VIC/FAM]
<i>MC4R</i>	rs17782313	GTTTAAAGCAGGAGAGATTGTATCC[C/T]GATGGAAATGACAAGAAAAGCTTCA
<i>FTO</i>	rs9939609	GGTTCCTTGCGACTGCTGTGAATTT[A/T]GTGATGCACTTGGATAGTCTCTGTT
	rs1121980	TCCTAGTCACGTGTCTTGGTACTAT[A/G]TGAGATTTTCAATCCACCTGCCTAC
	rs17817449	GTGTTTCAGCTTGGCACACAGAAAC[G/T]GTTTTAATTTAACAGTCCAGCTCCT
<i>LEPR</i>	rs1805094	TAATTAATGGAGATACTATGAAAAA[C/G]GAGAAAAATGTCACCTTTACTTTGGA
	rs1137100	TTATGTGCAGACAACATTGAAGGAA[A/G]GACATTTGTTTCAACAGTAAATTCT
	rs1137101	ATCACATCTGGTGGAGTAATTTTCC[A/G]GTCACCTCTAATGTCAGTTCAGCCC
<i>UCP1</i>	rs6536991	ATCCTTCACTCCCAAAACATGTCTTT[C/T]TCTTCACTGACATGAACCTTTTCAA
	rs12502572	TGTGTTGATCATGTACTAAATGTGC[A/G]TCAACTCAGAGTAAGGCTAGAAAAC
<i>LEP</i>	rs7799039	TTGTTTTGTTTTGCGACAGGGTTGC[A/G]CTGATCCTCCCGCCTCAGTCTCCCT
<i>AGTR1</i>	rs5186	TGCAGCACTTCACTACCAAATGAGC[A/C]TTAGCTACTTTTTCAGAATTGAAGGA
<i>RENBP</i>	rs2269371	GTGGAAGGGCAACAATAGGAACCTTG[C/T]CAATCACGTGGGCTCGAAGTTCGGG
	rs5945377	CTCTGCCCTGGGGTGTAGAAACGTT[C/G]TCTATCGGGCCGGGAGCTGTGGCTT
	rs7883568	CACTCATAATGGCAGCAAATGCTAG[C/T]TTCAGTTAGAGTTAGTACAAATAA
	rs2269372	GCCCTTTCACCCACCCAGCCACCCA[A/G]CTAGAAAGACCCAGCTCCGGAAAGC

Todas as sondas foram devidamente testadas, padronizadas e após isso a genotipagem das amostras foi iniciada. A reação de PCR em tempo real seguiu o seguinte protocolo: Genotyping Master Mix a 2X da Thermo Fisher Scientific®, sonda a 10X, 20 a 50 ng de DNA e completado com H₂O ultrapura para o volume final de 10µl. Depois de prontas, as reações foram colocadas em placas de 0,2 ml e levadas para o equipamento QuantStudio™7 Flex System®. As condições de amplificação foram 60°C por 30 segundos, 95°C por 10 minutos, 50 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 minuto e 30 segundos e por fim 60°C por 30 minutos.

Todas as análises foram realizadas no software QuantStudio™ Real Time PCR Software da Thermo Fisher Scientific®. Todos os primers e sondas foram adquiridos da Thermo Fisher Scientific® que foram previamente desenhados e testados pela empresa responsável.

5.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados laboratoriais diversos testes estatísticos foram aplicados e as análises foram realizadas com auxílio dos softwares SPSS v.22 (SPSS, Chicago, IL, USA) e Microsoft Excel 2016.

Para verificar a distribuição normal das variáveis foi realizado o teste de Shapiro-Wilk e para verificação da homogeneidade das variâncias o teste de Levene. As variáveis com distribuição não normal passaram por transformação logarítmica.

Após isto, foi feita a análise descritiva detalhada de todas as variáveis (qualitativas e quantitativas) incluídas no estudo. Para as variáveis quantitativas com distribuição normal utilizou-se a média, o desvio padrão, teste T ou ANOVA. Para as variáveis quantitativas com distribuição não normal utilizou-se a mediana e percentis 25% e 75%, Kruskal Wallis ou Mann Whitney.

No caso das variáveis qualitativas, diversos testes de aderência comparativos foram feitos usando o teste de qui-quadrado. Desta forma, foi avaliada a aderência das distribuições alélicas e genotípicas, dos diferentes polimorfismos analisados neste estudo, ao esperado pelo princípio de Hardy e Weinberg, que corresponde a um modelo teórico capaz de avaliar se a população está sob influência ou não de fatores evolutivos.

Seguiu-se então uma análise inferencial onde foram aplicados diversos testes para a análise de associação como o teste do t-student, ANOVA e regressão linear para as variáveis de distribuição normal, e os testes de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para as variáveis de distribuição não normal. Para as variáveis qualitativas foi utilizada a regressão logística binária. A inferência de todos os resultados foi avaliada ao nível de significância de 0,05.

6. RESULTADOS

6.1. Análise descritiva

A partir dos dados obtidos realizamos uma análise descritiva dos mesmos, a verificação das frequências alélicas e genotípica, a análise do modelo de equilíbrio de Hardy-Weinberg, a comparação dos genótipos entre os grupos obesos e eutróficos, a associação de variáveis categóricas e quantitativas com os parâmetros bioquímicos, pressóricos e antropométricos.

Por meio do teste de Shapiro-Wilk observamos que as variáveis quantitativas têm uma distribuição não normal, exceto a altura e RCQ. Desta forma, apresentamos nas tabelas os valores para comparação em medianas mais percentis e média mais desvio padrão. Na tabela 3 temos a comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação ao sexo. Podemos observar que o IMC e a circunferência de quadril foram significativamente maiores em mulheres. Já a diferença no HDL é atribuída aos homens, assim como a circunferência de pescoço, a circunferência de cintura, a relação cintura-quadril, o peso e a altura.

Tabela 3: Comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação ao sexo.

Variáveis	Mulheres		Homens		p
	N	Mensuração*	N	Mensuração*	
Idade (anos)	218	55,00 (43,00;65,00)	111	56,00 (45,00;67,00)	0,62
Peso (kg)	218	70,00 (58,37;82,00)	110	73,75 (66,17;86,00)	0,00
Altura (m)	218	1,56 ± 0,07	110	1,68 ± 0,08	0,00
IMC (Kg/m ²)	218	28,94 (24,82;33,37)	110	26,57 (24,20;30,70)	0,00
CC (cm)	218	94,00 (84,00;100,00)	110	96,00 (83,87;102,00)	0,60
CQ (cm)	219	104,00 (95,50;113,00)	110	98,75 (95,00;104,50)	0,00
RCQ	218	0,88 ± 0,09	109	0,93 ± 0,09	0,00
CP (cm)	218	35,00 (32,00;37,00)	110	38,50 (36,00;41,00)	0,00
PAS (mmHg)	218	130,00 (110,00;140,00)	109	120,00 (110,00;140,00)	0,12
PAD (mmHg)	217	80,00 (78,00;90,00)	109	80,00 (70,00;90,00)	0,02
Glicose (mg/dl)	205	102,00 (91,00;125,50)	106	103,00 (94,75;118,50)	0,37
Colesterol Total (mg/dl)	208	192,50 (159,25;228,50)	108	179,50 (156,00;222,75)	0,14
HDL (mg/dl)	208	50,50 (44,00;60,00)	108	43,00 (37,00;52,75)	0,00
LDL (mg/dl)	208	112,50 (87,00;143,00)	108	113,00 (85,25;141,75)	0,68
VLDL (mg/dl)	207	23,00 (16,00;31,00)	106	21,00 (15,00;31,00)	0,52
Triglicerídeo (mg/dl)	206	114,00 (81,00;156,00)	106	105,00 (75,75;156,25)	0,72

*Média ± DP (para variáveis de distribuição Normal) ou Mediana (1º Quartil: 3º Quartil) (Para variáveis Não Normais);

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

A comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação aos grupos eutrófico, sobrepeso e obeso pode ser observada na tabela 4. O grupo de obesos diferiu significativamente do grupo de eutróficos nos parâmetros antropométricos IMC, circunferência de cintura, circunferência de quadril e circunferência de pescoço; nos parâmetros pressóricos pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica; e nos parâmetros bioquímicos colesterol total, LDL, VLDL, triglicerídeos, Índice de Castelli 1 (relação entre o colesterol total e o HDL) e Índice de Castelli 2 (relação entre o LDL e o HDL) com exceção do HDL que não diferiu entre os grupos. Podemos destacar também que a idade não foi significativa estatisticamente entre os três grupos.

Tabela 4: Comparação da distribuição das variáveis quantitativas em relação aos grupos de eutróficos e obesos.

Variáveis	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso		p
	N	Mensuração*	N	Mensuração*	N	Mensuração*	
Idade (anos)	96	54,50 (38,00;65,00)	103	57,00 (48,00;68,00)	128	54,00 (47;63,75,00)	0,17
Peso (kg)	96	56,75 (51,55;63,80)	104	69,55 (63,62;75,32)	128	86,00 (77,77;96,65)	0,00
Altura (m)	96	1,60 ± 0,09	104	1,59 ± 0,09	128	1,60 ± 0,10	0,69
IMC (Kg/m²)	96	22,84 (20,99;24,32)	104	27,43 (26,31;28,64)	128	33,56 (31,48;36,47)	0,00
CC (cm)	96	77,75 (70,25;85,00)	104	93,75 (88,62;97,00)	128	103,50 (97,62;109,75)	0,00
CQ (cm)	96	93,00 (88,12;96,50)	104	100,00 (97,00;105,37)	128	112,50 (105,00;120,00)	0,00
RCQ	95	0,85 ± 0,09	104	0,92 ± 0,08	128	0,93 ± 0,09	0,00
CP (cm)	96	33,25 (31,00;36,00)	103	36,00 (33,50;38,00)	128	37,60 (35,50;40,00)	0,00
PAS (mmHg)	96	120,00 (110,00;130,00)	103	130,00 (110,00;140,00)	127	130,00 (120,00;140,00)	0,00
PAD (mmHg)	95	76,00 (70,00;80,00)	103	80,00 (72,00;90,00)	127	80,00 (80,00;100,00)	0,00
Glicose (mg/dl)	90	97,00 (87,75;111,25)	102	101,00 (91,50;123,25)	118	106,00 (98,00;125,50)	0,00
Colesterol Total (mg/dl)	91	172,00 (149,00;225,00)	102	181,50 (153,75;209,75)	122	200,50 (168,75;245,25)	0,00
HDL (mg/dl)	91	50,00 (41,00;61,00)	102	47,00 (39,00;55,00)	122	48,50 (41,00;57,25)	0,32
LDL (mg/dl)	91	106,00 (81,00;139,00)	102	105,00 (83,75;132,00)	122	125,50 (98,25;164,25)	0,00
VLDL (mg/dl)	91	17,00 (14,00;24,00)	102	24,00 (16,75;33,25)	119	26,00 (17,00;34,00)	0,00
Triglicerídeo (mg/dl)	91	87,00 (68,00;122,00)	102	121,00 (82,75;169,00)	118	127,00 (87,00;167,25)	0,00

*Média ± DP (para variáveis de distribuição Normal) ou Mediana (1º Quartil: 3º Quartil) (Para variáveis Não Normais);

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

No tocante a distribuição das variáveis qualitativas em relação aos grupos eutrófico, sobrepeso e obeso temos diferenças significantes nas variáveis obesidade abdominal, hipertensão, colesterol total elevado e LDL elevado. A diferença entre os gêneros não foi significante entre a amostra. Conforme podemos observar na tabela 5.

Tabela 5: Comparação da distribuição das variáveis qualitativas em relação aos grupos de eutróficos e obesos.

Variáveis	Eutrófico	Sobrepeso	Obeso	Total	p
Gênero					
Mulheres	56	68	94	218	0,06
Homens	40	36	34	110	
Total	96	104	128	328	
Obesidade abdominal					
Ausente	70	11	1	82	0,00
Presente	26	93	127	246	
Total	96	104	128	328	
Hipertensão					
Ausente	74	67	64	205	0,00
Grau I	12	22	40	74	
Grau II	5	11	14	30	
Grau III	4	3	9	16	
Total	95	103	127	325	
Glicose elevada					
Ausente	55	51	50	156	0,02
Presente	41	53	78	172	
Total	96	104	128	328	
Colesterol total elevado					
Ausente	79	94	95	268	0,00
Presente	17	10	33	60	
Total	96	104	128	328	
HDL reduzido					
Ausente	70	77	94	241	0,98
Presente	26	27	34	87	
Total	96	104	128	328	
LDL elevado					
Ausente	84	95	97	276	0,00
Presente	12	9	31	52	
Total	96	104	128	328	
VLDL elevado					
Ausente	88	88	106	282	0,15
Presente	8	16	22	46	
Total	96	104	128	328	
Triglicerídeo elevado					
Ausente	88	88	108	284	0,22
Presente	8	16	20	44	
Total	96	104	128	328	

6.2. Análise genética

6.2.1. Gene *FTO*

Os polimorfismos rs9939609, rs1121980 e rs17817449 do gene *FTO* se ajustaram ao modelo de equilíbrio de Hardy-Weinberg, assim como não apresentaram diferenças significantes estatisticamente nas frequências alélicas e genotípicas entre os grupos de eutróficos e obesos (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos analisados.

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>FTO</i> rs9939609	AA		18		8	26	0,46
	AT		44		34	78	
	TT		54		42	96	
	Total		116		84	200	
	p (H-W)		0,37		0,96		p''
	Alelos						
	A		80		50	130	
	T		152		118	270	
	Total		232		168	400	0,31
<i>FTO</i> rs1121980	Genótipo						p'
	AA		19		6	25	0,22
	AG		52		40	92	
	GG		28		23	51	
	Total		99		69	168	
	p (H-W)		0,84		0,15		p''
	Alelos						
	A		90		52	142	
	G		108		86	194	
	Total		198		138	336	0,15
<i>FTO</i> rs17817449	Genótipo						p'
	GG		14		3	17	0,09
	GT		42		30	72	
	TT		31		28	59	
	Total		87		61	148	
	p (H-W)		0,99		0,36		p''
	Alelos						
	G		70		36	106	
	T		104		86	190	
	Total		174		122	296	0,06

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

A avaliação dos polimorfismos entre os genótipos dos grupos mostrou que indivíduos obesos com genótipo AA da variante rs1121980 possuem as maiores circunferências de quadril ($p=0,04$; tab.7; gráfico 4).

Tabela 7: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1121980.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	GG	AG	AA		GG	AG	AA	
IMC (Kg/m ²)	23,05 (21,57; 24,62)	22,03 (19,77; 24,14)	22,94 (20,49; 24,41)	0,47	34,31 (30,82; 36,98)	33,35 (31,49; 35,29)	34,26 (31,84; 40,79)	0,42
CC (cm)	80,00 (67,00; 88,00)	78,00 (70,00; 84,00)	87,00 (75,00; 96,75)	0,23	105,30 (98,13; 109,00)	101,00 (97,13; 108,38)	107,50 (100,00; 115,00)	0,18
CQ (cm)	94,00 (89,00; 97,00)	90,00 (87,00; 96,38)	96,00 (91,25; 100,00)	0,13	114,50 (105,50; 123,00)	109,75 (103,00; 115,38)	118,00 (108,00; 123,00)	0,04
RCQ	0,83 ± 0,11	0,86 ± 0,09	0,90 ± 0,08	0,33	0,93 ± 0,08	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,08	0,15
CP (cm)	34,00 (31,00; 36,00)	32,00 (31,00; 36,75)	34,00 (31,50; 38,25)	0,82	37,00 (35,00; 39,88)	38,00 (35,50; 40,75)	38,00 (36,00; 42,00)	0,44
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 120,00)	120,00 (102,50; 130,00)	115,00 (100,00; 132,50)	0,83	125,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 140,00)	140,00 (120,00; 150,00)	0,83
PAD (mmHg)	70,00 (62,00; 80,00)	80,00 (70,00; 90,00)	70,00 (57,50; 79,50)	0,39	80,00 (80,00; 90,00)	80,00 (80,00; 100,00)	80,00 (80,00; 100,00)	0,87
Glicose (mg/dl)	97,00 (88,00; 108,00)	99,00 (89,75; 130,75)	106,00 (103,00; 122,50)	0,30	107,50 (99,25; 134,50)	108,00 (99,00; 126,25)	104,00 (95,00; 140,25)	0,76
Colesterol Total (mg/dl)	197,00 (149,50; 247,50)	176,00 (153,75; 236,00)	149,00 (132,00; 186,00)	0,22	213,00 (169,00; 240,50)	203,00 (180,50; 239,50)	211,00 (174,00; 266,50)	0,74
HDL (mg/dl)	49,00 (42,00; 61,50)	53,00 (42,00; 58,25)	41,00 (40,50; 46,00)	0,27	48,00 (37,25; 55,75)	48,00 (43,00; 55,00)	51,00 (46,00; 63,50)	0,13
LDL (mg/dl)	130,00 (84,00; 148,50)	111,50 (79,75; 144,50)	96,00 (72,50; 123,00)	0,50	132,00 (106,00; 162,75)	125,00 (101,00; 161,00)	128,00 (105,50; 172,50)	0,67
VLDL (mg/dl)	20,00 (15,50; 30,00)	19,00 (14,00; 28,00)	15,00 (10,50; 24,00)	0,50	24,00 (17,00; 30,50)	27,00 (17,00; 37,50)	26,00 (21,00; 32,00)	0,43
Triglicerídeo (mg/dl)	101,00 (77,00; 149,00)	96,00 (69,50; 139,50)	75,00 (53,50; 120,50)	0,50	119,00 (86,00; 152,00)	134,00 (86,00; 189,00)	132,00 (103,50; 161,00)	0,44

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Os polimorfismos rs9939609 e rs17817449 não apresentaram diferenças significativas entre os grupos (tabelas 8 e 9).

