

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA”  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS E NUTRIÇÃO  
DOUTORADO EM CIÊNCIAS NUTRICIONAIS

“ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DOS GENES DA *UCP2*  
E *UCP3* COM CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS  
E NUTRICIONAIS DE MULHERES EM PRÉ OPERATÓRIO  
PARA CIRURGIA BARIÁTRICA”

**NOA PEREIRA PRADA SCHNOR**

-

Araraquara –SP

2013

NOA PEREIRA PRADA SCHNOR

**“ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DOS GENES DA  
*UCP2* E *UCP3* COM CARACTERÍSTICAS  
SOCIODEMOGRÁFICAS E NUTRICIONAIS DE MULHERES  
EM PRÉ OPERATÓRIO PARA CIRURGIA BARIÁTRICA”**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em  
Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Araraquara Unesp, para obtenção do  
título de doutor(a) em Ciências nutricionais

**Orientadora: Profa. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira**

**Co-orientadora: Profa. Dra. Rozangela Verlengia**

Araraquara – SP

2013

### **Ficha Catalográfica**

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

Schnor, Noa Pereira Prada

S362a Associação de polimorfismos dos genes da UCP2 e UCP3 com características sociodemográficas e nutricionais de mulheres em pré operatório para cirurgia bariátrica / Noa Pereira Prada Schnor. – Araraquara, 2013

110 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Alimentos e Nutrição

Orientador: Maria Rita Marques de Oliveira

Coorientador: Rozangela Verlengia

1. Polimorfismos genéticos. 2. Proteínas desacopladoras. 3. Obesidade. 4. Cirurgia bariátrica. 5. Comorbidades. 6. Padrões alimentares. I. Oliveira, Maria Rita Marques de, orient. II. Verlengia, Rozangela, coorient. III. Título.

*“Aprender sem pensar é tempo perdido.”*  
**Confúcio**

## DEDICATÓRIA

A **Deus** por guiar meu caminho e me dar forças de seguir em frente.

À minha **mãe Cynthia Pereira Prada** e à minha **vó Maria Pereira Prada** pelo exemplo de mulheres fortes e inteligentes.

Ao meu **irmão Yan Prada Moro** pelo ouvido, pelo ombro e pelo apoio.

Ao **meu esposo João Eduardo Prada Schnor**, pessoa que Deus colocou na minha vida durante esta caminhada, por seu companheirismo, ombro amigo, por me ensinar e me equilibrar em meus tropeços e desânimos.

## **AGRADECIMENTOS**

À grande doutora e professora que me orienta e me ensina sempre, pessoa que admiro muito: Profa. Dra. Maria Rita Marques de Oliveira.

À Profa. Dra. Rozangela Verlengia, co-orientadora que me introduziu, me guiou na área da Nutrigenética e durante as várias fases dessa caminhada.

Ao Dr. Irineu Raser Jr e à Dra. Elisabete Cristina Shiraga por essa parceria de anos e por tornarem possível a coleta dos dados, disponibilizando a Clínica Bariátrica.

À Patrícia Fátima Novais, Emilia Alonso Balthazar, Andreza Camargo, Karina Quesada Rodrigues, Silvana Veregue, Livia Aparecida Lima, Michele Novaes Ravelli, e às pessoas especiais que ajudaram direta ou indiretamente nesta empreitada. Obrigada mesmo meninas, pois todas foram essenciais.

À Profa. Dra. Daisy de Favero Salvadori por ceder o Laboratório de Toxicogenômica e Nutrigenômica para a realização dos experimentos de genética.

Aos orientandos da Profa. Dra. Daisy: Danielle Cristina de Almeida, Elaine Aparecida de Camargo, Glenda Nicioli da Silva, Bruno Cesar Ottoboni Luperini, e demais por sempre estarem disponíveis para me orientar e me ajudar na etapa dos experimentos de genética.

Às mulheres voluntárias que buscaram a cirurgia bariátrica como uma solução para seus problemas: minha muito obrigada, pois sem a disponibilidade delas este estudo não teria sido realizado.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas por mais uma oportunidade de realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

|                                    |            |
|------------------------------------|------------|
| <b>INTRODUÇÃO</b>                  | <b>12</b>  |
| <b>REVISÃO DA LITERATURA</b>       | <b>16</b>  |
| Genes da <i>UCP2</i> e <i>UCP3</i> | 16         |
| Obesidade                          | 17         |
| Comorbidades                       | 20         |
| Padrões alimentares                | 23         |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                 | <b>27</b>  |
| <b>ARTIGO 1</b>                    | <b>37</b>  |
| Resumo                             | 39         |
| Introdução                         | 40         |
| Materiais e métodos                | 41         |
| Resultados                         | 44         |
| Conclusão                          | 50         |
| Referências                        | 51         |
| <b>ARTIGO 2</b>                    | <b>60</b>  |
| Resumo                             | 61         |
| Introdução                         | 62         |
| Métodos                            | 63         |
| Resultados                         | 67         |
| Discussão                          | 80         |
| Referências                        |            |
| <b>ARTIGO 3</b>                    | <b>85</b>  |
| Resumo                             | 86         |
| Introdução                         | 87         |
| Sujeitos e métodos                 | 88         |
| Resultados                         | 93         |
| Discussão                          | 93         |
| Referências                        | 100        |
| <b>APÊNDICES</b>                   | <b>103</b> |

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

|                                 |                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <b>%VET</b>                     | Percentual do Valor Energético Total                                |
| <b>AFDS</b>                     | <i>Amish Family Diabetes Study</i>                                  |
| <b>ARIC</b>                     | <i>Atherosclerosis Risk in Communities</i>                          |
| <b>CARDIA</b>                   | <i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>             |
| <b>CT</b>                       | Colesterol Total                                                    |
| <b>DCNT</b>                     | Doença Crônica Não Transmissível                                    |
| <b>DGYR</b>                     | Derivação Gástrica em Y de Roux                                     |
| <b>DHGNA</b>                    | Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica                             |
| <b>DM2</b>                      | Diabetes Mellitus tipo 2                                            |
| <b>DNA</b>                      | <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                                        |
| <b>DRI</b>                      | <i>Dietary Reference Intake</i>                                     |
| <b>EDTA</b>                     | <i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>                             |
| <b>ERO</b>                      | Espécies Reativas de Oxigênio                                       |
| <b>EUA</b>                      | Estados Unidos da América                                           |
| <b>Fapesp</b>                   | Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo                |
| <b>FMB</b>                      | Faculdade de Medicina de Botucatu                                   |
| <b>Fundunesp</b>                | Fundação para o Desenvolvimento da Unesp                            |
| <b>GE</b>                       | General Eletronics                                                  |
| <b>GSH</b>                      | Glutathione                                                         |
| <b>HA</b>                       | Hipertensão Arterial                                                |
| <b>HDL-C</b>                    | <i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>                         |
| <b>HIV</b>                      | <i>Human Immunodeficiency Virus</i>                                 |
| <b>IBGE</b>                     | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística                     |
| <b>IMC</b>                      | Índice de Massa Corporal                                            |
| <b>LDL-c</b>                    | <i>Low Density Lipoprotein Cholesterol</i>                          |
| <b>NAF</b>                      | <i>Nível de Atividade Física</i>                                    |
| <b>MONICA</b>                   | <i>MONItoring trends and determinants in Cardiovascular disease</i> |
| <b>OMS</b>                      | Organização Mundial da Saúde                                        |
| <b>PCR- RT</b>                  | <i>Polymerase Chain Reaction – Real Time</i>                        |
| <b>POF</b>                      | Pesquisa de Orçamento Familiar                                      |
| <b>PPAR <math>\gamma</math></b> | <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - gamma</i>           |
| <b>RNA<sub>m</sub></b>          | Ácido ribonucleico mensageiro                                       |
| <b>RNase</b>                    | Ribonuclease                                                        |
| <b>SNP</b>                      | <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>                               |
| <b>SUS</b>                      | Sistema Único de Saúde                                              |
| <b>TG</b>                       | Triglicerídeos                                                      |
| <b>UCP</b>                      | <i>Uncoupling Protein</i>                                           |
| <b>UCP2</b>                     | <i>Uncoupling Protein 2</i>                                         |
| <b>UCP3</b>                     | <i>Uncoupling Protein 3</i>                                         |
| <b>UNESP</b>                    | Universidade Paulista                                               |
| <b>USA</b>                      | <i>United States of America</i>                                     |