Gráfico 4: Distribuição genotípica do polimorfismo rs1121980 nos grupos eutrófico e obeso para circunferência de quadril

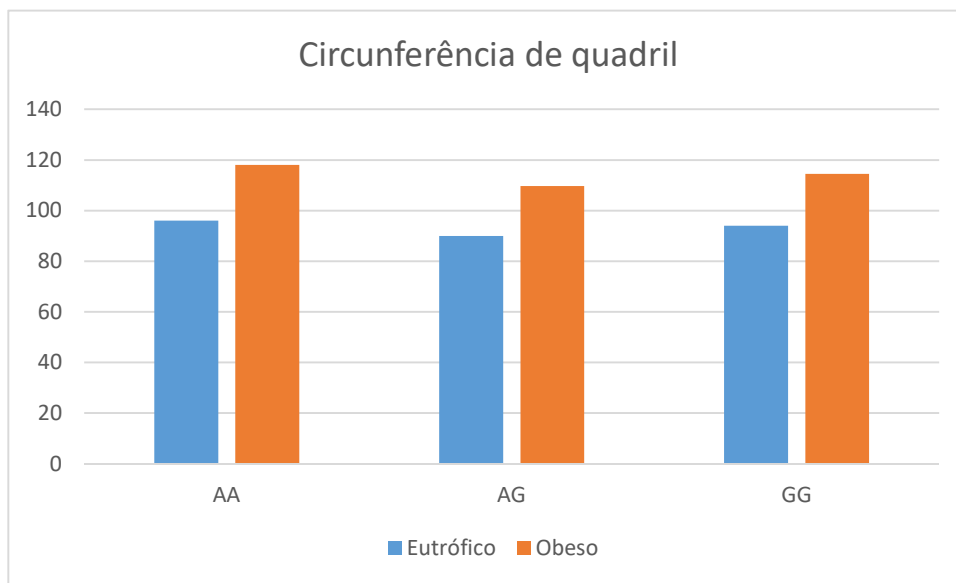


Tabela 8: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs9939609.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	TT	AT	AA		TT	AT	AA	
IMC (Kg/m ²)	23,01 (21,52; 24,59)	21,25 (20,31; 24,40)	22,27 (19,22; 23,17)	0,28	32,41 (31,32; 35,33)	33,80 (32,31; 36,41)	33,69 (31,46; 41,26)	0,20
CC (cm)	79,00 (71,50; 87,25)	74,00 (69,75; 84,25)	74,00 (71,25; 84,75)	0,42	100,50 (97,00; 107,00)	106,00 (98,25; 112,75)	106,50 (98,38; 118,25)	0,07
CQ (cm)	93,25 (88,00; 96,63)	93,25 (86,75; 97,25)	93,50 (88,50; 95,50)	0,98	109,00 (104,00; 118,00)	113,50 (108,63; 120,00)	115,25 (108,38; 124,25)	0,06
RCQ	0,85 ± 0,10	0,84 ± 0,08	0,84 ± 0,08	0,80	0,92 ± 0,08	0,93 ± 0,09	0,91 ± 0,08	0,80
CP (cm)	32,75 (31,00; 36,25)	33,00 (31,88; 36,00)	33,50 (29,25; 37,50)	0,89	37,00 (35,00; 40,00)	38,00 (36,93; 41,00)	37,25 (34,88; 40,13)	0,19
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 130,00)	105,00 (100,00; 127,50)	0,39	130,00 (120,00; 140,00)	135,00 (120,00; 140,00)	130,00 (115,00; 150,00)	0,69
PAD (mmHg)	80,00 (70,00; 82,50)	70,00 (65,00; 90,00)	70,00 (62,50; 79,00)	0,38	80,00 (80,00; 91,25)	85,00 (80,00; 100,00)	90,00 (80,00; 100,00)	0,35
Glicose (mg/dl)	97,00 (87,50; 108,00)	93,00 (84,50; 103,00)	109,00 (97,00; 392,00)	0,09	106,50 (98,25; 132,75)	106,00 (96,50; 126,50)	101,50 (93,25; 111,75)	0,37
Colesterol Total (mg/dl)	197,00 (162,00; 240,00)	162,00 (137,25; 206,75)	185,50 (150,25; 255,50)	0,06	210,00 (172,50; 239,50)	193,00 (161,50; 249,50)	196,50 (155,25; 278,75)	0,76
HDL (mg/dl)	53,00 (42,50; 65,50)	43,50 (39,25; 57,75)	50,00 (45,50; 66,75)	0,17	49,00 (39,00; 55,00)	46,00 (40,00; 56,50)	48,50 (42,00; 61,50)	0,56
LDL (mg/dl)	126,00 (89,00; 146,50)	103,50 (72,50; 130,00)	117,50 (88,75; 155,75)	0,09	129,00 (109,00; 161,00)	124,00 (85,50; 165,00)	116,00 (83,50; 188,50)	0,53
VLDL (mg/dl)	19,00 (15,00; 28,50)	16,50 (13,25; 21,75)	21,00 (11,25; 24,75)	0,38	24,00 (17,00; 31,25)	25,00 (17,00; 36,50)	26,00 (23,00; 34,00)	0,38
Triglicerídeo (mg/dl)	95,00 (75,50; 142,00)	82,00 (66,50; 108,50)	105,50 (56,25; 123,50)	0,37	120,50 (85,75; 156,50)	123,50 (84,00; 174,50)	132,00 (113,50; 170,00)	0,37

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 9: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs17817449.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	TT	GT	GG		TT	GT	TT	
IMC (Kg/m ²)	23,14 (21,76; 24,61)	22,01 (20,43; 24,04)	22,66 (18,58; 24,46)	0,37	33,14 (31,47; 36,40)	33,26 (31,46; 35,05)	34,22 (31,78; 39,53)	0,50
CC (cm)	77,00 (66,25; 86,50)	78,00 (70,75; 84,00)	96,00 (72,00; 99,00)	0,31	104,00 (98,00; 109,00)	101,00 (97,00; 108,63)	107,25 (98,38; 118,25)	0,41
CQ (cm)	92,50 (88,25; 97,00)	90,00 (83,75; 96,13)	96,00 (93,00; 100,00)	0,24	113,00 (105,00; 121,00)	110,00 (103,00; 116,00)	112,50 (107,63; 123,00)	0,11
RCQ	0,84 ± 0,12	0,86 ± 0,08	0,92 ± 0,13	0,36	0,91 ± 0,09	0,95 ± 0,10	0,93 ± 0,08	0,14
CP (cm)	34,50 (31,00; 36,00)	32,00 (31,00; 36,38)	35,50 (30,00; 38,00)	0,95	37,00 (35,00; 39,50)	38,00 (36,00; 40,25)	38,25 (36,75; 42,00)	0,19
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (107,50; 130,00)	100,00 (100,00; 110,00)	0,23	120,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 140,00)	140,00 (127,50; 142,50)	0,30
PAD (mmHg)	78,00 (62,50; 87,50)	78,00 (70,00; 85,00)	60,00 (50,00; 70,00)	0,14	80,00 (80,00; 90,00)	80,00 (80,00; 100,00)	85,00 (80,00; 100,00)	0,74
Glicose (mg/dl)	101,00 (88,00; 107,50)	94,50 (88,25; 114,75)	106,00 (103,00; 109,00)	0,58	107,00 (100,00; 133,00)	104,50 (98,00; 116,25)	101,00 (94,00; 114,00)	0,48
Colesterol Total (mg/dl)	193,50 (151,25; 236,50)	172,00 (142,75; 224,25)	161,00 (149,00; 211,00)	0,64	203,00 (172,00; 244,00)	193,00 (164,00; 222,00)	229,50 (155,25; 275,25)	0,44
HDL (mg/dl)	46,50 (39,75; 64,50)	52,50 (40,50; 57,75)	45,00 (41,00; 47,00)	0,8	49,00 (38,00; 54,00)	47,00 (42,00; 57,00)	50,50 (43,50; 63,75)	0,33
LDL (mg/dl)	128,00 (85,00; 141,00)	106,50 (75,00; 140,75)	107,00 (96,00; 139,00)	0,6	126,00 (109,00; 156,00)	124,00 (89,00; 146,00)	140,50 (85,75; 181,25)	0,43
VLDL (mg/dl)	19,00 (13,50; 28,75)	19,00 (14,25; 27,25)	13,00 (8,00; 25,00)	0,56	24,00 (18,00; 31,50)	23,00 (15,00; 37,00)	26,00 (21,50; 39,00)	0,54
Triglicerídeo (mg/dl)	94,50 (66,50; 142,25)	95,00 (71,25; 135,50)	66,00 (41,00; 124,00)	0,54	120,00 (91,50; 157,00)	114,00 (76,00; 186,00)	131,50 (106,75; 196,00)	0,52

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

6.2.2. Gene *LEPR*

Para o gene *LEPR* foram analisados os seguintes polimorfismos: rs1137100, rs1137101 e rs8179183.

No teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg, com exceção do grupo de eutróficos do polimorfismo rs1137100 ($p=0,03$), as demais variantes encontram-se em equilíbrio de acordo com o princípio. As distribuições das frequências alélicas e genotípicas também não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de obesos e eutróficos (Tabela 10).

Tabela 10: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos analisados.

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>LEPR</i> <i>rs8179183</i>	Genótipo						p'
			63		45	108	
			24		23	47	0,44
			6		8	14	
	Total		93		76	169	
	$p(H-W)$		0,24		0,16		
	Alelos						p''
			150		113	263	0,16
			36		39	75	
	Total		186		152	338	
<i>LEPR</i> <i>rs1137100</i>	Genótipo						p'
			85		59	144	
			33		26	59	0,37
			8		11	19	
	Total		126		96	222	
	$p(H-W)$		0,22		0,03		
	Alelos						p''
			203		144	347	0,16
			49		48	97	
			252		192	444	
<i>LEPR</i> <i>rs1137101</i>	Genótipo						p'
			38		32	70	
			65		49	114	0,73
			23		14	37	
	Total		126		95	221	
	$p(H-W)$		0,87		0,79		
	Alelos						p''
			141		113	254	0,45
			111		77	188	
	Total		252		190	442	

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

Os resultados a seguir mostram as diferenças estatisticamente significantes dos polimorfismos do gene *LEPR* entre os grupos, o polimorfismo rs8179183 ($p=0,05$; tabela 11; gráfico 5) e o rs1137101 ($p=0,05$; tabela 12; gráfico 6) apresentam uma diferença significativa entre os genótipos com relação ao IMC. O rs1137100 não apresentou diferenças significantes estatisticamente (tabela 13).

Tabela 11: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs8179183.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	GG	GC	CC		GG	GC	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,38 (20,29; 24,37)	22,86 (20,96; 24,44)	23,75 (22,67; 24,26)	0,62	33,23 (31,60; 36,22)	33,60 (31,94; 35,58)	30,64 (30,10; 32,61)	0,05
CC (cm)	75,00 (68,75; 82,50)	78,00 (73,00; 84,00)	82,25 (77,63; 92,13)	0,09	103,00 (97,50; 111,00)	106,25 (96,13; 112,00)	97,00 (92,75; 102,53)	0,15
CQ (cm)	92,00 (88,00; 96,00)	94,00 (87,00; 97,00)	93,00 (90,50; 97,38)	0,35	113,00 (106,00; 120,00)	112,00 (104,63; 124,50)	112,00 (105,75; 119,40)	0,97
RCQ	0,83 ± 0,09	0,85 ± 0,07	0,87 ± 0,12	0,46	0,91 ± 0,09	0,92 ± 0,08	0,93 ± 0,09	0,16
CP (cm)	33,50 (31,00; 36,00)	33,00 (31,50; 36,00)	35,50 (31,50; 37,88)	0,74	37,50 (35,50; 39,00)	38,50 (37,00; 42,75)	39,25 (35,75; 42,50)	0,06
PAS (mmHg)	120,00 (100,00; 130,00)	120,00 (110,00; 140,00)	120,00 (120,00; 140,00)	0,20	130,00 (117,75; 140,00)	135,00 (120,00; 150,00)	135,00 (117,50; 170,00)	0,61
PAD (mmHg)	78,00 (70,00; 90,00)	80,00 (70,00; 80,00)	75,00 (70,00; 80,00)	0,95	80,00 (80,00; 100,00)	85,00 (80,00; 98,75)	80,00 (77,50; 90,00)	0,61
Glicose (mg/dl)	94,00 (85,00; 103,00)	98,00 (88,25; 121,50)	89,50 (80,50; 182,00)	0,58	105,00 (95,75; 119,50)	102,00 (94,50; 124,50)	106,00 (100,00; 270,00)	0,58
Colesterol Total (mg/dl)	163,00 (140,00; 210,00)	194,00 (158,50; 227,50)	171,50 (155,25; 198,50)	0,21	201,50 (168,25; 247,75)	180,00 (156,50; 212,00)	169,50 (153,50; 195,50)	0,08
HDL (mg/dl)	46,00 (39,00; 60,00)	54,00 (42,50; 76,50)	57,00 (43,00; 60,75)	0,17	47,00 (41,00; 55,00)	44,00 (35,00; 53,50)	53,50 (42,25; 59,50)	0,23
LDL (mg/dl)	94,00 (76,00; 131,00)	113,00 (92,00; 136,00)	99,00 (82,00; 123,25)	0,41	125,50 (99,25; 164,75)	105,00 (81,00; 134,50)	105,50 (85,50; 224,50)	0,21
VLDL (mg/dl)	17,00 (12,00; 20,00)	17,00 (13,50; 24,50)	20,50 (12,25; 22,00)	0,73	25,00 (19,00; 34,00)	21,00 (16,50; 31,00)	16,00 (12,50; 26,00)	0,15
Triglicerídeo (mg/dl)	84,00 (62,00; 101,00)	84,00 (66,00; 123,00)	101,00 (60,75; 111,00)	0,79	123,00 (93,00; 170,00)	104,00 (82,00; 156,00)	80,00 (61,00; 130,50)	0,14

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 12: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1137101.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	AA	AG	GG		AA	AG	GG	
IMC (Kg/m ²)	22,95 (21,20; 24,25)	22,83 (20,37; 24,39)	22,70 (21,47; 24,37)	0,95	32,48 (31,42; 36,71)	34,06 (31,95; 36,91)	32,26 (30,67; 34,96)	0,05
CC (cm)	78,50 (71,25; 87,00)	78,00 (71,75; 84,50)	76,60 (64,50; 84,50)	0,55	103,50 (99,00; 108,13)	102,00 (96,75; 111,75)	104,00 (97,50; 109,00)	0,98
CQ (cm)	92,00 (88,25; 98,00)	93,00 (88,25; 96,00)	94,25 (87,63; 97,50)	0,75	110,25 (104,00; 117,25)	115,00 (107,00; 123,00)	111,00 (103,00; 115,00)	0,11
RCQ	0,85 ± 0,09	0,86 ± 0,09	0,82 ± 0,10	0,34	0,94 ± 0,09	0,91 ± 0,09	0,94 ± 0,08	0,17
CP (cm)	35,00 (32,00; 38,38)	33,00 (31,00; 36,00)	34,50 (31,05; 37,00)	0,13	38,00 (35,50; 41,00)	37,70 (36,00; 40,00)	37,00 (34,50; 41,00)	0,51
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 140,00)	120,00 (110,00; 130,00)	110,00 (107,50; 125,00)	0,57	120,00 (110,00; 142,50)	130,00 (120,00; 140,00)	140,00 (130,00; 160,00)	0,17
PAD (mmHg)	80,00 (70,00; 90,00)	76,00 (70,00; 80,00)	70,00 (67,50; 90,00)	0,60	80,00 (73,75; 97,00)	90,00 (80,00; 100,00)	90,00 (80,00; 100,00)	0,42
Glicose (mg/dl)	93,00 (84,75; 132,75)	101,50 (89,75; 109,00)	97,00 (88,00; 121,00)	0,74	104,00 (100,00; 122,00)	108,00 (98,00; 132,75)	99,00 (93,50; 115,00)	0,29
Colesterol Total (mg/dl)	176,50 (153,00; 242,75)	171,00 (148,00; 220,00)	164,00 (141,00; 219,50)	0,76	196,00 (166,50; 248,00)	201,00 (170,00; 247,75)	210,00 (164,00; 233,00)	0,78
HDL (mg/dl)	51,00 (40,50; 71,50)	47,00 (42,00; 59,00)	53,00 (39,50; 65,50)	0,90	49,00 (37,00; 58,50)	50,00 (44,00; 59,75)	44,00 (39,00; 53,00)	0,11
LDL (mg/dl)	112,00 (77,50; 146,75)	106,00 (81,00; 139,00)	94,00 (83,50; 129,50)	0,91	119,00 (96,50; 164,50)	130,50 (102,25; 163,25)	125,00 (82,00; 165,00)	0,67
VLDL (mg/dl)	17,00 (14,00; 26,00)	18,00 (12,00; 25,00)	16,00 (13,00; 23,50)	0,68	27,50 (17,00; 43,25)	24,00 (18,50; 31,00)	26,00 (17,00; 34,00)	0,53
Triglicerídeo (mg/dl)	85,50 (68,75; 129,50)	91,00 (61,00; 124,00)	84,00 (65,00; 119,00)	0,72	135,00 (86,00; 206,00)	119,00 (93,00; 155,25)	128,00 (83,00; 168,00)	0,65

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 13: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs1137100.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	AA	AG	GG		AA	AG	GG	
IMC (Kg/m ²)	23,02 (21,12; 24,46)	22,27 (19,13; 23,44)	23,81 (21,57; 24,34)	0,10	33,61 (31,60 ;36,77)	33,08 (31,20; 36,20)	32,93 (31,14; 37,57)	0,84
CC (cm)	78,00 (72,00; 87,00)	75,50 (68,88; 81,75)	77,00 (68,00; 84,00)	0,36	103,00 (97,25 ;109,00)	104,00 (98,25; 116,00)	103,50 (95,25; 112,75)	0,68
CQ (cm)	94,00 (89,00; 97,00)	92,00 (86,75; 96,13)	93,50 (89,00; 97,00)	0,66	112,00 (105,00 ;120,00)	113,00 (105,50; 120,50)	113,00 (110,50; 115,50)	0,90
RCQ	0,86 ± 0,10	0,84 ± 0,08	0,82 ± 0,09	0,55	0,92 ± 0,08	0,94 ± 0,09	0,90 ± 0,07	0,48
CP (cm)	33,50 (31,00; 36,00)	33,00 (31,00; 36,00)	36,00 (32,00; 37,00)	0,69	37,50 (35,50 ;40,00)	38,50 (36,00; 40,50)	37,75 (34,88; 41,50)	0,70
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 130,00)	120,00 (100,00; 120,00)	0,56	130,00 (110,50 ;140,00)	140,00 (120,00; 150,00)	140,00 (122,50; 157,50)	0,12
PAD (mmHg)	70,00 (70,00; 81,25)	80,00 (67,50; 82,50)	78,00 (70,00; 90,00)	0,86	80,00 (80,00 ;95,00)	80,00 (80,00; 100,00)	95,00 (90,00; 100,00)	0,07
Glicose (mg/dl)	93,00 (86,25; 109,25)	102,00 (87,00; 125,00)	102,00 (97,00; 117,00)	0,18	106,00 (99,00 ;125,00)	107,00 (93,50; 129,00)	101,00 (95,25; 109,00)	0,66
Colesterol Total (mg/dl)	178,50 (153,25; 238,75)	163,00 (141,00; 210,75)	190,00 (160,00; 227,00)	0,36	196,00 (161,00 ;228,00)	225,00 (173,00; 248,00)	231,00 (196,50; 280,00)	0,06
HDL (mg/dl)	51,00 (41,25; 62,25)	46,00 (40,50; 60,75)	54,00 (40,00; 63,00)	0,82	49,00 (39,50 ;58,00)	47,00 (41,00; 62,00)	47,50 (46,00; 54,25)	0,97
LDL (mg/dl)	108,50 (82,00; 137,50)	94,50 (76,50; 140,50)	109,00 (88,00; 140,00)	0,63	123,00 (92,50 ;148,00)	135,00 (105,00; 166,00)	143,50 (119,50; 192,00)	0,08
VLDL (mg/dl)	18,50 (14,00; 24,00)	16,00 (11,25; 22,25)	17,00 (12,00; 29,00)	0,27	24,00 (17,00 ;32,75)	25,00 (19,00; 35,00)	32,50 (29,75; 40,75)	0,12
Triglicerídeo (mg/dl)	92,50 (70,25; 121,75)	80,00 (58,00; 112,25)	84,00 (60,00; 143,00)	0,26	119,00 (86,00 ;161,00)	123,00 (95,50; 176,50)	161,50 (149,00; 203,25)	0,11

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Gráfico 5: Distribuição genotípica do polimorfismo rs8179183 nos grupos eutrófico e obeso para IMC.

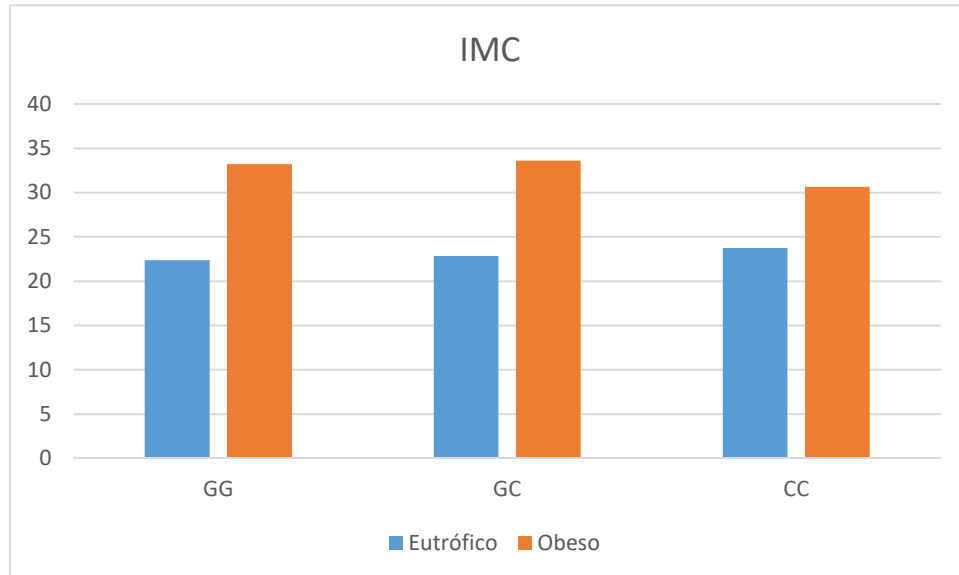
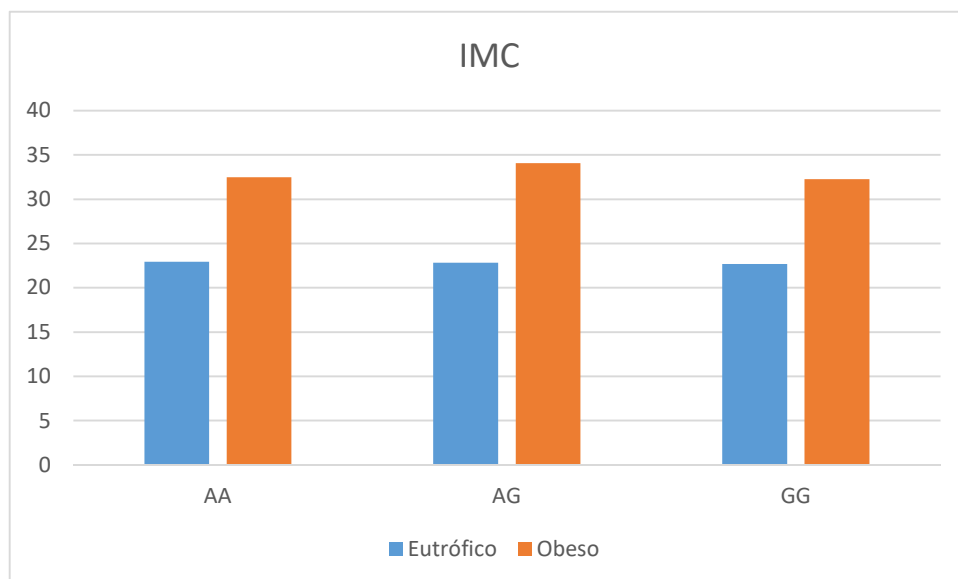


Gráfico 6: Distribuição genotípica do polimorfismo rs1137101 nos grupos eutrófico e obeso para IMC.



6.2.3. Gene *LEP*

O polimorfismo estudado no gene *LEP* foi rs7799039. Na análise do teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg observamos que a variante se encontra em equilíbrio de acordo com o princípio, assim como as distribuições das frequências alélicas e genotípicas também não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de obesos e eutróficos (Tabela 14).

Tabela 14: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs7799039.

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>LEP</i> rs7799039	GG		46		40	86	0,24
	GA		44		26	70	
	AA		7		2	9	
	Total		97		68	165	
	$p(H-W)$		0,72		0,65		
	Alelos						p''
	G		136		106	242	0,11
	A		58		30	88	
	Total		194		136	330	

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

Entre os genótipos do polimorfismo do gene *LEP* com relação às variáveis quantitativas não foram encontradas diferenças significativas (Tabela 15).

Tabela 15: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs7799039.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	GG	GA	AA		GG	GA	AA	
IMC (Kg/m ²)	22,78 (20,15; 24,30)	22,75 (20,34; 24,40)	20,21 (15,80; 24,62)	0,86	34,03 (31,58; 36,84)	33,19 (31,37; 36,97)	32,41 (31,46; 34,26)	0,63
CC (cm)	77,50 (70,25; 84,75)	82,00 (71,50; 92,13)	73,50 (59,00; 88,00)	0,42	107,00 (96,00; 112,25)	103,50 (98,63; 109,00)	100,00 (98,00; 103,00)	0,35
CQ (cm)	93,00 (86,63; 97,00)	93,50 (88,88; 96,63)	82,50 (70,00; 95,00)	0,38	113,00 (107,75; 120,75)	110,00 (104,13; 119,50)	105,00 (102,00; 120,00)	0,17
RCQ	0,85 ± 0,10	0,86 ± 0,10	0,88 ± 0,06	0,70	0,93 ± 0,06	0,91 ± 0,09	0,95 ± 0,08	0,22
CP (cm)	31,25 (30,00; 35,38)	36,00 (32,00; 38,13)	32,50 (30,00; 35,00)	0,01	37,00 (35,50; 40,00)	38,00 (36,25; 41,00)	37,50 (35,00; 39,00)	0,49
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 130,00)	100,00 (90,00; 110,00)	0,32	130,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 140,00)	125,00 (110,00; 140,00)	0,69
PAD (mmHg)	70,00 (60,00; 80,00)	80,00 (70,00; 82,50)	65,00 (60,00; 70,00)	0,35	90,00 (80,00; 100,00)	80,00 (80,00; 96,00)	80,00 (70,00; 90,00)	0,18
Glicose (mg/dl)	103,00 (90,50; 150,50)	96,00 (89,00; 106,00)	92,50 (90,00; 95,00)	0,23	111,00 (101,00; 146,00)	102,00 (98,50; 116,00)	103,00 (98,75; 106,00)	0,15
Colesterol Total (mg/dl)	186,50 (148,75; 241,25)	176,50 (156,00; 219,25)	220,50 (141,00; 300,00)	0,91	203,00 (180,00; 242,00)	211,00 (164,00; 256,00)	200,00 (185,50; 215,75)	0,84
HDL (mg/dl)	52,50 (42,00; 63,25)	43,50 (40,00; 57,00)	53,50 (49,00; 58,00)	0,34	50,00 (43,00; 59,00)	47,00 (40,00; 55,00)	47,00 (42,50; 60,75)	0,64
LDL (mg/dl)	115,50 (81,75; 145,00)	106,50 (84,00; 140,75)	147,00 (74,00; 220,00)	0,96	131,00 (102,00; 155,00)	128,00 (102,00; 183,00)	125,00 (114,25; 134,00)	0,81
VLDL (mg/dl)	19,50 (13,75; 27,25)	19,00 (15,00; 28,00)	20,00 (9,00; 31,00)	0,98	24,00 (17,00; 32,00)	27,00 (17,00; 34,50)	20,50 (13,75; 44,25)	0,72
Triglicerídeo (mg/dl)	99,00 (67,50; 136,00)	94,00 (75,00; 138,25)	99,50 (43,00; 156,00)	0,97	119,00 (87,00; 158,75)	134,00 (86,50; 172,00)	103,50 (68,75; 223,25)	0,73

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

6.2.4. Gene *MC4R*

Neste gene estudamos a variante rs17782313. Ao realizar o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg observamos que o polimorfismo se encontra em equilíbrio e as distribuições das frequências alélicas e genotípicas também não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos de obesos e eutróficos (Tabela 16)

Tabela 16: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs17782313.

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>MC4R</i> rs17782313	TT		88		67	155	0,58
	CT		29		22	51	
	CC		4		1	5	
	Total		121		90	211	
	p (H-W)		0,71		0,86		
	Alelos						p''
	T		205		156	361	0,57
	C		37		24	61	
	Total		242		180	422	

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

Os testes para verificar as diferenças do polimorfismo do gene *MC4R* entre os genótipos e as variáveis quantitativas não apresentaram resultados estatisticamente significantes (Tabela 17).

Tabela 17: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs17782313.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	TT	TC	CC		TT	TC	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,52 (20,20; 24,34)	23,24 (21,11; 24,41)	21,88	0,65	33,48 (31,64; 36,36)	34,01 (30,74; 39,16)	33,93 (31,57; 38,07)	0,97
CC (cm)	77,00 (70,00; 85,00)	76,75 (71,88; 87,25)	71,00	0,64	105,00 (99,00; 110,75)	101,00 (96,00; 108,25)	107,00 (101,50; 111,00)	0,28
CQ (cm)	92,00 (88,00; 96,00)	95,50 (88,50; 98,25)	82,00	0,18	113,00 (106,00; 120,00)	112,00 (105,00; 125,00)	110,50 (103,00; 117,25)	0,82
RCQ	0,85 ± 0,10	0,84 ± 0,09	0,87	0,92	0,93 ± 0,09	0,90 ± 0,08	0,96 ± 0,05	0,19
CP (cm)	33,00 (31,00; 36,00)	33,00 (31,7 36,38)	29,00	0,34	38,00 (36,00; 40,38)	37,00 (34,50; 39,50)	39,00 (34,75; 44,00)	0,32
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 130,00)	110,00	0,75	130,00 (120,00; 150,00)	135,00 (120,00; 140,00)	125,00 (120,00; 137,50)	0,78
PAD (mmHg)	73,00 (70,00; 80,00)	74,00 (60,00 82,50)	70,00	0,78	80,00 (80,00; 99,00)	90,00 (80,00; 100,00)	85,00 (76,25; 105,00)	0,96
Glicose (mg/dl)	97,00 (88,00; 121,00)	89,50 (83,50 102,00)	392,00	0,02	108,00 (98,00; 132,25)	102,00 (94,50; 113,00)	105,00 (95,75; 128,50)	0,35
Colesterol Total (mg/dl)	180,00 (147,50; 226,00)	161,00 (142,50; 202,00)	294,00	0,10	201,50 (169,00; 245,75)	200,00 (168,00; 250,00)	207,50 (166,00; 245,25)	0,96
HDL (mg/dl)	50,00 (41,50; 59,50)	45,00 (40,00 65,00)	52,00	0,88	48,00 (41,00; 55,75)	50,00 (44,00; 60,00)	45,00 (33,50; 63,25)	0,57
LDL (mg/dl)	113,00 (81,50; 139,50)	96,00 (80,50 130,50)	218,00	0,17	127,50 (94,50; 165,00)	121,00 (99,00; 166,00)	141,50 (98,75; 179,75)	0,90
VLDL (mg/dl)	18,00 (14,00; 25,00)	15,00 (11,50 20,50)	24,00	0,13	26,00 (18,00; 33,50)	26,00 (16,00; 37,00)	18,50 (15,50; 23,00)	0,30
Triglicerídeo (mg/dl)	92,00 (69,00; 124,50)	75,00 (59,00 104,50)	122,00	0,14	129,00 (90,00; 167,50)	132,00 (81,75; 186,00)	94,50 (78,75; 115,50)	0,35

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

6.2.5. Gene *UCP1*

As variantes analisadas no gene *UCP1* foram as rs6536991 e rs12502572. Na análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg de ambos polimorfismos observamos que os mesmos se mantêm em equilíbrio e as distribuições das frequências alélicas e genotípicas também não apresentaram diferenças estatísticas significantes entre os grupos (Tabela 18).

Tabela 18: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos rs6536991 e

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>UCP1</i>							
rs6536991	CC		25		20	45	0,72
	CT		62		42	104	
	TT		32		28	60	
	Total		119		90	209	
	$p(H-W)$		0,88		0,85		p''
	Alelos						
	C		112		82	194	
	T		126		98	224	
	Total		238		180	418	0,76
<i>UCP1</i>							
rs12502572	Genótipo						p'
	AA		32		29	61	0,32
	AG		73		44	117	
	GG		22		20	42	
	Total		127		93	220	
	$p(H-W)$		0,21		0,9		p''
	Alelos						
	A		137		102	239	
	G		117		84	201	
	Total		254		186	440	0,86

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

Nos resultados a seguir podemos observar uma diferença estatisticamente significantes entre os genótipos dos grupos e as variáveis quantitativas. A variante rs12502572 apresenta uma associação com a relação cintura-quadril ($p=0,00$; tabela 19) e o polimorfismo rs6536991 também mostra uma associação com a relação cintura-quadril ($p=0,00$; tabela 20) entre o grupo de obesos. Ainda o polimorfismo rs12502572 apresenta uma associação significativa entre obesos e os níveis de HDL ($p=0,04$; tabela 20; gráfico 9)

Tabela 19: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs6536991.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	TT	CT	CC		TT	CT	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,96 (21,60; 24,43)	22,35 (20,51; 23,68)	22,53 (19,68; 24,44)	0,31	32,34 (31,14; 35,45)	33,46 (31,46; 35,72)	34,36 (31,88; 38,85)	0,25
CC (cm)	82,00 (73,50; 88,00)	75,50 (70,00; 84,25)	77,00 (66,63; 85,50)	0,23	106,00 (100,25; 115,00)	102,00 (97,50; 109,25)	104,00 (95,00; 108,75)	0,14
CQ (cm)	95,50 (90,50; 97,75)	92,00 (87,75; 96,50)	91,00 (88,13; 94,75)	0,15	111,50 (105,38; 121,50)	111,50 (104,75; 118,50)	114,00 (111,25; 125,00)	0,17
RCQ	0,85 ± 0,10	0,85 ± 0,09	0,83 ± 0,09	0,74	0,96 ± 0,09	0,93 ± 0,07	0,88 ± 0,08	0,00
CP (cm)	35,00 (32,00; 36,75)	33,00 (31,75; 36,00)	31,75 (30,00; 36,75)	0,34	38,75 (37,00; 42,38)	37,25 (35,50; 40,00)	37,00 (35,00; 40,00)	0,14
PAS (mmHg)	120,00 (102,50; 137,50)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 127,50)	0,78	140,00 (120,00; 150,00)	130,00 (117,75; 140,00)	140,00 (120,00; 155,00)	0,11
PAD (mmHg)	70,00 (70,00; 90,00)	73,00 (70,00; 80,00)	73,00 (60,00; 87,50)	0,65	80,00 (70,00; 100,00)	80,00 (80,00; 96,00)	90,00 (80,00; 100,00)	0,60
Glicose (mg/dl)	93,00 (88,00; 111,00)	95,00 (85,00; 105,00)	102,50 (88,75; 148,50)	0,39	103,00 (96,00; 146,50)	107,00 (98,00; 122,00)	104,00 (97,50; 122,50)	0,99
Colesterol Total (mg/dl)	180,00 (161,00; 242,00)	165,00 (138,50; 234,50)	178,00 (149,00; 220,00)	0,29	200,00 (170,00; 233,00)	205,00 (172,75; 249,75)	198,50 (167,75; 250,75)	0,97
HDL (mg/dl)	52,00 (41,00; 63,00)	51,00 (41,50; 63,00)	45,00 (39,00; 63,00)	0,99	45,00 (39,00; 52,00)	49,00 (43,25; 57,00)	54,00 (46,75; 62,25)	0,03
LDL (mg/dl)	115,00 (94,00; 146,00)	94,00 (78,00; 142,50)	100,00 (82,00; 130,00)	0,37	127,00 (104,00; 165,00)	130,00 (100,75; 165,00)	121,00 (98,25; 160,25)	0,90
VLDL (mg/dl)	20,00 (15,00; 29,00)	16,00 (13,50; 21,00)	17,00 (11,00; 29,00)	0,11	28,00 (22,00; 33,75)	24,50 (17,00; 34,75)	25,00 (15,75; 32,25)	0,51
Triglicerídeo (mg/dl)	98,00 (76,00; 143,00)	84,00 (66,00; 104,50)	86,00 (55,00; 147,00)	0,12	139,50 (109,25; 167,75)	121,00 (86,00; 170,00)	125,00 (79,50; 159,75)	0,52

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 20: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs12502572.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	GG	AG	AA		GG	AG	AA	
IMC (Kg/m ²)	23,34 (22,04; 24,58)	22,77 (21,18; 24,29)	22,92 (19,72; 24,25)	0,36	32,83 (31,06; 36,83)	33,14 (31,45; 35,80)	34,25 (32,26; 38,52)	0,27
CC (cm)	82,00 (73,50; 88,75)	77,50 (70,25; 84,75)	75,20 (70,00; 85,00)	0,22	106,50 (100,75; 114,25)	103,00 (97,75; 109,50)	101,50 (95,25; 108,75)	0,22
CQ (cm)	95,75 (92,00; 97,75)	92,00 (89,25; 97,00)	92,00 (87,50; 95,00)	0,13	109,75 (104,75; 120,75)	112,00 (105,00; 118,00)	115,00 (105,25; 123,75)	0,39
RCQ	0,86 ± 0,09	0,85 ± 0,10	0,84 ± 0,09	0,78	0,96 ± 0,09	0,93 ± 0,09	0,89 ± 0,06	0,00
CP (cm)	35,00 (32,00; 36,00)	34,00 (31,63; 36,75)	32,00 (30,00; 36,00)	0,26	38,75 (34,50; 40,00)	37,50 (36,00; 41,00)	37,00 (35,13; 39,00)	0,46
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 127,50)	120,00 (110,00; 137,50)	120,00 (100,00; 130,00)	0,91	140,00 (120,00; 155,00)	130,00 (120,00; 140,00)	130,00 (120,00; 140,00)	0,37
PAD (mmHg)	75,00 (70,00; 90,00)	78,00 (70,00; 80,00)	76,00 (60,00; 82,50)	0,69	90,00 (75,00; 100,00)	80,00 (80,00; 98,00)	90,00 (80,00; 99,00)	0,62
Glicose (mg/dl)	102,50 (90,00; 115,50)	94,00 (84,50; 103,00)	101,00 (88,00; 148,00)	0,28	102,00 (98,00; 111,00)	106,50 (97,50; 124,25)	107,50 (98,50; 134,50)	0,60
Colesterol Total (mg/dl)	176,50 (155,25; 221,75)	176,50 (160,25; 240,50)	164,50 (143,00; 218,00)	0,43	201,00 (169,50; 231,00)	199,50 (169,50; 242,75)	208,50 (156,50; 260,50)	0,95
HDL (mg/dl)	45,00 (41,00; 56,75)	52,50 (42,00; 69,00)	49,00 (40,25; 60,75)	0,50	44,00 (38,00; 48,50)	48,00 (39,75; 57,50)	52,00 (46,75; 58,50)	0,04
LDL (mg/dl)	112,50 (84,75; 137,75)	107,50 (84,50; 144,75)	93,00 (78,75; 130,00)	0,28	128,00 (99,00; 154,00)	124,00 (99,00; 165,00)	128,50 (87,75; 174,00)	0,92
VLDL (mg/dl)	19,00 (14,25; 24,50)	17,00 (14,25; 23,50)	15,50 (11,00; 27,00)	0,61	26,00 (20,00; 33,00)	26,00 (17,00; 36,50)	24,50 (19,25; 33,00)	0,99
Triglicerídeo (mg/dl)	97,00 (70,75; 121,50)	85,00 (71,50; 118,25)	78,50 (55,00; 134,50)	0,61	131,00 (99,00; 167,00)	125,50 (84,25; 174,50)	122,50 (95,25; 165,25)	0,99

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Gráfico 7: Distribuição genotípica do polimorfismo rs12502572 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.