## LISTA DE FIGURAS E DE QUADROS

---

### INTRODUÇÃO

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Organização genômica dos genes <i>UCP2</i> e <i>UCP3</i> e localização dos polimorfismos analisados. | 16 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### ARTIGO 3

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro 1.</b> Subgrupos alimentares e alimentos que os compõe. | 91 |
|-------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE TABELAS

---

### ARTIGO 1

**Tabela 1.** Variáveis do peso corporal, conforme os genótipos e alelos do gene A55V da *UCP2* em mulheres candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP, 2011. 57

**Tabela 2.** Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para idade de início da obesidade por regressão logística segundo os polimorfismos do gene da *UCP2* e *UCP3*. Piracicaba-SP, Brasil, 2011. 58

**Tabela 3.** Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para grau de obesidade por regressão logística segundo os polimorfismos do gene da *UCP2* e *UCP3*. Piracicaba-SP, Brasil, 2011. 59

### ARTIGO 2

**Tabela 1.** Características demográficas e nutricionais de candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 76

**Tabela 2.** Comorbidades distribuídas por genótipos e alelos dos polimorfismos dos genes da *UCP2* e da *UCP3* em candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 77

**Tabela 3.** Associação de comorbidades e polimorfismos dos genes das *UCP2* e *UCP3* em candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 78

### ARTIGO 3

**Tabela 1.** Características gerais, antropométricas e nutricionais de candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 97

**Tabela 2.** Matriz fatorial dos escores que determinam os padrões alimentares de candidatas a cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 98

**Tabela 3.** Associação de variáveis genéticas e ambientais com padrões alimentares de candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011. 99

## RESUMO

Sabe-se que a obesidade possui etiologia multifatorial com forte influência de componentes genéticos. Os genes das *UCPs*, devido à influência no dispêndio de energia, no metabolismo lipídico, na utilização de glicose, na sensibilidade à insulina, na regulação de espécies reativas de oxigênio, se apresentam associados tanto com a obesidade quanto com suas comorbidades. Porém, poucos são os estudos que avaliaram a associação desses genes com aspectos sócio demográficos, retrospectiva da obesidade e padrões alimentares. Objetivou-se verificar associação de polimorfismos rs659366 (-866G/A) e rs660339 (A55V) do gene da *UCP2* e rs1800849 (-55C/T) da *UCP3* com características clínicas e nutricionais e com padrões alimentares em candidatas à cirurgia bariátrica. Foi realizado estudo transversal com 308 mulheres candidatas à cirurgia bariátrica com idade entre 21 e 45 anos. Na coleta dos dados foram incluídos: dados sócio-demográficos, peso atual, histórico de peso, estatura, Índice de Massa Corporal, idade de início da obesidade, três recordatórios alimentares de 24 horas, dosagens bioquímicas, exame de ultrassonografia, comorbidades presentes e genotipagem por PCR-real time dos genes selecionados. Foi notado risco de desenvolvimento da obesidade na adolescência em portadoras do alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* e chance menor de desenvolvimento da obesidade na fase adulta. Portadoras do alelo C do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* apresentaram risco maior de início da obesidade na idade adulta e portadoras do alelo T apresentaram maior risco de obesidade grau II enquanto que portadoras do alelo T do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* tiveram risco maior de apresentarem superobesidade após ajuste de renda per capita, maternidade e tratamentos para perda de peso. Não foi notada associação dos polimorfismos analisados com os padrões alimentares. Em subgrupo com 127 mulheres, após regressão logística, as portadoras do alelo G do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram menores chances de hipercolesterolemia e homozigotas para o alelo C apresentaram maiores chances de hipercolesterolemia e de hiperglicemia/diabetes. Os polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* mostraram relação com idade de início da obesidade. O polimorfismo A55V do gene da *UCP2* e o -55C/T do gene da *UCP3* se associaram com grau dessa doença. Os polimorfismos -866G/A do gene da *UCP2* e o -55C/T do gene da *UCP3* apresentam papel nas comorbidades associadas à obesidade, especialmente na hipercolesterolemia em candidatas à cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** polimorfismos genéticos, proteínas desacopladoras, obesidade, cirurgia bariátrica, comorbidades, padrões alimentares.