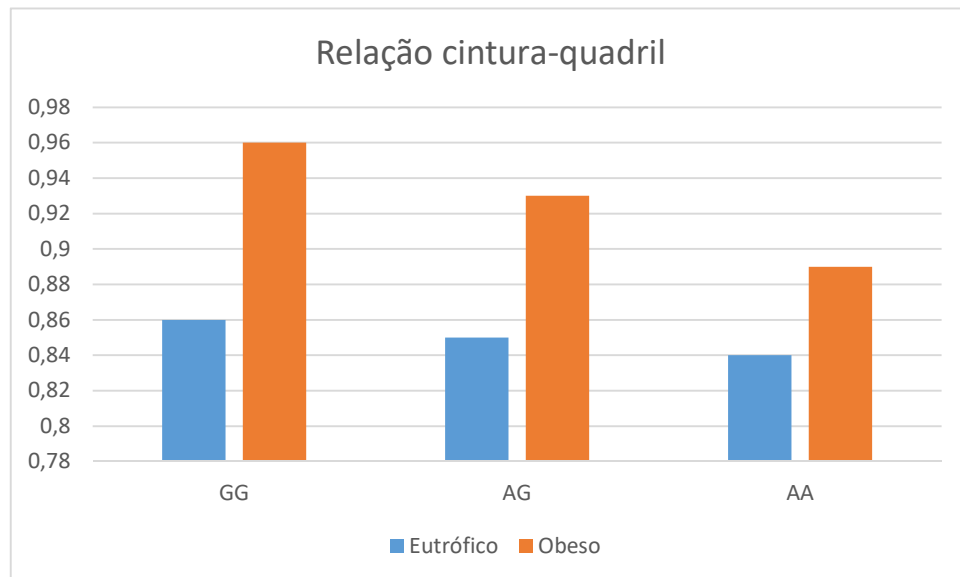


Gráfico 8: Distribuição genotípica do polimorfismo rs6536991 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.

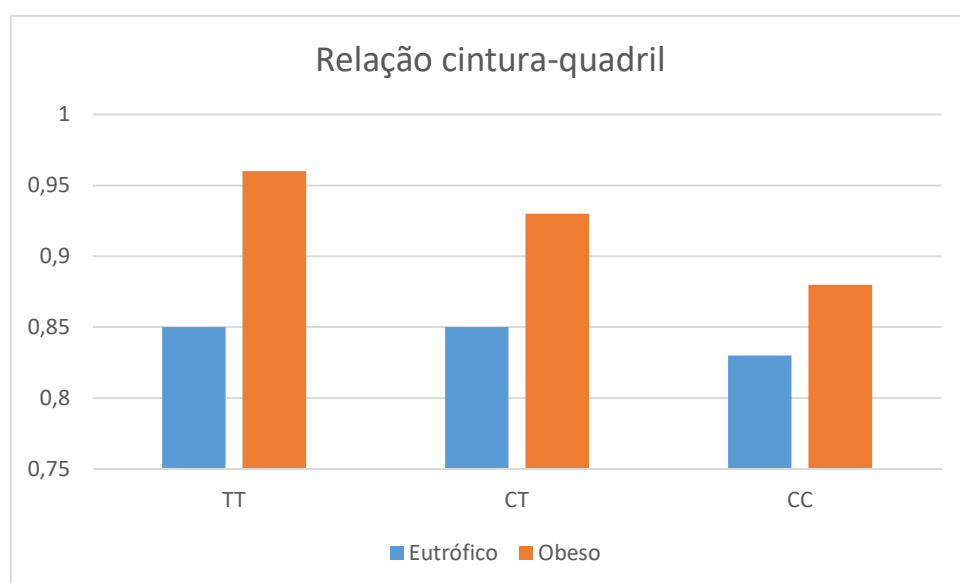
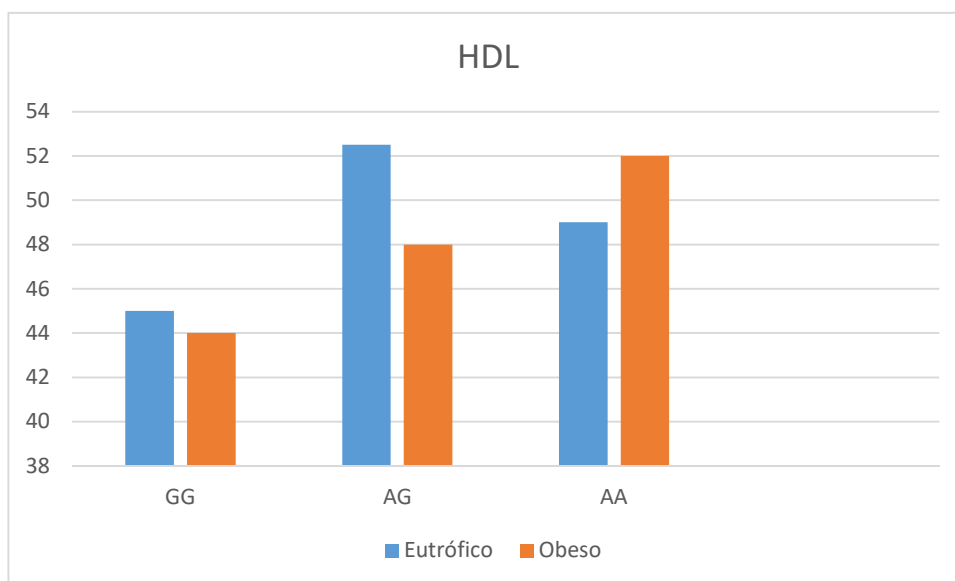


Gráfico 9: Distribuição genotípica do polimorfismo rs12502572 nos grupos eutrófico e obeso para HDL.



6.2.6. Gene *AGTR1*

No gene *AGTR1* foi avaliado o polimorfismo rs5186. Na avaliação do equilíbrio de Hardy-Weinberg o grupo de eutróficos ($p=0,04$; tabela 21) se desvia significativamente do equilíbrio enquanto o grupo de obesos se mantém em equilíbrio de acordo com o princípio. As distribuições das frequências alélicas e genotípicas não apresentaram diferenças estatísticas entre os dois grupos.

Tabela 21: Distribuição alélica e genotípica do polimorfismo rs5186

Gene/SNP	Genótipo	Obesos	n	Eutróficos	n	Total	p'
<i>AGTR1</i> <i>rs5186</i>	AA		78		70	148	0,12
	AC		37		17	54	
	CC		8		5	13	
	Total		123		92	215	
	$p(H-W)$		0,47		0,04		
Alelos							p''
	A		193		157	350	0,07
	C		53		27	80	
	Total		246		184	430	

O valor de p é referente ao nível de significância no teste de Hardy-Weinberg; p' é o valor da significância no teste de homogeneidade entre as amostras; p'' é o valor da significância no teste das diferenças alélicas.

Para a verificação das variáveis quantitativas associadas ao polimorfismo, os resultados nos mostram que entre o grupo obeso foram significantes as variáveis circunferência de cintura ($p=0,01$; Gráfico 10) e a relação cintura-quadril ($p=0,01$; Gráfico 11), entre eutróficos a variável HDL foi estatisticamente significativa ($p=0,01$) (Tabela 22).

Tabela 22: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs5186.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	AA	AC	CC		AA	AC	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,95 (21,11; 24,33)	21,88 (19,80; 23,92)	21,12 (20,12; 24,10)	0,58	33,19 (31,13; 35,55)	33,41 (31,52; 37,09)	34,86 (34,07; 36,79)	0,18
CC (cm)	78,00 (70,00; 86,25)	75,00 (68,00; 83,00)	76,00 (73,00; 84,50)	0,46	101,00 (96,00; 107,00)	107,50 (98,25; 114,50)	108,00 (106,25; 111,50)	0,01
CQ (cm)	93,75 (88,88; 96,50)	92,00 (84,75; 97,50)	91,00 (87,50; 96,50)	0,79	112,00 (105,00; 118,50)	111,00 (105,50; 120,00)	118,50 (114,25; 122,63)	0,09
RCQ	0,85 ± 0,09	0,83 ± 0,11	0,85 ± 0,06	0,64	0,91 ± 0,07	0,96 ± 0,09	0,90 ± 0,09	0,00
CP (cm)	34,00 (31,38; 36,00)	32,00 (30,50; 35,25)	36,00 (33,50; 39,00)	0,06	37,00 (35,00; 40,00)	38,00 (36,45; 41,00)	38,50 (36,00; 40,25)	0,37
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (105,00; 125,00)	130,00 (105,00; 155,00)	0,49	130,00 (120,00; 140,00)	140,00 (120,00; 150,00)	130,00 (120,00; 147,50)	0,68
PAD (mmHg)	78,00 (70,00; 82,50)	70,00 (65,00; 80,00)	80,00 (70,00; 95,00)	0,24	85,00 (80,00; 100,00)	85,00 (80,00; 100,00)	80,00 (80,00; 93,75)	0,98
Glicose (mg/dl)	94,00 (86,75; 106,75)	102,00 (93,00; 111,50)	105,00 (91,75; 114,50)	0,19	104,00 (98,00; 114,50)	113,50 (100,50; 152,25)	99,50 (87,75; 144,00)	0,10
Colesterol Total (mg/dl)	172,00 (149,00; 225,00)	181,00 (150,00; 276,50)	193,50 (127,75; 215,75)	0,72	199,50 (164,75; 232,75)	224,00 (183,00; 265,00)	197,00 (166,00; 288,50)	0,20
HDL (mg/dl)	53,00 (42,00; 66,00)	46,00 (41,50; 57,50)	35,50 (29,75; 38,25)	0,01	49,00 (44,00; 57,00)	48,00 (39,00; 60,00)	42,00 (36,00; 55,50)	0,45
LDL (mg/dl)	104,00 (79,00; 136,00)	120,00 (86,50; 170,50)	115,00 (73,75; 142,00)	0,39	122,00 (96,75; 154,00)	135,00 (105,00; 183,00)	140,00 (92,75; 273,00)	0,24
VLDL (mg/dl)	17,00 (12,00; 23,00)	19,00 (15,50; 24,00)	36,00 (18,25; 48,50)	0,1	23,50 (17,00; 32,00)	31,00 (23,00; 39,50)	24,00 (18,50; 29,00)	0,08
Triglicerídeo (mg/dl)	84,00 (61,00; 116,00)	95,00 (77,50; 121,50)	181,00 (89,75; 242,25)	0,11	118,00 (86,00; 160,25)	149,50 (113,75; 190,50)	121,00 (92,50; 146,00)	0,08

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Gráfico 10: Distribuição genotípica do polimorfismo rs5186 nos grupos eutrófico e obeso para circunferência de cintura.

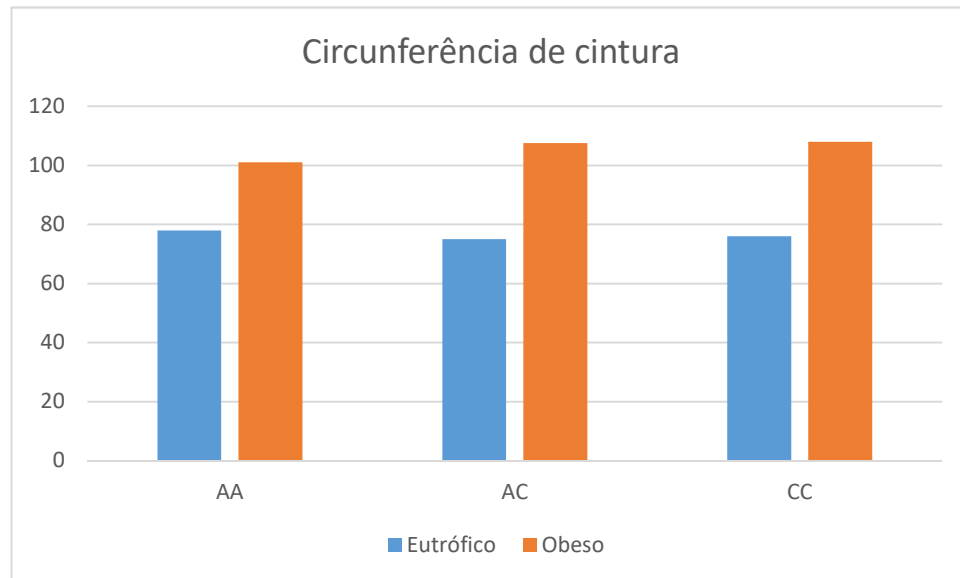
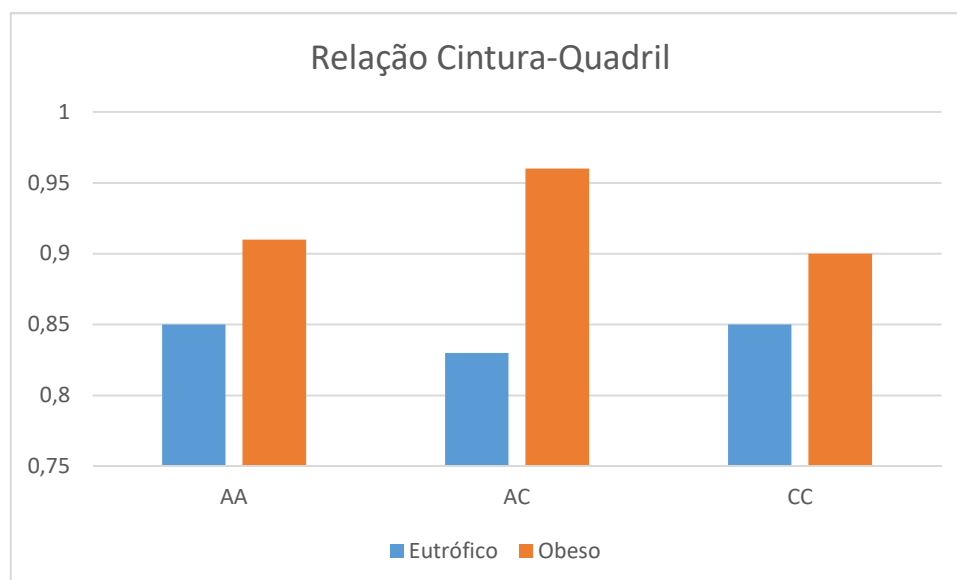


Gráfico 11: Distribuição genotípica do polimorfismo rs5186 nos grupos eutrófico e obeso para relação cintura-quadril.



6.2.7. Gene *RENBP*

No gene *RENBP* foram analisados quatro polimorfismos: rs2269371, rs5945377, rs7883568 e rs2269372.

A análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizada sendo separada por sexo e verificamos que as variantes estão em desequilíbrio, acreditamos que esse desvio esteja sendo causado devido à localização do gene, pois seu locus é no cromossomo X (Tabela 23).

Tabela 23: Distribuição alélica e genotípica dos polimorfismos rs2269371, rs5945377, rs7883568 e rs2269372.

<i>RENPB</i> <i>rs2269371</i>	Alelos	Mulher	Homem
	T	0,82	0,79
	C	0,18	0,21
	Genótipo		
	TT	151	86
	TC	53	0
	CC	13	23
	Total	217	109
	χ^2	7,638	$p = 0,022$
<i>RENPB</i> <i>rs2269372</i>	Alelos	Mulher	Homem
	A	0,43	0,55
	G	0,57	0,45
	Genótipo		
	AA	44	58
	AG	92	0
	GG	74	47
	Total	210	105
	χ^2	16,882	$p = 0,000$
<i>RENPB</i> <i>rs5945377</i>	Alelos	Mulher	Homem
	C	0,5	0,48
	G	0,5	0,52
	Genótipo		
	CC	62	53
	CG	94	0
	GG	60	57
	Total	216	110
	χ^2	4,139	$p = 0,126$
<i>RENPB</i> <i>rs7883568</i>	Alelos	Mulher	Homem
	T	0,92	0,9
	C	0,08	0,1
	Genótipo		
	TT	177	95
	TC	23	0
	CC	5	10
	Total	205	105
	χ^2	11,003	$p = 0,004$

As diferenças entre os genótipos e as variáveis quantitativas foi observada em três dos quatro polimorfismos. Entre o grupo obeso para o rs2269371 temos diferenças estatisticamente significantes com a variável pressão arterial diastólica ($p=0,04$; Gráfico 12) (Tabela 24). Entre os grupos, o polimorfismo rs2269372 foi associado à RCQ ($p=0,00$), CP ($p=0,00$) e HDL ($p=0,04$) no grupo obeso e à CP ($p=0,004$) e glicose ($p=0,03$) no grupo eutrófico (Tabela 25). E o rs5945377 teve duas diferenças significantes estatisticamente no grupo eutrófico, são elas: circunferência de pescoço ($p=0,02$) e HDL ($p=0,003$) (Tabela 26). No grupo de obesos foram RCQ ($p=0,00$) e circunferência de pescoço ($p=0,00$). A variante rs78833568 não apresentou diferenças estatisticamente significantes (Tabela 27).

Tabela 24: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs2269371.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	TT	TC	CC		TT	TC	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,86 (20,86; 24,04)	22,83 (20,96; 24,46)	22,48 (20,31; 24,61)	0,93	32,77 (31,08; 35,98)	34,38 (32,16; 37,77)	34,06 (33,36; 34,36)	0,13
CC (cm)	78,00 (70,50; 86,50)	73,00 (70,00; 87,00)	77,50 (71,25; 82,50)	0,94	103,00 (97,63; 108,38)	102,50 (97,38; 110,75)	108,75 (103,00; 118,00)	0,25
CQ (cm)	93,50 (88,00; 96,75)	94,00 (90,00; 97,00)	89,50 (86,00; 96,00)	0,18	111,25 (105,00; 119,50)	116,75 (109,50; 123,25)	113,00 (105,25; 126,50)	0,16
RCQ	0,85 ± 0,09	0,82 ± 0,10	0,87 ± 0,10	0,4	0,93 ± 0,08	0,89 ± 0,10	0,97 ± 0,10	0,06
CP (cm)	34,00 (31,75; 36,50)	32,00 (29,00; 34,00)	36,00 (31,38; 36,25)	0,07	38,00 (35,50; 40,88)	37,00 (33,75; 39,00)	39,25 (36,00; 43,50)	0,08
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	120,00 (100,00; 140,00)	120,00 (107,50; 130,00)	0,68	130,00 (120,00; 140,00)	140,00 (120,00; 152,50)	135,00 (120,00; 140,00)	0,38
PAD (mmHg)	80,00 (70,00; 80,00)	70,00 (60,00; 90,00)	75,00 (67,50; 90,00)	0,45	80,00 (80,00; 95,00)	90,00 (80,00; 100,00)	95,00 (82,50; 100,00)	0,04
Glicose (mg/dl)	95,00 (87,00; 111,25)	91,50 (84,00; 103,25)	105,00 (97,75; 140,25)	0,09	104,50 (97,25; 126,50)	106,00 (98,75; 130,50)	111,00 (105,00; 270,00)	0,56
Colesterol Total (mg/dl)	172,50 (154,00; 225,50)	196,00 (153,00; 242,00)	150,50 (128,00; 226,75)	0,22	201,00 (169,00; 245,00)	201,50 (167,25; 247,50)	237,00 (191,00; 251,50)	0,64
HDL (mg/dl)	51,50 (41,00; 61,50)	57,00 (44,00; 70,00)	43,50 (39,75; 53,00)	0,25	47,00 (40,00; 58,00)	50,50 (47,00; 57,00)	38,00 (35,00; 57,00)	0,21
LDL (mg/dl)	111,00 (81,75; 142,00)	110,00 (91,00; 136,00)	87,00 (71,50; 130,75)	0,37	126,00 (100,00; 165,00)	123,00 (91,00; 157,25)	156,00 (109,50; 175,50)	0,67
VLDL (mg/dl)	17,50 (14,00; 24,25)	16,00 (12,00; 24,00)	17,00 (15,25; 25,75)	0,91	25,50 (17,00; 33,75)	26,50 (17,75; 32,50)	32,00 (20,00; 51,00)	0,62
Triglicerídeo (mg/dl)	87,50 (68,00; 122,50)	80,00 (62,00; 121,00)	85,00 (76,50; 128,50)	0,91	124,00 (87,00; 167,00)	132,00 (90,00; 162,50)	158,00 (101,00; 255,00)	0,59

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 25: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs2269372.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	AA	AG	GG		AA	AG	GG	
IMC (Kg/m ²)	22,84 (21,14; 24,40)	22,22 (19,40; 24,17)	22,86 (20,64; 24,39)	0,42	33,51 (31,08; 35,73)	33,46 (31,55; 37,20)	33,39 (30,85; 36,08)	0,87
CC (cm)	78,00 (72,00; 87,25)	74,00 (69,00; 83,50)	80,00 (71,00; 85,00)	0,26	107,25 (99,25; 112,00)	100,50 (96,25; 108,00)	102,00 (98,00; 107,38)	0,11
CQ (cm)	92,00 (88,38; 96,13)	93,00 (86,00; 97,50)	94,00 (90,00; 97,00)	0,57	112,50 (103,25; 119,00)	113,00 (106,13; 119,50)	112,50 (106,13; 120,00)	0,66
RCQ	0,86 ± 0,10	0,81 ± 0,09	0,85 ± 0,08	0,18	0,96 ± 0,09	0,90 ± 0,09	0,91 ± 0,07	0,00
CP (cm)	36,00 (32,00; 37,25)	32,00 (29,50; 33,75)	33,00 (31,00; 36,00)	0,004	40,00 (36,25; 43,75)	37,00 (35,00; 38,75)	37,60 (35,00; 40,00)	0,00
PAS (mmHg)	120,00 (107,50; 130,00)	120,00 (100,00; 140,00)	120,00 (110,00; 130,00)	0,98	130,00 (120,00; 150,00)	140,00 (120,00; 147,50)	130,00 (120,00; 140,00)	0,54
PAD (mmHg)	70,00 (70,00; 80,00)	73,00 (70,00; 88,75)	80,00 (70,00; 90,00)	0,55	80,00 (71,25; 100,00)	90,00 (80,00; 100,00)	80,00 (80,00; 90,00)	0,29
Glicose (mg/dl)	102,00 (89,00; 125,00)	89,00 (79,00; 100,50)	100,50 (88,25; 110,25)	0,03	110,50 (101,25; 130,25)	105,00 (98,00; 128,75)	102,00 (95,00; 119,50)	0,45
Colesterol Total (mg/dl)	172,00 (154,00; 214,00)	174,00 (156,50; 216,00)	171,00 (146,50; 241,50)	0,99	202,00 (171,50; 251,50)	215,00 (165,50; 249,50)	193,50 (168,50; 225,00)	0,43
HDL (mg/dl)	43,00 (40,00; 56,00)	57,00 (43,00; 67,00)	50,00 (41,50; 67,00)	0,08	44,00 (38,50; 53,50)	50,00 (45,50; 61,00)	49,00 (41,25; 55,75)	0,04
LDL (mg/dl)	106,00 (87,00; 140,00)	95,00 (76,50; 130,50)	118,00 (78,00; 146,50)	0,65	130,00 (103,00; 173,00)	130,00 (88,50; 172,00)	119,00 (99,75; 143,00)	0,30
VLDL (mg/dl)	19,00 (15,00; 29,00)	17,00 (12,00; 22,50)	16,00 (13,00; 23,00)	0,31	26,00 (21,00; 34,00)	26,00 (17,50; 34,50)	25,00 (17,00; 32,00)	0,46
Triglicerídeo (mg/dl)	94,00 (76,00; 143,00)	84,00 (61,00; 114,00)	81,00 (65,00; 115,50)	0,29	131,00 (104,00; 170,00)	126,00 (87,50; 170,00)	124,00 (83,00; 158,00)	0,43

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 26: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs5945377.

Variáveis	Eutrófico			<i>p</i> *	Obeso			<i>p</i> *
	GG	CG	CC		GG	CG	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,68 (21,13; 24,43)	22,30 (19,53; 24,10)	22,92 (21,10; 24,37)	0,43	33,41 (31,06; 35,99)	33,92 (31,59; 38,12)	33,28 (31,54; 35,65)	0,53
CC (cm)	77,50 (70,38; 85,50)	75,75 (67,75; 83,75)	81,00 (71,50; 86,00)	0,37	105,00 (98,50; 111,00)	100,00 (94,00; 108,00)	104,10 (100,00; 110,00)	0,09
CQ (cm)	92,00 (88,00; 96,38)	93,00 (87,75; 96,00)	94,00 (91,00; 97,00)	0,51	110,00 (103,00; 116,00)	114,50 (107,00; 120,75)	112,00 (105,00; 123,00)	0,11
RCQ	0,85 ± 0,10	0,82 ± 0,10	0,86 ± 0,08	0,31	0,95 ± 0,08	0,89 ± 0,08	0,93 ± 0,08	0,00
CP (cm)	35,50 (31,63; 36,75)	32,00 (29,75; 33,13)	35,00 (32,00; 37,00)	0,02	39,00 (36,00; 42,00)	37,00 (35,00; 38,00)	38,00 (36,00; 41,00)	0,00
PAS (mmHg)	120,00 (102,50; 130,00)	120,00 (107,50; 142,50)	120,00 (110,00; 130,00)	0,48	130,00 (120,00; 150,00)	140,00 (120,00; 140,00)	125,00 (117,75; 142,50)	0,48
PAD (mmHg)	70,00 (70,00; 80,00)	80,00 (70,00; 85,00)	80,00 (65,00; 90,00)	0,19	80,00 (75,00; 96,00)	90,00 (80,00; 100,00)	80,00 (80,00; 90,00)	0,08
Glicose (mg/dl)	95,00 (88,50; 117,00)	95,00 (82,25; 118,50)	101,00 (87,75; 112,50)	0,74	109,00 (99,00; 127,00)	104,00 (96,00; 135,00)	106,50 (98,25; 126,50)	0,93
Colesterol Total (mg/dl)	165,00 (143,50; 209,00)	192,50 (164,75; 235,75)	164,00 (146,00; 234,00)	0,30	202,00 (171,50; 254,00)	215,00 (171,50; 254,00)	191,50 (156,50; 219,00)	0,06
HDL (mg/dl)	44,00 (40,00; 56,50)	60,50 (52,75; 71,50)	46,00 (40,00; 56,00)	0,003	46,00 (38,50; 58,00)	50,00 (46,00; 60,00)	46,50 (40,75; 54,25)	0,23
LDL (mg/dl)	100,00 (81,50; 135,50)	106,00 (81,75; 137,00)	109,00 (76,00; 144,00)	0,93	129,00 (101,50; 173,00)	135,00 (98,00; 172,00)	115,50 (92,75; 143,00)	0,09
VLDL (mg/dl)	17,00 (15,00; 28,00)	18,50 (14,00; 23,25)	15,00 (12,00; 23,00)	0,24	25,00 (19,00; 34,00)	29,00 (19,50; 41,00)	24,00 (16,50; 31,00)	0,23
Triglicerídeo (mg/dl)	87,00 (74,50; 140,00)	94,00 (69,50; 117,50)	75,00 (61,00; 117,00)	0,25	126,00 (95,00; 170,00)	137,50 (94,50; 191,75)	119,00 (82,50; 155,00)	0,27

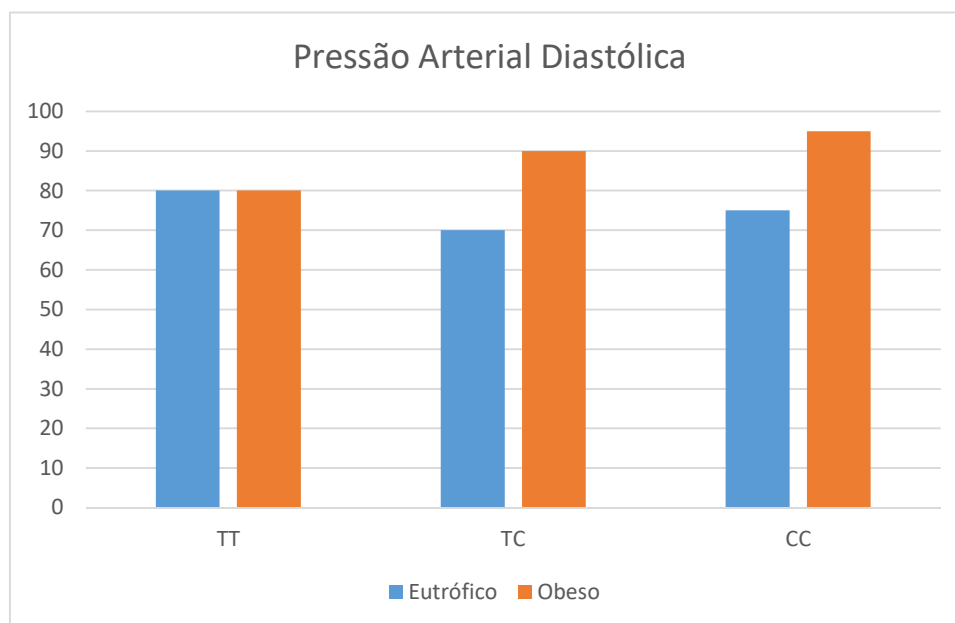
IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Tabela 27: Diferença entre as variáveis entre os grupos em relação ao polimorfismo rs78833568.

Variáveis	Eutrófico			p^*	Obeso			p^*
	TT	TC	CC		TT	TC	CC	
IMC (Kg/m ²)	22,85 (20,47; 24,38)	21,88 (20,92; 24,21)	23,51 (21,23; 23,81)	0,96	33,59 (31,45; 35,97)	33,24 (31,87; 37,78)	32,64 (31,36; 38,33)	0,84
CC (cm)	77,00 (70,38; 85,00)	72,00 (69,00; 85,50)	81,00 (70,00; 92,00)	0,8	103,00 (97,75; 109,00)	101,50 (96,25; 112,38)	109,50 (96,00; 121,00)	0,62
CQ (cm)	93,00 (88,00; 96,00)	96,00 (80,50; 97,00)	97,00 (93,00; 101,00)	0,33	113,00 (105,00; 120,00)	110,50 (103,00; 128,50)	115,00 (109,50; 122,75)	0,68
RCQ	0,85 ± 0,09	0,84 ± 0,09	0,85 ± 0,14	0,99	0,93 ± 0,09	0,90 ± 0,07	0,93 ± 0,06	0,55
CP (cm)	34,00 (31,13; 36,00)	31,00 (29,00; 32,00)	41,00 (32,00; 44,00)	0,02	37,50 (35,50; 40,00)	37,75 (35,38; 40,13)	39,50 (36,63; 44,50)	0,46
PAS (mmHg)	120,00 (110,00; 130,00)	110,00 (105,00; 135,00)	130,00 (130,00; 170,00)	0,13	140,00 (120,00; 150,00)	125,00 (110,00; 140,00)	115,50 (107,50; 140,00)	0,15
PAD (mmHg)	76,00 (70,00; 80,00)	70,00 (65,00; 75,00)	90,00 (85,00; 100,00)	0,05	85,00 (80,00; 100,00)	85,00 (80,00; 92,50)	80,00 (70,00; 97,50)	0,53
Glicose (mg/dl)	96,00 (87,25; 108,75)	98,00 (93,00; 319,75)	86,00 (51,00; 117,00)	0,45	106,00 (98,00; 122,00)	102,00 (94,50; 110,00)	121,50 (108,00; 134,75)	0,14
Colesterol Total (mg/dl)	174,00 (153,00; 226,00)	189,00 (118,00; 281,00)	127,00 (91,00; 222,00)	0,41	210,50 (169,25; 248,75)	181,00 (163,00; 205,00)	201,50 (172,50; 254,25)	0,43
HDL (mg/dl)	51,00 (42,00; 61,50)	46,00 (39,25; 73,00)	35,00 (30,00; 46,00)	0,15	47,50 (40,25; 55,75)	49,00 (42,50; 65,50)	47,50 (37,75; 55,25)	0,65
LDL (mg/dl)	109,00 (83,00; 139,50)	109,50 (67,50; 198,00)	70,00 (53,00; 146,00)	0,52	129,50 (100,50; 165,00)	109,00 (89,00; 123,00)	132,50 (93,00; 167,75)	0,32
VLDL (mg/dl)	17,00 (14,00; 23,50)	19,50 (11,25; 24,00)	11,00 (8,00; 41,00)	0,7	26,00 (19,00; 34,00)	18,50 (16,25; 25,75)	37,00 (12,75; 48,00)	0,10

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; CQ: circunferência de quadril; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência de pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

Gráfico 12: Distribuição genotípica do polimorfismo rs2269371 nos grupos eutrófico e obeso para pressão arterial diastólica.



6.3. Análise multivariada

Para a análise de regressão linear as variáveis quantitativas com distribuição não normal passaram por transformação logarítmica. Apenas as associações significantes são apresentadas nas tabelas a seguir. Para validação dos dados realizamos uma análise de SNK (Student-Newman-Keuls) para cada resultado estatisticamente significativo. A seguir são apresentados os melhores modelos da análise de regressão, os coeficientes e a análise de SNK para as variáveis IMC, circunferência de cintura, circunferência de quadril, relação cintura-quadril, circunferência de pescoço, pressão arterial diastólica, colesterol total, HDL, LDL, VLDL e triglicerídeo respectivamente.

Podemos observar o efeito do polimorfismo rs17817449 do gene *FTO* sob o IMC (Tabela 28), a mesma variante também influencia a circunferência de cintura (Tabela 29) e a relação cintura-quadril (Tabela 31). Já a variante rs5945377 do gene *RENPB* tem efeito sob a circunferência de quadril (Tabela 30), assim como o rs5186 do gene *AGTR1* (Tabela 30). Também influenciando a variável relação cintura-quadril temos os rs9939609 do gene *FTO* (Tabela 31). Observamos também o efeito do polimorfismo rs7883568 do gene *RENPB* sob a circunferência de pescoço (Tabela 32) e pressão arterial diastólica (Tabela 33). Ainda para essa variável temos a associação positiva do rs1137101 do gene *LEPR* (Tabela 33). Já o polimorfismo rs1137100 do gene *LEPR* apresenta associação positiva com o colesterol total (Tabela 34). A variante rs5186 do gene *AGTR1* mostrou associação com as variáveis de perfil bioquímico colesterol total (Tabela 34) HDL (Tabela 35), LDL (Tabela 36), VLDL (Tabela 37) e triglicerídeo (Tabela 38).

Tabela 28: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente IMC

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	513,662	3	171,221	4,161	0,008
Resíduo	4073,953	99	41,151		
Total	4587,615	102			

Variável Dependente: IMC

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs17817449

Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	27,875	2,307		12,082	0,000
Sexo	-2,262	1,422	-0,151	-1,590	0,115
Idade	0,081	0,037	0,209	2,203	0,030
rs17817449	2,041	0,943	0,205	2,164	0,033

Análise Student-Newman-Keuls			
Polimorfismo	N	Médias (Kg/m ²)	
rs17817449		Grupo 1	Grupo 2
TT	59	28,5144	
GT	72	29,1699	
GG	17		32,8447
<i>P</i>		0,708	1

Tabela 29: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de cintura

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	4020,601	3	1340,200	4,560	0,005
Resíduo	29096,887	99	293,908		
Total	33117,489	102			

Variável Dependente: Circunferência de Cintura

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs17817449

Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	86,824	6,166		14,082	0,000
Sexo	1,643	3,801	0,041	0,432	0,667
Idade	0,269	0,098	0,258	2,743	0,007
rs17817449	6,133	2,520	0,230	2,434	0,017

Análise Student-Newman-Keuls			
Polimorfismo	N	Médias (cm)	
rs17817449		Grupo 1	Grupo 2
TT	59	90,63	
GT	72	94,26	
GG	17		104,65
<i>P</i>		0,43	1,00

Tabela 30: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de quadril

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão

Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	2738,25	4	684,562	3,453	0,011
Resíduo	19427,617	98	198,241		
Total	22165,867	102			

Variável Dependente: Circunferência de Quadril

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs5945377, rs5186

Coefficientes

Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	106,409	4,684		22,718	0,000
Sexo	-7,259	3,158	-0,220	-2,299	0,024
Idade	0,052	0,082	0,061	0,636	0,526
rs5945377	4,703	1,757	0,258	2,676	0,009
rs5186	4,725	2,378	0,196	1,987	0,050

Análise Student-Newman-Keuls

Polimorfismo	N	Médias (cm)	
rs5945377		Grupo 1	Grupo 2
GG	79	101,158	
CC	76	105,442	105,442
CG	66		107,432
<i>P</i>		0,078	0,412
Polimorfismo	N	Médias (cm)	
rs5186		Grupo 1	
AA	148	103,629	
AC	54	106,139	
CC	13	109,962	
<i>P</i>		0,217	

Tabela 31: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente relação cintura-quadril

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	0,335	4	0,084	10,65	0,000
Resíduo	0,764	97	0,008		
Total	1,099	101			
Variável Dependente: Relação Cintura-Quadril					
Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs17817449, rs9939609					
Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	0,797	0,033		24,320	0,000
Sexo	0,074	0,020	0,313	3,647	0,000
Idade	0,002	0,001	0,343	4,050	0,000
rs17817449	0,079	0,021	0,512	3,764	0,000
rs9939609	-0,053	0,020	-0,367	-2,696	0,008

Análise Student-Newman-Keuls

Polimorfismo	N	Médias
rs17817449		Grupo 1
TT	59	0,8742
GT	71	0,9158
GG	17	0,9312
<i>P</i>		0,074
Polimorfismo	N	Médias
rs9939609		Grupo 1
AT	78	0,8929
AA	26	0,8946
TT	95	0,8953
<i>P</i>		0,993

Tabela 32: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente circunferência de pescoço

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	4645,804	3	1548,601	1,465	0,229
Resíduo	104614,307	99	1056,71		
Total	109260,11	102			
Variável Dependente: Circunferência de Pescoço					
Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs7883568					
Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	33,892	10,261		3,303	0,001
Sexo	-1,573	7,205	-0,021	-0,218	0,828
Idade	0,072	0,187	0,038	0,384	0,701
rs7883568	13,978	6,727	0,205	2,078	0,040
Análise Student-Newman-Keuls					
	Polimorfismo	N	Médias (cm)		
	rs7883568		Grupo 1		
	TT	181	36,337		
	CC	9	39,833		
	TC	19	52,816		
	<i>P</i>		0,082		