## ABSTRACT

The multifactorial etiology of obesity is strongly influenced by genetic components. Uncoupling protein genes (UCPs) are associated with obesity and its comorbidities because of their influence on energy expenditure, lipid metabolism, glucose use, insulin sensitivity, and regulation of reactive oxygen species. However, only a few studies have assessed whether these genes are associated with sociodemographic factors, obesity history, and eating patterns. This study investigated whether the rs659366 (-866G/A) and rs660339 (A55V) polymorphisms of the gene UCP2 and rs1800849 (-55C/T) polymorphism of the gene UCP3 are associated with the clinical and nutritional characteristics and eating patterns of bariatric surgery candidates. A cross-sectional study was done with 308 female bariatric surgery candidates aged 21 to 45 years. The following data were collected: sociodemographic data, current weight, weight history, height, body mass index, age at obesity onset, three 24-hour food recalls, biochemical tests, ultrasound examination, comorbidities, and real-time polymerase chain reaction genotyping of the genes of interest. Women with the UCP2 -866A allele were more likely to develop obesity during adolescence and less likely to develop it during adulthood. Women with the UCP2 A55V C allele were at higher risk of developing obesity during adulthood and those with the T allele were at higher risk of obesity grade 2. On the other hand, women with the UCP3 -55T allele were at higher risk of super-obesity after adjustment for per capita income, having children, and having undergone weight loss treatments. The study polymorphisms were not associated with eating patterns. After logistic regression of a subsample of 127 women, women with the UCP2 -866G allele were less susceptible to having high cholesterol and homozygotes for the C allele were more susceptible to having high serum cholesterol level and high blood glucose level/diabetes. The UCP2 -866G/A and A55V polymorphisms were associated with age at obesity onset. The UCP2 A55V and UCP3 -55C/T polymorphisms were associated with obese severity. UCP2 -866G/A and UCP3 -55C/T polymorphisms were associated with some obesity comorbidities, especially high serum cholesterol level in bariatric surgery candidates.

**Keywords:** genetic polymorphisms, uncoupling proteins, obesity, bariatric surgery, comorbidities, eating patterns.

## INTRODUÇÃO GERAL

---

É fato que, no mundo pós-moderno, a obesidade se tornou uma das principais epidemias, a qual vem sem precedentes se alastrando em todos os continentes. Estima-se que 1,1 bilhão de pessoas estão com excesso de peso, incluindo 320 milhões de obesos adultos no mundo todo (YANG; KELLY; HE, 2007).

Só no Brasil, mais de 38,8 milhões de pessoas com mais de 20 anos apresentam excesso de peso (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2006). Dados da última Pesquisa de Orçamento Familiar (POF) de 2008 - 2009 no país mostrou que, em relação à população com mais de 20 anos, 49% das mulheres apresentam excesso de peso e 14,8% obesidade (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2010). Foi estimado que a prevalência global da obesidade aumentou em 24% entre 2000 e 2005, a obesidade mórbida ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) subiu mais de 50%, e a superobesidade ( $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$ ) teve crescimento de 75% (WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009).