Tabela 33: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente PAD

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão

Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	5261,714	4	1315,428	6,374	0,000
Resíduo	19813,375	96	206,389		
Total	25075,089	100			

Variável Dependente: PAD

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs1137101, rs7883568

Coefficientes

Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	59,827	5,071		11,798	0,000
Sexo	-0,025	3,360	-0,001	-0,007	0,994
Idade	0,300	0,085	0,322	3,525	0,001
rs1137101	6,949	2,479	0,266	2,802	0,006
rs7883568	6,409	2,983	0,196	2,148	0,034

Análise Student-Newman-Keuls

Polimorfismo	N	Médias (mmHg)
rs1137101		Grupo 1
AA	69	82
AG	114	82,57
GG	36	83,14
<i>P</i>		0,906
Polimorfismo	N	Médias (mmHg)
rs7883568		Grupo 1
TT	179	82,05
TC	19	82,11
CC	9	89,44
<i>P</i>		0,289

Tabela 34: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente colesterol total

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão

Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	83014,062	4	20753,516	10,54	0,000
Resíduo	181147,195	92	1968,991		
Total	264161,258	96			

Variável Dependente: Colesterol Total

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs1137100, rs5186

Coefficientes

Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	127,323	14,209		8,961	0,000
Sexo	-22,859	10,250	-0,196	-2,230	0,028
Idade	1,354	0,262	0,449	5,157	0,000
rs1137100	15,947	7,302	0,190	2,184	0,032
rs5186	17,408	8,450	0,183	2,060	0,042

Análise Student-Newman-Keuls

Polimorfismo	N	Médias (mg/dl)
rs1137100		Grupo 1
AA	137	198,3
AG	55	198,67
GG	19	213,05
<i>P</i>		0,465
Polimorfismo	N	Médias (mg/dl)
rs5186		Grupo 1
AA	143	194,55
CC	10	204,4
AC	52	216,79
<i>P</i>		0,34

Tabela 35: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente HDL

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	0,19	3	0,063	7,309	0,000
Resíduo	0,807	93	0,009		
Total	0,997	96			
Variável Dependente: HDL*					
Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs5186					
Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	1,659	0,029		56,595	0,000
Sexo	-0,060	0,021	-0,266	-2,798	0,006
Idade	0,001	0,001	0,227	2,412	0,018
rs5186	-0,045	0,018	-0,245	-2,558	0,012
Análise Student-Newman-Keuls					
Polimorfismo	N	Médias			
rs5186		Grupo 1	Grupo 2		
GG	10	1,5976			
AG	52		1,6817		
AA	143		1,7044		
<i>P</i>		1	0,47		

*Variável transformada em logaritmo de base 10

Tabela 36: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente LDL

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão

Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	0,666	3	0,222	10,116	0,000
Resíduo	2,04	93	0,022		
Total	2,706	96			

Variável Dependente: *LDL

Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs5186

Coefficientes

Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	1,873	0,047		40,197	0,000
Sexo	-0,064	0,034	-0,172	-1,875	0,064
Idade	0,004	0,001	0,399	4,399	0,000
rs5186	0,069	0,028	0,226	2,445	0,016

Análise Student-Newman-Keuls

Polimorfismo	N	Médias
rs5186		Grupo 1
AA	143	2,0502
AG	52	2,1229
GG	10	2,1277
P		0,294

*Variável transformada em logaritmo de base 10

Tabela 37: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente VLDL

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	0,765	3	0,255	6,638	0,000
Resíduo	3,533	92	0,038		
Total	4,297	95			
Variável Dependente: *VLDL					
Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs5186					
Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	1,115	0,062		18,092	0,000
Sexo	0,005	0,046	0,011	0,113	0,911
Idade	0,004	0,001	0,347	3,644	0,000
rs5186	0,081	0,039	0,201	2,060	0,042
Análise Student-Newman-Keuls					
Polimorfismo	N	Médias			
rs5186		Grupo 1			
AA	143	1,3143			
AG	50	1,4126			
GG	9	1,4214			
<i>P</i>		0,22			

*Variável transformada em logaritmo de base 10

Tabela 38: Análise de regressão linear e SNK da variável dependente triglicerídeo

ANOVA do Modelo final da Análise de regressão					
Fonte	SQ	gl	QM	Z	P
Regressão	0,752	3	0,251	6,571	0,00
Resíduo	3,51	92	0,038		
Total	4,262	95			
Variável Dependente: *Triglicerídeo					
Preditores: (Constante), Idade, Sexo, rs5186					
Coefficientes					
Variável	B	EP	Beta	t	P
(Constante)	1,818	0,061		29,588	0,000
Sexo	0,006	0,045	0,012	0,125	0,901
Idade	0,004	0,001	0,344	3,606	0,001
rs5186	0,082	0,039	0,202	2,075	0,041

Análise Student-Newman-Keuls		
Polimorfismo	N	Médias
rs5186		Grupo 1
AA	143	2,0138
AG	49	2,1049
GG	9	2,1201
<i>P</i>		0,223

*Variável transformada em logaritmo de base 10

Na regressão logística binária fizemos a validação do resultado por meio do teste do qui-quadrado e a variável categórica amostra foi estatisticamente significativa com o polimorfismo rs17817449 do gene *FTO* ($p=0,05$; tabela 39).

Tabela 39: Regressão logística binária entre a variável amostra e o rs17817449 do gene *FTO*

Variáveis	B	E.P.	Wald	gl	<i>P</i>	OR (IC 95%)
Sexo	-0,797	0,481	2,744	1,00	0,10	0,45 (0,18 - 1,16)
Idade	0,014	0,012	1,351	1,00	0,25	1,01 (0,99 - 1,04)
rs17817449	0,666	0,335	3,944	1,00	0,05	1,95 (1,02 - 4,70)

Alelos	Obeso	Eutrófico	Total	<i>P</i>	OR (IC 95%)
G	70	36	106	0,058	1,60 (0,98 - 2,63)
T	104	86	190		
Total	174	122	296		

Genótipos	Obeso	Eutrófico	Total	<i>P</i>	OR (IC 95%)
GG	14	3	17	0,027	4,22 (1,10 - 16,22)
TT	31	28	59		
Total	45	31	76		

7. DISCUSSÃO

A prevalência global da obesidade vem aumentando consideravelmente nas últimas décadas, o que faz com que a doença já seja considerada uma epidemia. Com múltiplos fatores de desenvolvimento, a compreensão dos mecanismos subjacentes à doença é um desafio. Atualmente, a doença é definida a partir de fatores ambientais como excesso de ingestão calórica e pouca atividade física. Porém, podemos perceber que existe uma variabilidade entre indivíduos que compartilham do mesmo ambiente, onde somente uma fração destes se tornam obesos (Valera *et al.*, 2015). Desta forma, podemos perceber que a influência da genética na composição da doença multifatorial é extremamente relevante e é esse fator que este estudo se propôs a avaliar.

Na análise descritiva deste estudo ao compararmos as variáveis antropométricas, pressóricas e bioquímicas de homens e mulheres temos diferenças significativas entre os dois grupos conforme o esperado. Porém, destaca-se a variável circunferência de cintura onde essa diferença não foi significativa e seus valores estão acima do ponto de corte ideal. Nossos resultados mostram que mulheres estão com a circunferência mais elevada que o recomendado (Mulheres: <80cm e homens: <90cm; Alberti *et al.*, 2009; Abeso, 2016), onde a mediana é quase similar a dos homens (Mulheres: 94,00 (84,00;100,00); Homens: 96,00 (83,87;102,00)). De fato, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, a circunferência de cintura é mais elevada em mulheres que em homens no Brasil (Pesquisa Nacional de Saúde, 2013). Além disso, mulheres tendem a acumular mais gordura que homens. Porém, os dois grupos apresentam a mediana acima do preconizado. Mulheres, que devem permanecer com menos de 80 cm de cintura, estão com 14 cm a mais na cintura do que é indicado. Já os homens devem ter menos que 90 cm e estão com 6 cm a mais. A circunferência de cintura elevada é associada ao maior risco de doenças cardiometabólicas (Klein *et al.*, 2007). Já foi verificado que um aumento de 10 cm na cintura aumenta o risco de insuficiência cardíaca em 1,3 vezes (Aune *et al.*, 2016). A concentração de gordura visceral também é associada ao desenvolvimento de diabetes tipo II (Vazquez *et al.*, 2007). Ao mesmo tempo podemos observar que em ambos os grupos a glicose está mais elevada (Mulheres: 102,00 (91,00;125,50); Homens: 103,00 (94,75;118,50)). Acreditamos que a adiposidade visceral elevada presente nessa amostra pode estar sendo influenciada pela alta glicemia.

Ao compararmos os grupos eutrófico, sobrepeso e obeso não houve distinção entre idade e sexo. Estes são fatores que em geral influenciam as análises. Também não foram observadas diferenças significantes entre as variáveis bioquímicas HDL, HDL reduzido, VLDL elevado e triglicerídeo elevado. Tais parâmetros bioquímicos quando alterados são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e uma comorbidade associada à obesidade, a dislipidemia. Logo, era de se esperar uma diferença significativa entre os grupos. No Brasil, 22,5% da população acima de 18 anos referiram um diagnóstico de dislipidemia independente do seu estado antropométrico (Vigitel, 2017). Na nossa população 16,3% apresentou triglicerídeos elevado e 36,1% o HDL reduzido. Quando avaliados sem o grupo sobrepeso ainda observamos essa ausência de diferença entre os grupos eutrófico e obesos com relação ao triglicerídeo elevado ($p=0,07$), o HDL reduzido ($p=0,52$) e o colesterol elevado ($p=0,10$). Não temos dados para analisar a dislipidemia na nossa amostra, porém muitos dos nossos achados foram relacionados a polimorfismos genéticos e variáveis bioquímicas entre os grupos de obesos e eutróficos. Desta forma, identificar indivíduos não obesos com alterações em parâmetros bioquímicos é capaz de evidenciar a existência de um fator de predisposição atuando entre esses indivíduos.

Há muito tempo as variantes do gene *FTO* vem sendo associadas à obesidade e a parâmetros antropométricos (Frayling *et al.*, 2007; Scuteri *et al.*, 2007). Recentemente, um estudo com modelo murino mostrou que tanto deleções e mutações pontuais quanto uma elevada expressão de *FTO* conduzem a padrões anormais de alimentação. Enquanto deleções e mutações pontuais levaram a altas taxas metabólicas, duplicações levaram à super expressão gênica (Chang *et al.*, 2018). As variantes do gene já foram associadas ao perfil lipídico, como HDL e triglicerídeos (Wiler *et al.*, 2013).

Em nosso estudo observamos associação positiva do polimorfismo rs17817449 com o IMC, onde indivíduos com o genótipo homozigoto mutante GG tiveram até 2 unidades a mais no IMC. Além disso, a variante teve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de obesos e o de eutróficos. Observamos que o genótipo homozigoto mutante oferece um risco 4,2 vezes maior de obesidade e somente o alelo de risco G apresenta um risco de 1,6 vezes de chance de desenvolvimento da obesidade. Nossos achados corroboram diversos estudos em diferentes populações,

como em mexicanos mestiços, onde o alelo de risco G foi associado à obesidade de grau II e III (Saldaña-Alvarez *et al.*, 2016), em indianos do norte da Índia (Srivastava *et al.*, 2015), em Praga na República Tcheca (Hubacek *et al.*, 2008; Hubacek *et al.*, 2015) e na Colômbia (Muñoz *et al.*, 2017). Já na Arábia Saudita o inverso foi observado, onde o alelo de risco foi o alelo selvagem T (Moselhy *et al.*, 2017). A associação das variantes do gene *FTO* como fator de risco para a obesidade vem sendo observada entre as populações, em especial os polimorfismos situados no primeiro íntron do gene. No Brasil, autores já evidenciaram a associação do rs9939609 com a obesidade (Fonseca *et al.*, 2019; Ramos *et al.*, 2012), mas a associação do rs17817449 com o fenótipo obeso é descrita pela primeira vez no Brasil em nosso trabalho.

Observamos também a associação do polimorfismo rs1121980 com a circunferência de quadril e do rs17817449 com a circunferência de cintura com a presença do alelo G aumentando em 6 cm a medida. Quando essas medidas estão elevadas pode ser um indício de obesidade abdominal. Essa variante quando analisada em conjunto com outros alelos de predisposição de baixo ou médio efeito mostra uma tendência de associação com a relação cintura-quadril e circunferência de quadril (Shahid *et al.*, 2018). Em nosso estudo indivíduos portadores do alelo de risco G tiveram as medidas mais elevadas. Os outros polimorfismos estudados do *FTO* foram significativamente correlacionados à relação cintura-quadril, variantes rs17817449 e rs9939609. A presença do alelo selvagem T do rs9939609 diminui 0,05 unidades a cada alelo T no genótipo. Foi observado o inverso para o rs17817449, onde os portadores do alelo mutante G que possuem os maiores valores da medida, com um aumento de 0,07 unidades a cada alelo de risco. Alguns autores não encontraram associação do rs17817449 com a RCQ (Wang *et al.*, 2011, Hubacek *et al.*, 2016; Ślęzak *et al.*, 2018), porém foi observada com o rs9939609 em uma amostra de adultos com síndrome metabólica (Ślęzak *et al.*, 2018). A RCQ é uma importante medida antropométrica capaz de avaliar a obesidade abdominal e mais eficaz que o IMC como preditor de risco cardiovascular (WHO, 2011). Atualmente, tem sido associada também a outras condições em indivíduos acima do peso como doença hepática gordurosa não alcoólica em mulheres em pós menopausa (Yoo *et al.*, 2019), no comprometimento cognitivo (Liu *et al.*, 2018), atrofia da massa cinzenta (Hamer *et al.*, 2019) e no câncer de pele não melanoma (Chan *et al.*, 2018). Logo, encontrar possíveis variantes de predisposição associadas à relação cintura-quadril é importante na prevenção de uma gama de patologias relacionadas à obesidade.

Os polimorfismos de genes envolvidos na via da melanocortina são alvos de diversos estudos e já mostraram estar envolvidas na predisposição da obesidade ou suas comorbidades em diferentes países (Stutzmann *et al.*, 2009; Loos *et al.*, 2009; Chambers *et al.*, 2008) e no Brasil (Mattevi *et al.*, 2002; Yang *et al.*, 2007; Fernandes *et al.*, 2015). O polimorfismo rs17782313 do gene *MC4R* mostra uma associação com a glicose no grupo de eutróficos, porém não é uma associação verdadeira, pois só existe um indivíduo com o genótipo CC e, apesar de saudável, seu nível de glicemia está muito elevado (392 mg/dl). Esse valor discrepante está claramente fazendo com que a diferença entre os genótipos seja significativa. Dessa forma, ao realizar a análise entre os dois grupos também mostrou uma associação com a glicose ($p=0,02$). Logo, consideramos que a variante não apresentou nenhuma associação significativa em nosso estudo e a ausência de significância também foi reportada no estudo realizado no Rio de Janeiro por Da Fonseca e colaboradores em 2019.

A leptina é um hormônio importante no balanço energético que ocorre no núcleo arqueado do hipotálamo (Fairbrother *et al.*, 2018). A variante estudada do gene *LEP*, rs7799039, não apresentou nenhuma associação com as variáveis analisadas. No entanto, em outros estudos a diferença significativa entre grupos com diferentes níveis de adiposidade já foi observada previamente (Zayani *et al.*, 2017) e recentemente, o alelo A desse polimorfismo foi associado pela primeira vez, em indivíduos obesos, com a proteção para o diabetes tipo II (Jiménez-Osorio *et al.*, 2019).

No Rio de Janeiro, o alelo G desse polimorfismo foi associado ao ganho de peso excessivo durante a gravidez (Martins *et al.*, 2017) e o alelo A com o menor consumo de proteínas durante a gravidez (Martins *et al.*, 2018).

Ainda analisando genes da via da melanocortina, observamos que o gene *LEPR*, o qual codifica o receptor da leptina, teve duas variantes associadas com a mesma variável, o IMC. Em ambas, rs8179183 e rs1137101, os heterozigotos e os homozigotos do tipo selvagem (GG e AA, respectivamente) do grupo de obesos tiveram os maiores valores de IMC. A associação da variante rs81799183 com sobrepeso e obesidade também foi observada em adolescentes chineses, porém com o alelo C (Ren *et al.*, 2018). A associação com a obesidade também foi observada em indianos homozigotos mutantes CC do rs1137101 (Murugesan *et al.*, 2010). Em norte-americanos, um grande estudo avaliando duas coortes também mostrou uma associação significativa do rs1137101 - alelo G com o IMC (Gallicchio *et al.*, 2009). Em brasileiros, a associação foi vista em portadores do haplótipo formado pelos

polimorfismos rs8179183, rs1137101 e rs1137100 (Oliveira *et al.*, 2013), o que é corroborado por nossos achados.

O polimorfismo rs1137101 também foi associado de forma positiva à pressão arterial diastólica. O alelo de risco G conduz a um aumento de 6,9 mmHg quando comparado ao alelo selvagem A. Ao estudar crianças gravemente obesas em São Paulo, Oliveira e colaboradores (2012) não observaram essa associação. Assim como Schnor e colaboradores (2017) ao estudar mulheres em fase pré-operatória de cirurgia bariátrica não observaram tal associação. Porém, essa diferença pode ser devido aos grupos amostrais desses estudos que são diferentes do nosso. No entanto, a associação do rs1137101 com a hipertensão já foi recentemente observada (Yuan *et al.*, 2018).

O rs1137100 também foi associado positivamente ao colesterol total, nossas análises mostram que indivíduos com o alelo de risco G tem um aumento do colesterol total em 15,9 unidades em relação a outros que não possuem nenhum alelo G, diferentemente de Favoretto Dias, em 2012, que não observou associações com obesidade ou perfil lipídico em brasileiros. No entanto, Oliveira e colaboradores (2013) em concordância com nossos resultados também encontrou uma associação significativa entre o rs1137100 e o colesterol total em brasileiros. Assim como o estudo OPERA (Saukko *et al.*, 2010) da mesma forma encontrou tal relação. A lipoproteína de baixa densidade quando elevada é considerada um tipo de dislipidemia, fator de risco para aterosclerose e comorbidade da obesidade (Xavier *et al.*, 2013).

O gene *UCP1*, cujo produto participa da termogênese principalmente em adipócitos marrons e beges, já teve alguns polimorfismos associados com o fenótipo obeso em brasileiros (Ramos *et al.*, 2012) e a relação cintura quadril em populações europeias (Herrmann *et al.*, 2003; Pascual-Gamarra *et al.*, 2019). Apesar de identificada a relação entre os polimorfismos e a obesidade, não observamos essa associação em nosso estudo. Verificamos a associação dos polimorfismos rs6536991 e rs12502572 com a relação cintura-quadril, critério para medida da gordura central e prognosticador de incidentes cardiovasculares (Koning *et al.*, 2007). Indivíduos obesos com genótipos homozigotos selvagens (TT e GG, respectivamente) tiveram as maiores medidas para ambos os polimorfismos. Apesar de já ter sido identificada a relação do gene com a relação cintura quadril, os polimorfismos associados foram diferentes dos nossos (Pascual-Gamarra *et al.*, 2019). Não encontramos estudos que mostrassem a mesma associação que encontramos.

O produto do gene *AGTR1* medeia os principais efeitos da angiotensina II, um potente vasoconstritor que atua na regulação da homeostase hídrica. O polimorfismo que estudamos é associado à hipertensão arterial (Yang *et al.*, 2017; Yaco *et al.*, 2018). Em nosso estudo, o polimorfismo rs5186 foi associado de forma estatisticamente significativa com o HDL em eutróficos, onde indivíduos com o genótipo homozigoto selvagem AA têm os maiores níveis de HDL. Em obesos, a associação foi com a circunferência de cintura com os maiores valores no genótipo mutante CC e com a RCQ, em que os heterozigotos e homozigoto selvagem AA apresentaram os maiores valores. Além disso, na regressão linear o polimorfismo foi positivamente associado à circunferência de quadril com um aumento de 4,7 cm na presença do alelo de risco C, similar ao encontrado na Inglaterra por Abdollahi e colaboradores em 2005. Também foi associado de forma positiva com as variáveis bioquímicas colesterol total, LDL, VLDL e triglicerídeo onde a presença do alelo de risco C confere um aumento das unidades de cada variável. No entanto, para a variável HDL a associação foi negativa, a presença do alelo A leva a uma diminuição das unidades. Essa variante já foi associada à síndrome metabólica (METs), caracterizada como um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular, onde o indivíduo deve apresentar de 3 a 5 condições de saúde alteradas como obesidade abdominal, glicemia de jejum alterada ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticada, pressão alta ou tratamento de hipertensão previamente diagnosticada, colesterol HDL baixo e triglicerídeos altos (Alberti *et al.*, 2009). Um estudo no Chile mostrou que homens com genótipo AA têm mais susceptibilidade de desenvolver METs que mulheres. Sujeitos com METs e genótipo AA tem reduzido HDL (Herrera *et al.*, 2016). No entanto, na Romênia o genótipo CC aparenta ser um fator de predisposição de METs e CC+AC tiveram triglicerídeos elevados, baixo HDL e maior circunferência de cintura (Procopciuc *et al.*, 2010). Na França, Le Hello e colaboradores (2011) não encontraram significância entre CVD e *AGTR* e Xu e colaboradores (2012) não encontraram associação com a dislipidemia em chineses.

O gene *RENPB* ainda é pouco analisado e os estudos são escassos. Por inibir o sistema renina angiotensina através da sua ligação com a renina é esperado sua relação com a hipertensão (Gu *et al.*, 2010). Entretanto, estudos recentes apontam mais sua relação com desordens mentais que diretamente com hipertensão (Wong *et al.*, 2013; Ji *et al.*, 2017; Prata *et al.*, 2019).

Foram avaliados quatro polimorfismos, o rs2269371 foi associado à pressão arterial diastólica em obesos com genótipo homozigoto mutante CC. Dong e colaboradores em 2013 avaliaram algumas variantes em relação à hipertensão e diferente do nosso achado não encontraram associação significativa desse polimorfismo.

A segunda variante analisada foi rs2269372, que teve diversas associações significantes. Eutróficos com alelo G tiveram as menores medidas de circunferência de pescoço e glicose, enquanto obesos com o alelo A tiveram as maiores medidas de RCQ e circunferência de pescoço e menores níveis de HDL. Essa variante já foi associada à hipertensão (Gu *et al.*, 2010), diferindo dos nossos achados.

No entanto, o polimorfismo rs5945377 foi significativamente associado à RCQ e circunferência de pescoço em obesos, onde os indivíduos com alelo G possuem as maiores medidas. Já em eutróficos, portadores do alelo C tiveram os maiores níveis de HDL e menores medidas de circunferência de pescoço. Comparando os obesos com genótipo selvagem com os obesos com genótipo mutante, os indivíduos com genótipo selvagem tiveram as menores medidas de RCQ, porém essa diferença não foi estatisticamente significativa. No entanto, por meio de regressão linear observamos uma associação positiva da variante com a circunferência de quadril e o alelo de risco G leva a um aumento de 4,7 cm nos portadores desse alelo.

O último polimorfismo estudado foi o rs7883568. Tivemos duas associações positivas e estatisticamente significantes para essa variante. O alelo de risco C aumenta em 13,9 cm a circunferência de pescoço e em 6,4 mmHg a pressão arterial diastólica.

Não encontramos mais estudos que corroborassem nossos extensos achados para o gene *RENPB*. Acreditamos que essas associações estatisticamente significantes que encontramos seja devido à atuação ampla do sistema renina angiotensina e dessa forma está sendo um fator de predisposição de desregulação bioquímica, antropométrica e pressórica.

A população estudada aqui é de Cabuçu - um bairro de Nova Iguaçu, um município da região metropolitana do Rio de Janeiro. Apesar de ser o segundo maior município do estado, a região é quase rural. A localidade sofre com falta de recursos básicos e de políticas públicas. Além do fato de que nossa população é pouco estudada, ela possui uma composição genética diferenciada por ser composta por diferentes etnias. Recentemente, foi visto que as populações rurais têm os maiores

valores de IMC em comparação com populações urbanas, devido à dificuldade de acesso a alimentos mais saudáveis e a espaços apropriados para praticarem atividades físicas (Bixby *et al.*,2019). Uma vez que doenças complexas são caracterizadas por um conjunto de fatores, essa nova evidência pode explicar o fato de termos encontrado diversas associações entre as variantes e os grupos avaliados.

Estudos com genes candidatos podem ser contraditórios, mas nem por isso são menos importantes. Tais estudos podem ter diversas limitações, mas ainda assim são importantes no avanço da descoberta de variantes associadas a doenças (Cardon *et al.*,2001). Os genes avaliados nesse estudo já foram associados à obesidade ou alguma comorbidade anteriormente e mesmo diante de diversos resultados, sempre mais estudos são necessários para compreender melhor os impactos dessas variantes na doença.

8. CONCLUSÃO

Nosso estudo revelou importantes associações das variantes analisadas com a obesidade e seus parâmetros, como:

- A circunferência de cintura está com os valores acima do ponto de corte ideal para ambos os sexos e as mulheres estão com 14 cm a mais na cintura do que é indicado.
- Em ambos os grupos a glicose também está mais elevada. Acreditamos que a adiposidade visceral elevada presente nessa amostra está sendo influenciada pela glicemia alta.
- A associação positiva do polimorfismo rs17817449 do gene *FTO* com o IMC, onde indivíduos com o genótipo homozigoto mutante GG tiveram até 2 unidades a mais no IMC. Além disso, a variante teve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo de obesos e o de eutróficos. Observamos que o genótipo homozigoto mutante oferece um risco 4,2 vezes maior de obesidade e somente o alelo de risco G apresenta um risco de 1,6 vezes de chance de desenvolvimento da obesidade.
- O polimorfismo rs1121980 do gene *FTO* foi associado com a circunferência de quadril e o rs17817449, do mesmo gene, com a circunferência de cintura, com a presença do alelo G aumentando em 6 cm a medida.
- As variantes rs9939609 e rs17817449 do gene *FTO* foram significativamente associadas à relação cintura-quadril. A presença do alelo selvagem T do rs9939609 diminui 0,05 unidades a cada alelo T no genótipo. O que foi observado ao inverso para o rs17817449, onde os portadores do alelo mutante G que possuem os maiores valores da medida, com um aumento de 0,07 unidades a cada alelo de risco.
- Obesos com os genótipos GG do polimorfismo rs8179183 e AA do rs1137101, variantes do gene *LEPR*, tiveram os maiores valores de IMC.

- O polimorfismo rs1137101 também foi associado de forma positiva à pressão arterial diastólica. O alelo de risco G conduz a um aumento de 6,9 mmHg quando comparado ao alelo selvagem A.
- O rs1137100 foi associado positivamente ao colesterol total; nossas análises mostram que indivíduos com o alelo de risco G tem um aumento do colesterol total em 15,9 unidades em relação a outros que não possuem nenhum alelo G.
- Verificamos a associação dos polimorfismos rs6536991 e rs12502572 do gene *UCP1* com as maiores medidas de relação cintura-quadril (genótipos TT e GG, respectivamente).
- O alelo A do rs5186, gene *AGTR1*, foi associado de forma estatisticamente significativa com o HDL em eutróficos. Em obesos, a associação foi com a circunferência de cintura (genótipo CC) e com a RCQ (genótipo AA). Na regressão linear, o polimorfismo foi positivamente associado à circunferência de quadril com um aumento de 4,7 cm na presença do alelo de risco C. Também foi associado de forma positiva com as variáveis bioquímicas colesterol total, LDL, VLDL e triglicerídeo onde a presença do alelo de risco C confere um aumento das unidades de cada variável. No entanto, para a variável HDL a associação foi negativa; a presença do alelo A leva a uma diminuição das unidades.
- Foram avaliados quatro polimorfismos do gene *RENPB*:
 - O rs2269371 foi associado à pressão arterial diastólica em obesos com genótipo homozigoto mutante CC.
 - O rs2269372 teve diversas associações significantes, como circunferência de pescoço e glicose em eutróficos com o alelo G e RCQ, circunferência de pescoço e HDL baixo em obesos com o alelo A.
 - A variante rs5945377 foi significativamente associada à RCQ e circunferência de pescoço em obesos com alelo G que possuem as maiores medidas, e HDL e circunferência de pescoço em eutróficos

portadores do alelo C com menores medidas. Por meio de regressão linear observamos uma associação positiva da variante com a circunferência de quadril e o alelo de risco G leva a um aumento de 4,7 cm nos portadores desse alelo.

- Para o rs7883568 tivemos duas associações positivas e estatisticamente significantes para essa variante. O alelo de risco C aumenta em 13,9 cm a circunferência de pescoço e em 6,4 mmHg a pressão arterial diastólica.

Como limitações do nosso estudo podemos destacar uma amostra reduzida e sugerimos que mais estudos nessa região sejam realizados para confirmarmos as associações encontradas.

REFERÊNCIAS

- Albuquerque, D., Stice, E., Rodríguez-López, R., Manco, L., & Nóbrega, C. (2015). Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular Genetics and Genomics*, 290(4), 1191-1221.
- Abdollahi, M. R., Gaunt, T. R., Syddall, H. E., Cooper, C., Phillips, D. I. W., Ye, S., & Day, I. N. M. (2005). Angiotensin II type I receptor gene polymorphism: anthropometric and metabolic syndrome traits. *Journal of medical genetics*, 42(5), 396-401.
- ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. (2016). Diretrizes brasileiras de obesidade.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... & Smith Jr, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, 120(16), 1640-1645.
- Allison, D. B., Kaprio, J., Korkeila, M., Koskenvuo, M., Neale, M. C., & Hayakawa, K. (1996). The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(6), 501-506.
- Andreasen, C. H., Stender-Petersen, K. L., Mogensen, M. S., Torekov, S. S., Wegner, L., Andersen, G., ... & Clausen, J. O. (2008). Low physical activity accentuates the effect of the FTO rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*, 57(1), 95-101.
- Aune, D., Sen, A., Norat, T., Janszky, I., Romundstad, P., Tonstad, S., & Vatten, L. J. (2016). Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*, 133(7), 639-649.
- Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2002). Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Reviews Genetics*, 3(8), 589-600.

Bixby, H., Bentham, J., Zhou, B., Di Cesare, M., Paciorek, C. J., & NCD Risk Factor Collaboration. (2019). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic. *Nature*, (569), 260-264.

Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2015). Pesquisa Nacional de Saúde do Escolar, 2015.

Brasil, Vigitel. (2017). Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: 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 2016. Brasília: MS.

Bray, G. A. Obesity Has Always Been with Us: A Historical Introduction. (2015). In: Bray G. A. and Bouchard C. (editors). *Handbook of obesity – Volume 1: Epidemiology, Etiology and Phisyophatology*. 3rd edition. Boca Raton: CRC Press.

Brondani, L. D. A., Assmann, T. S., Duarte, G. C. K., Gross, J. L., Canani, L. H., & Crispim, D. (2012). The role of the uncoupling protein 1 (UCP1) on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 56(4), 215-225.

Cardon, L. R., & Bell, J. I. (2001). Association study designs for complex diseases. *Nature Reviews Genetics*, 2(2), 91.

Carlson, C. S., Eberle, M. A., Kruglyak, L., & Nickerson, D. A. (2004). Mapping complex disease loci in whole-genome association studies. *Nature*, 429(6990), 446-452.

Chambers, J. C., Elliott, P., Zabaneh, D., Zhang, W., Li, Y., Froguel, P., ... & Kooner, J. S. (2008). Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nature genetics*, 40(6), 716-718.

Chan, A. A., Noguti, J., Pak, Y., Qi, L., Caan, B., Going, S., ... & Lee, D. J. (2019). Interaction of body mass index or waist-to-hip ratio and sun exposure associated with nonmelanoma skin cancer: A prospective study from the Women's Health Initiative. *Cancer*, 125(7), 1133-1142.

Chang, J. Y., Park, J. H., Park, S. E., Shon, J., & Park, Y. J. (2018). The Fat Mass-and Obesity-Associated (FTO) Gene to Obesity: Lessons from Mouse Models. *Obesity*, 26(11), 1674-1686.

Church, C., Moir, L., McMurray, F., Girard, C., Banks, G. T., Teboul, L., ... & Cox, R. D. (2010). Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nature genetics*, 42(12), 1086-1092.

Coady, S. A., Jaquish, C. E., Fabsitz, R. R., Larson, M. G., Cupples, L. A., & Myers, R. H. (2002). Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in Framingham families. *Obesity research*, 10(7), 675-681.

Collins, S., Cao, W., & Robidoux, J. (2004). Learning new tricks from old dogs: β -adrenergic receptors teach new lessons on firing up adipose tissue metabolism. *Molecular endocrinology*, 18(9), 2123-2131.

Comuzzie, A. G., Blangero, J., Mahaney, M. C., Haffner, S. M., Mitchell, B. D., Stern, M. P., & MacCluer, J. W. (1996). Genetic and environmental correlations among hormone levels and measures of body fat accumulation and topography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(2), 597-600.

Cowley, A. W. (2006). The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Reviews Genetics*, 7(11), 829-840.

Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual review of Medicine*, 54(1), 453-471.

da Fonseca, A. C. P., Abreu, G. M., Zembrzuski, V. M., Junior, M. C., Carneiro, J. R. I., Neto, J. F. N., ... & Cabello, P. H. (2019). The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 12, 667.

da Silva, C. D. C., Zambon, M. P., Vasques, A. C. J., Rodrigues, A. M. D. B., Camilo, D. F., de GM Antonio, M. Â. R., ... & Geloneze, B. (2014). Circunferência do pescoço como um novo indicador antropométrico para predição de resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica em adolescentes: Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Revista Paulista de Pediatria*, 32(2), 221-229.

Dalgaard, L. T., & Pedersen, O. (2001). Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and Type II diabetes. *Diabetologia*, 44(8), 946-965.

Damiani, D., & Damiani, D. (2011). Sinalização cerebral do apetite. *Rev Bras Clin Med SP*, 9(2), 138-45.

De Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J., & Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European heart journal*, 28(7), 850-856.

De Onis, M., Blössner, M., & Borghi, E. (2010). Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *The American journal of clinical nutrition*, 92(5), 1257-1264.

Dong, Y., Ding, Y., Cun, Y., & Xiao, C. (2013). Association of Renin Binding Protein (RnBP) Gene Polymorphisms with Essential Hypertension in the Hani Minority of Southwestern China. *Journal of Genetics and Genomics*, 40(8), 433-436.

Fairbrother, U., Kidd, E., Malagamuwa, T., & Walley, A. (2018). Genetics of severe obesity. *Current diabetes reports*, 18(10), 85.

Faludi, A. A., Izar, M. C. D. O., Saraiva, J. F. K., Chacra, A. P. M., Bianco, H. T., Afiune Neto, A., ... & Chagas, A. C. P. (2017). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 109(2), 1-76.

Farooqi, I. S., & O'Rahilly, S. (2005). Monogenic obesity in humans. *Annu. Rev. Med.*, 56, 443-458.

Farooqi, I. S., & O'rahilly, S. (2008). Mutations in ligands and receptors of the leptin–melanocortin pathway that lead to obesity. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(10), 569-577.

Farooqi, I. S., Wangensteen, T., Collins, S., Kimber, W., Matarese, G., Keogh, J. M., ... & Dattani, M. T. (2007). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New England Journal of Medicine*, 356(3), 237-247.

Favre, G. A., Esnault, V. L., & Van Obberghen, E. (2015). Modulation of glucose metabolism by the renin-angiotensin-aldosterone system. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 308(6), E435-E449.

Fernandes, A. E., de Melo, M. E., Fujiwara, C. T. H., Pioltine, M. B., Matioli, S. R., Santos, A., ... & Mancini, M. C. (2015). Associations between a common variant near the MC4R gene and serum triglyceride levels in an obese pediatric cohort. *Endocrine*, 49(3), 653-658.

Forga, L., Corbalán, M., Marti, A., Fuentes, C., Martinez-Gonzalez, M. A., & Martinez, A. (2002, December). Influence of the polymorphism 03826 A--> G in the UCP1 gene on the components of metabolic syndrome. In *Anales del sistema sanitario de Navarra* (Vol. 26, No. 2, pp. 231-236).

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... & Shields, B. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.

Gallicchio, L., Chang, H. H., Christo, D. K., Thuita, L., Huang, H. Y., Strickland, P., ... & Helzlsouer, K. J. (2009). Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. *BMC medical genetics*, 10(1), 103.

Gantz, I., Miwa, H., Konda, Y., Shimoto, Y., Tashiro, T., Watson, S. J., ... & Yamada, T. (1993). Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 268(20), 15174-15179.

Gemmill, R. M., & Drabkin, H. A. (1991). Report of the Second International Workshop on Human Chromosome 3 Mapping (1991). *Cytogenetic and Genome Research*, 57(4), 161-166.

Gerken, T., Girard, C. A., Tung, Y. C. L., Webby, C. J., Saudek, V., Hewitson, K. S., ... & Galvanovskis, J. (2007). The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*, 318(5855), 1469-1472.

Gregor, M. F., & Hotamisligil, G. S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*, 29, 415-445.

GWAS Catalog. Disponível em: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/home>. Data de acesso: 20 de abril de 2017.

Hamer, M., & Batty, G. D. (2019). Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology*, 92(6), e594-e600.

Herrera, C. L., Castillo, W., Estrada, P., Mancilla, B., Reyes, G., Saavedra, N., ... & Salazar, L. A. (2016). Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. *Archives of endocrinology and metabolism*, 60(3), 190-198.

Herrmann, S. M., Wang, J. G., Staessen, J. A., Kertmen, E., Schmidt-Petersen, K., Zidek, W., ... & Brand, E. (2003). Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *Journal of molecular medicine*, 81(5), 327-332.

Herrmann, S. M., Wang, J. G., Staessen, J. A., Kertmen, E., Schmidt-Petersen, K., Zidek, W., ... & Brand, E. (2003). Uncoupling protein 1 and 3 polymorphisms are associated with waist-to-hip ratio. *Journal of molecular medicine*, 81(5), 327-332.

Hinney, A., Nguyen, T. T., Scherag, A., Friedel, S., Brönner, G., Müller, T. D., ... & Schäfer, H. (2007). Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PloS one*, 2(12), e1361.

Hoehe, M. R., Otterud, B., Hsieh, W. T., Martinez, M. M., Stauffer, D., Holik, J., ... & Leppert, M. (1995). Genetic mapping of adrenergic receptor genes in humans. *Journal of molecular medicine*, 73(6), 299-306.