Assim, essa doença se transformou num crescente e importante desafio clínico e de saúde pública em todo o mundo, seja na sua prevenção seja no seu controle (YANG; KELLY; HE, 2007). Dados do Ministério da Saúde revelam que o SUS gasta anualmente R\$ 488 milhões com o tratamento de doenças associadas à obesidade (BRASIL, 2013).

Sabe-se que a obesidade possui etiologia multifatorial, porém, mesmo que o impacto de fatores ambientais seja significante, essa doença apresenta forte influência de componentes genéticos, já que nem todos os indivíduos que vivem em ambiente que oferecem risco à obesidade se tornam obesos, sugerindo resposta variada a esse ambiente (WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009; YANG; KELLY; HE, 2007). Esse efeito poderia ser traçado por diferenças individuais no comportamento e na fisiologia. Assim, sugere que, quando imergidas no mesmo ambiente, algumas pessoas desenvolvem obesidade por conta da constituição genética que poderia influenciar a adoção de alguns comportamentos ou a fisiologia, como baixo metabolismo energético em repouso, que poderia levá-lo a um balanço energético positivo (SPEAKMAN, 2004).

Dentre os polimorfismos genéticos que se apresentam associados tanto com a obesidade quanto com suas comorbidades se encontram os associados aos genes

de proteínas desacopladoras (*UCP2* e da *UCP3*), como rs659366 (-866G/A), rs660339 (A55V) e rs1800849 (-55C/T) (FREITAS et al, 2007; SALOPURO et al, 2009).

Apresentamos-nos na “Revolução Genômica”, porém ainda há muitas perguntas sem respostas, sendo expectativa atual a identificação de uma grande variedade de genes que se relacionam com alimentação e metabolismo energético (UUSITUPA, 2005). É notado que o foco das pesquisas tem se voltado sobre as características multifatoriais, sendo esperados futuramente tratamentos mais personalizados de acordo com o perfil genético do indivíduo, além de uma prevenção mais efetiva de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (FUJI; MEDEIROS; YAMADA, 2010, SCHUCH et al., 2010).

Há relação entre polimorfismos genéticos com a alimentação, seja na regulação da expressão gênica pela ingestão de nutrientes seja na influência dos genes nos padrões alimentares. Sabe-se, ainda, que há grande influência dos padrões alimentares na regulação energética e, portanto, no ganho de peso (SURWIT et al., 1998; XIAO et al., 2004, JÉQUIER; TAPPY, 1999, MARTI et al., 2004, UKKOLA et al., 2001, GREENWOOD; STANFORD, 2008, HOWARTH et al, 2007).

.Atualmente há diversos tipos de tratamento da obesidade, porém há consenso que a cirurgia bariátrica constitui o único tratamento para uma significativa e efetiva ou duradoura perda de peso em obesos mórbidos (BUCHWALD et al., 2004, BUCHWALD; WILLIAMS, 2004; O´BREIN; BROWN; DIXON, 2005; BUCHWALD, 2005; MRAD, STOKLOSSA, BIRCH, 2008; STEFFEN, BIERI, HORBER, 2009).

Dentre as técnicas mais utilizadas para o tratamento da obesidade, encontra-se a derivação gastrojejunal em Y de Roux (DGYR), sendo classificada como cirurgia mista por restringir a ingestão de alimentos e a absorção de nutrientes (BUCHWALD, 2005; BULT, van DALEN, MULLER, 2008; CAPELLA, CAPELLA, 1996; GARRIDO et al., 2002).

No Brasil, o tratamento cirúrgico da obesidade pode ser realizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), regulamentado pelo Ministério da Saúde por meio da Portaria nº 628/GM, de 26 de abril de 2001. Desde essa regulamentação, o número de cirurgias realizadas vem aumentando progressivamente, sendo observado crescimento de 800% ao se observar 2001 a 2010, tornando o Brasil

como segundo colocado em ranking de cirurgia bariátrica (MARCELINO, PATRÍCIO, 2011).