Hubacek, J. A., Bohuslavova, R., Kuthanova, L., Kubinova, R., Peasey, A., Pikhart, H., ... & Bobak, M. (2008). The FTO gene and obesity in a large Eastern European population sample: the HAPIEE study. *Obesity*, 16(12), 2764-2766.

Hubacek, J. A., Dlouha, D., Lanska, V., & Adamkova, V. (2015). Strong gender-specific additive effects of the NYD-SP18 and FTO variants on BMI values. *Physiol Res*, 64(Suppl 3), S419-26.

Hubacek, J. A., Pikhart, H., Kubinova, R., Peasey, A., Malyutina, S., Pajak, A., ... & Bobak, M. (2016). Lack of association between NYD-SP18 variant and obesity. The Health Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe study. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 68(4), 244-248.

IGSR: The International Genome Sample Resource. Disponível em: <http://www.internationalgenome.org/>. Data de acesso: 20 de abril de 2017.

Jagannadham, J., Jaiswal, H. K., Agrawal, S., & Rawal, K. (2016). Comprehensive map of molecules implicated in obesity. *PloS one*, 11(2), e0146759.

Ji, L. D., Li, J. Y., Yao, B. B., Cai, X. B., Shen, Q. J., & Xu, J. (2017). Are genetic polymorphisms in the renin–angiotensin–aldosterone system associated with essential hypertension? Evidence from genome-wide association studies. *Journal of human hypertension*, 31(11), 695.

Jiménez-Osorio, A. S., Musalem-Younes, C., Cárdenas-Hernández, H., Solares-Tlapechco, J., Costa-Urrutia, P., Medina-Contreras, O., ... & Rodríguez-Arellano, M. E. (2019). Common Polymorphisms Linked to Obesity and Cardiovascular Disease in Europeans and Asians are Associated with Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. *Medicina*, 55(2), 40.

Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., & He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International journal of obesity*, 32(9), 1431-1437.

Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556.

Koch, A., & Andrade, F. M. D. (2008). A utilização de técnicas de biologia molecular na genética forense: uma revisão. *Rev. bras. anal. clin*, 40(1), 17-23.

Konopka, A., Szperl, M., Piotrowski, W., Roszczyński, M., & Stępińska, J. (2011). Influence of renin-angiotensin system gene polymorphisms on the risk of ST-segment-

elevation myocardial infarction and association with coronary artery disease risk factors. *Molecular diagnosis & therapy*, 15(3), 167-176.

Le Hello, C., Fradin, S., Morello, R., Coffin, O., Maïza, D., & Hamon, M. (2011). Contribution of deletion in angiotensin-converting enzyme but not A1166C angiotensin II type-1 receptor gene polymorphisms to clinical outcomes in atherothrombotic disease. *Archives of medical research*, 42(3), 202-210.

Liu, Z., Yang, H., Chen, S., Cai, J., & Huang, Z. (2018). The association between body mass index, waist circumference, waist-hip ratio and cognitive disorder in older adults. *Journal of Public Health*.

Loktionov, A. (2003). Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases (review). *The Journal of nutritional biochemistry*, 14(8), 426-451.

Loos, R. J., Lindgren, C. M., Li, S., Wheeler, E., Zhao, J. H., Prokopenko, I., ... & Berndt, S. I. (2008). Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature genetics*, 40(6), 768-775.

Lowell, B. B., & Spiegelman, B. M. (2000). Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*, 404(6778), 652-660.

Malachias, M. V. B., Gomes, M. A. M., Nobre, F., Alessi, A., Feitosa, A. D., & Coelho, E. B. (2016). 7th Brazilian guideline of arterial hypertension: chapter 2-diagnosis and classification. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 107(3), 7-13.

Marcel den Hoed and Ruth J. F. Loos. Genes and the predisposition to obesity. (2015) In: Bray G. A. and Bouchard C. (editors). *Handbook of obesity – Volume 1: Epidemiology, Etiology and Pathophysiology*. 3rd edition. Boca Raton: CRC Press.

Martins, M. C., Trujillo, J., Farias, D. R., & Kac, G. (2017). Polymorphisms in the leptin (rs7799039) gene are associated with an increased risk of excessive gestational weight gain but not with leptin concentration during pregnancy. *Nutrition research*, 47, 53-62.

Martins, M. C., Trujillo, J., Freitas-Vilela, A. A., Farias, D. R., Rosado, E. L., Struchiner, C. J., & Kac, G. (2018). Associations between obesity candidate gene polymorphisms

(fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *British Journal of Nutrition*, 120(4), 454-463.

Mattevi, V. S., Zembrzuski, V. M., & Hutz, M. H. (2002). Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. *International journal of obesity*, 26(9), 1179.

Mehri, S., Mahjoub, S., Hammami, S., Zaroui, A., Frih, A., Betbout, F., ... & Hammami, M. (2012). Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Molecular biology reports*, 39(4), 4059-4065.

Ministério da Saúde, Brasil. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/noticias-antiores-agencia-saude/3414-doencas-ligadas-a-obesidade-custam-r-488-milhoes>. Data de acesso: 20 de abril de 2017.

Montague, C. T., Farooqi, I. S., Whitehead, J. P., & Soos, M. A. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 387(6636), 903.

Moselhy, S. S., Alhetari, Y. A., Iyer, A., Huwait, E. A., AL-Ghamdi, M. A., Shareefa, A. G., ... & Yaghmoor, S. S. (2017). Analysis of SNPs of MC4R, GNB3 and FTO gene polymorphism in obese Saudi subjects. *African health sciences*, 17(4), 1059-1069.

Muñoz, A. M., Velásquez, C. M., Agudelo, G. M., Uscátegui, R. M., Estrada, A., Patiño, F. A., ... & Bedoya, G. (2017). Examining for an association between candidate gene polymorphisms in the metabolic syndrome components on excess weight and adiposity measures in youth: a cross-sectional study. *Genes & nutrition*, 12(1), 19.

Murugesan, D., Arunachalam, T., Ramamurthy, V., & Subramanian, S. (2010). Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Indian journal of human genetics*, 16(2), 72.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Flegal, K. M. (2015). Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011–2014. *NCHS data brief*, 219(219), 1-8.

Oliveira, R. D., Cerda, A., Genvigir, F. D. V., Sampaio, M. F., Armaganijan, D., Bernik, M. M. S., ... & Hirata, R. D. C. (2013). Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arquivos Brasileiros de endocrinologia & metabologia*, 57(9), 677-684.

O'rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2008). Human obesity as a heritable disorder of the central control of energy balance. *International Journal of Obesity*, 32, S55-S61.

Pascual-Gamarra, J. M., Salazar-Tortosa, D., Martinez-Tellez, B., Labayen, I., Rupérez, A. I., Censi, L., ... & Meirhaeghe, A. (2019). Association between UCP1, UCP2, and UCP3 gene polymorphisms with markers of adiposity in European adolescents: The HELENA study. *Pediatric obesity*, 14(6), e12504.

Peeters, A., Beckers, S., Verrijken, A., Roevens, P., Peeters, P., Van Gaal, L., & Van Hul, W. (2008). Variants in the FTO gene are associated with common obesity in the Belgian population. *Molecular genetics and metabolism*, 93(4), 481-484.

Pesquisa nacional de saúde : 2013 : ciclos de vida : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, 2015.

Peters, T., Ausmeier, K., Dildrop, R., & Rütther, U. (2002). The mouse Fused toes (Ft) mutation is the result of a 1.6-Mb deletion including the entire Iroquois B gene cluster. *Mammalian genome*, 13(4), 186-188.

Prata, D. P., Costa-Neves, B., Cosme, G., & Vassos, E. (2019). Unravelling the genetic basis of schizophrenia and bipolar disorder with GWAS: A systematic review. *Journal of psychiatric research*.

Price, R. A., Li, W. D., & Zhao, H. (2008). FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs. *BMC Medical Genetics*, 9(1), 4.

Procopciuc, L. M., Sitar-Tăut, A., Pop, D., Sitar-Tăut, D. A., Olteanu, I., & Zdrenghia, D. (2010). Renin angiotensin system polymorphisms in patients with metabolic syndrome (MetS). *European journal of internal medicine*, 21(5), 414-418.

Rahimi, Z., Moradi, M., & Nasri, H. (2014). A systematic review of the role of renin angiotensin aldosterone system genes in diabetes mellitus, diabetic retinopathy and

diabetic neuropathy. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 19(11), 1090.

Ramos, A. V., Bastos-Rodrigues, L., Resende, B. A., Friedman, E., Campanha-Versiani, L., Miranda, D. M., ... & De Marco, L. (2012). The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals. *BMC medical genetics*, 13(1), 101.

Rankinen, T., Bray, M. S., Hagberg, J. M., Pérusse, L., Roth, S. M., Wolfarth, B., & Bouchard, C. (2006). The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2005 update. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(11), 1863.

Ren, D., Xu, J. H., Bi, Y., Zhang, Z., Zhang, R., Li, Y., ... & Li, W. (2019). Association study between LEPR, MC4R polymorphisms and overweight/obesity in Chinese Han adolescents. *Gene*, 692, 54-59.

Rice, T., Pérusse, L., Bouchard, C., & Rao, D. C. (1999). Familial aggregation of body mass index and subcutaneous fat measures in the longitudinal Quebec family study. *Genetic epidemiology*, 16(3), 316-334.

Rtveladze, K., Marsh, T., Webber, L., Kilpi, F., Levy, D., Conde, W., ... & Brown, M. (2013). Health and economic burden of obesity in Brazil. *PloS one*, 8(7), e68785.

Saldaña-Alvarez, Y., Salas-Martínez, M. G., García-Ortiz, H., Luckie-Duque, A., García-Cárdenas, G., Vicenteño-Ayala, H., ... & Chávez-Saldaña, M. (2016). Gender-dependent association of FTO polymorphisms with body mass index in Mexicans. *PloS one*, 11(1), e0145984.

Samuel, V. T., & Shulman, G. I. (2012). Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, 148(5), 852-871.

Saukko, M., Kesäniemi, Y. A., & Ukkola, O. (2010). Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis. *Metabolic syndrome and related disorders*, 8(5), 425-430.

Schmitz, C., Gotthardt, M., Hinderlich, S., Leheste, J. R., Gross, V., Vorum, H., ... & Willnow, T. E. (2000). Normal blood pressure and plasma renin activity in mice lacking

the renin-binding protein, a cellular renin inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 275(20), 15357-15362.

Schnor, N. P. P., Verlengia, R., Novais, P. F. S., Crisp, A. H., Leite, C. V. D. S., Rasera-Junior, I., & Oliveira, M. R. M. D. (2017). Association of 5-HT2C (rs3813929) and UCP3 (rs1800849) gene polymorphisms with type 2 diabetes in obese women candidates for bariatric surgery. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61(4), 326-331.

Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W. M., Uda, M., Albai, G., Strait, J., ... & Dei, M. (2007). Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*, 3(7), e115.

Shahid, S. U., & Hasnain, S. (2018). Use of a gene score of multiple low-modest effect size variants can predict the risk of obesity better than the individual SNPs. *Lipids in health and disease*, 17(1), 155.

Shuldiner, A. R., & Munir, K. M. (2003). Genetics of obesity: more complicated than initially thought. *Lipids*, 38(2), 97-101.

Ślęzak, R., Leszczyński, P., Warzecha, M., & Misiak, B. (2018). Assessment of the FTO gene polymorphisms in male patients with metabolic syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 27(11), 1581-1585.

Srivastava, A., Mittal, B., Prakash, J., Srivastava, P., Srivastava, N., & Srivastava, N. (2016). Association of FTO and IRX3 genetic variants to obesity risk in north India. *Annals of human biology*, 43(5), 451-456.

Stunkard, A. J., Sørensen, T. I., Hanis, C., Teasdale, T. W., Chakraborty, R., Schull, W. J., & Schulsinger, F. (1986). An adoption study of human obesity. *New England Journal of Medicine*, 314(4), 193-198.

Stutzmann, F., Cauchi, S., Durand, E., Calvacanti-Proenca, C., Pigeyre, M., Hartikainen, A. L., ... & Balkau, B. (2009). Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *International journal of obesity*, 33(3), 373.

Swinburn, B. A., Sacks, G., Hall, K. D., McPherson, K., Finegood, D. T., Moodie, M. L., & Gortmaker, S. L. (2011). The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*, 378(9793), 804-814.

Trayhurn, P. (2007). Adipocyte biology. *Obesity reviews*, 8(s1), 41-44.

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 92(03), 347-355.

Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., & Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature genetics*, 20(2), 113-114.

Valera, B., Sohani, Z., Rana, A., Poirier, P., & Anand, S. S. (2015). The ethnoepidemiology of obesity. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 131-141.

Van den Ouweland, A. M., Verdijk, M., Kiochis, P., Poustka, A., & van Oost, B. A. (1994). The human renin-binding protein gene (RENBP) maps in Xq28. *Genomics*, 21(1), 279-281.

Vazquez, G., Duval, S., Jacobs Jr, D. R., & Silventoinen, K. (2007). Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiologic reviews*, 29(1), 115-128.

Walley, A. J., Asher, J. E., & Froguel, P. (2009). The genetic contribution to non-syndromic human obesity. *Nature Reviews Genetics*, 10(7), 431-442.

Wang, K., Li, W. D., Zhang, C. K., Wang, Z., Glessner, J. T., Grant, S. F., ... & Price, R. A. (2011). A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PloS one*, 6(4), e18939.

Wang, W., & Seale, P. (2016). Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*.

Willer, C. J., Schmidt, E. M., Sengupta, S., Peloso, G. M., Gustafsson, S., Kanoni, S., ... & Beckmann, J. S. (2013). Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nature genetics*, 45(11), 1274.

Wong, E. H., So, H. C., Li, M., Wang, Q., Butler, A. W., Paul, B., ... & Garcia-Barcelo, M. M. (2013). Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese. *Schizophrenia bulletin*, 40(4), 777-786.

World Health Organization - WHO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Data de acesso: 20 de abril de 2017.

World Health Organization. (2011). Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.

Xavier, H. T., Izar, M. C., Faria Neto, J. R., Assad, M. H., Rocha, V. Z., Sposito, A. C., ... & Faludi, A. A. (2013). V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 101(4), 1-20.

Xia, Q., & Grant, S. F. (2013). The genetics of human obesity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281(1), 178-190.

Xu, Y., Bao, Q., He, B., Pan, Y., Zhang, R., Mao, X., ... & Wang, S. (2012). Association of angiotensin I converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensin I converting enzyme 2 gene polymorphisms with the dyslipidemia in type 2 diabetic patients of Chinese Han origin. *Journal of endocrinological investigation*, 35(4), 378-383.

Yako, Y. Y., Balti, E. V., Matsha, T. E., Dzudie, A., Kruger, D., Sobngwi, E., ... & Kengne, A. P. (2018). Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(3), 485-495.

Yang, W., Kelly, T., & He, J. (2007). Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiologic reviews*, 29(1), 49-61.

Yang, Y., Tian, T., Lu, J., He, H., Xing, K., & Tian, G. (2017). A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene contributes to hypertension susceptibility: evidence from a meta-analysis. *Acta cardiologica*, 72(2), 205-215.

Yoo, H. J., Hong, S. H., Kim, J. A., Lee, Y. B., Roh, E., Mook, C. K., & Baik, S. H. (2019, May). The waist-to-hip ratio is a better obesity index than body mass index and waist circumference for screening for nonalcoholic fatty liver disease in postmenopausal women. In 21st European Congress of Endocrinology (Vol. 63). BioScientifica.

Yuan, M., Bi, L., & Su, X. (2018). Association of single nucleotide polymorphisms of LEPR gene with essential hypertension among ethnic Mongolian and Han Chinese from Inner Mongolia region. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi= Zhonghua yixue yichuanxue zazhi= Chinese journal of medical genetics*, 35(4), 561-566.

Zabena, C., González-Sánchez, J. L., Martínez-Larrad, M. T., Torres-García, A., Alvarez-Fernández-Represa, J., Corbatón-Anchuelo, A., ... & Serrano-Ríos, M. (2009). The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. *Obesity Surgery*, 19(1), 87-95.

Zayani, N., Omezzine, A., Boumaiza, I., Achour, O., Rebhi, L., Rejeb, J., ... & Bouslama, A. (2017). Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *Journal of clinical laboratory analysis*, 31(6), e22148.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Análise de Polimorfismos em Genes Candidatos à Hipertensão e Obesidade em Crianças e Famílias da Baixada Fluminense**. Você foi selecionado entre as pessoas que solicitam atendimento de saúde na Unidade Básica de Saúde de Cabuçu no município de Nova Iguaçu e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição essa unidade de saúde e/ou a Unigranrio.

Os objetivos deste estudo são estudar os fatores genéticos possivelmente associados com o desenvolvimento da obesidade e hipertensão. Sua participação nesta pesquisa consistirá em doar uma amostra de sangue na próxima coleta de rotina, ter parte deste sangue (um total de 5 ml) reservado para exame bioquímico (glicemia e lipidograma) e exame especial, que será realizado no Laboratório de Genética (LabGen – Unigranrio).

Os riscos relacionados com sua participação são mínimos, próprios da coleta desse tipo de material, consistente em um ligeiro desconforto e possível vermelhidão local. Os benefícios relacionados com a sua participação são, além de contribuir para o melhor conhecimento científico sobre a genética da obesidade e hipertensão, a caracterização do perfil lipídico e glicêmico e em caso necessário ser encaminhado a um serviço médico especializado.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. A assistência médica não será modificada em função da aceitação ou não em participar desta pesquisa.

Discuti com o médico responsável pelo meu acompanhamento ou do (a) meu (minha) filho (a) sobre o estudo, recebendo todas as orientações. Entendi o propósito do estudo, sabendo tratar-se de pesquisa que visa estudar possíveis fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento de Hipertensão e Obesidade em Crianças e Famílias da Baixada Fluminense. A minha participação ou a do meu (minha) filho (a) nesta pesquisa não envolverá custo adicional. O meu sangue e/ou do (a) meu (minha) filho (a) colhido serão enviados para tais exames e não será usado de outra maneira. Caso haja resto desse sangue, o mesmo será descartado. Caso venha ser necessário, em função do resultado deste exame qualquer modificação nos cuidados recebidos, isto será feito.

Uma cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o senhor (a), podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento com os pesquisadores responsáveis: Dr. Pedro H. Cabello (phca01@gmail.com), Dra. Verônica M. Zembruski (vezembruski@gmail.com), Dra. Vivianne G. Ramos (viviannegalante@yahoo.com.br), MSc Danielle D. Voigt (dani_voigt@hotmail.com) e os alunos Raísa da Silva Martins, Carolina Aquino Gomes e Thiago da Silva Soares, todos podendo ser contatados no Laboratório de Genética da UNIGRANRIO (Tel. 2672-7881).



Pesquisador Responsável

Comitê de Ética em Pesquisa

Discuti com o médico responsável pelo meu acompanhamento ou do (a) meu (minha) filho (a) sobre o estudo, recebendo todas as orientações. Entendi o propósito do estudo, sabendo tratar-se de pesquisa que visa estudar possíveis fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento de Hipertensão e Obesidade em Crianças e Famílias da Baixada Fluminense.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UNIGRANRIO, localizada na Rua Prof. José de Souza Herdy, 1160 – CEP 25071-202 TELEFONE (21).2672-7733 – ENDEREÇO ELETRÔNICO: cep@unigranrio.com.br

Rio de Janeiro, ____ de ____ de 20__.

Sujeito da pesquisa

Pai / Mãe ou Responsável Legal (Caso o sujeito seja menor de idade)