Assim, torna-se importante uma investigação de genes ligados à obesidade, especialmente a mórbida, já que é notado aumento da população candidata à cirurgia bariátrica. Para Walley, Asher e Froguel (2009), se há genes predispondo à obesidade grave, então obesos mórbidos deveriam ser recrutados e estudados. É provável que se identifiquem genes de forte efeito nesse subgrupo da população, que poderia se beneficiar com estudos genéticos.

O aumento do conhecimento de como esses genes da *UCP2* e *UCP3* e outros genes influenciam a obesidade, além do impacto dessa doença na saúde de seu portador, poderia aumentar o entendimento da suscetibilidade da obesidade e suas consequências na saúde do obeso e poderia ser usado para o desenvolvimento de instrumentos preditivos para identificar os indivíduos que poderiam ser beneficiados com a intervenção preventiva (MARTINEZ-HERVAS et al., 2012).

Dessa forma, partiu-se, no presente trabalho, da hipótese de que os fatores predisponentes à obesidade e os efeitos da obesidade sobre os riscos à saúde não se manifestam da mesma maneira entre pessoas obesas. Pode haver diferenças na massa corporal atual e pregressa e nas condições clínicas, as quais podem estar associadas aos polimorfismos de genes (*UCP2-UCP3*) relacionados à regulação de peso corporal, à doenças associadas a obesidade e ao padrão alimentar de mulheres candidatas à cirurgia bariátrica.

Assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar a associação de polimorfismo, na região promotora (-866G/A, rs659366), e variante *missense* no exon 4 (A55V, rs660339) ambos do gene da *UCP2* e polimorfismo a 55 nucleotídeos do site de transcrição da região 5' (-55C/T, rs1800849) do gene da *UCP3* com características clínicas e nutricionais em candidatas à cirurgia bariátrica.

Os resultados deste estudo são apresentados em três artigos, sendo o primeiro e o terceiro artigos realizados com amostra de 308 e o segundo com 127 mulheres. No primeiro artigo foi investigada a relação entre os polimorfismos analisados e a variação do peso, do índice de massa corporal atual e da idade de início da obesidade. No segundo artigo objetivou-se verificar associação de características clínicas com os polimorfismos analisados, enquanto no terceiro artigo

foi analisada relação de padrões alimentares com os polimorfismos dos genes da *UCP2* e da *UCP3*.

## REVISÃO DA LITERATURA

---

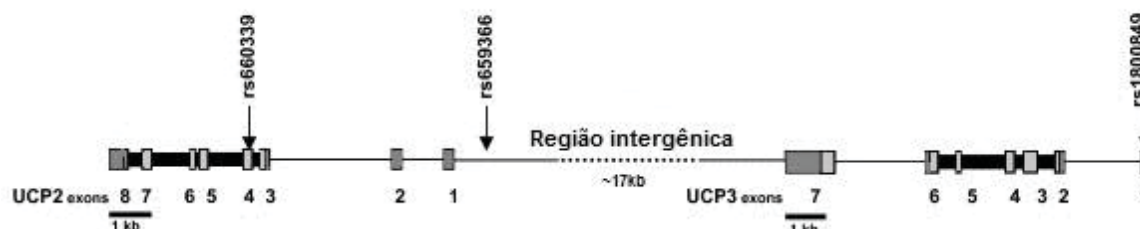
### Genes da *UCP2* e *UCP3*

As proteínas desacopladoras (*UCPs*) compreendem um complexo de proteínas transportadoras mitocondriais que podem dissociar gradiente de prótons através da membrana mitocondrial durante a síntese de ATP, produzindo calor em vez de energia para o trabalho biológico, ao atuar como desacopladoras da fosforilação oxidativa, com importante papel na termorregulação corporal (JIA et al., 2009; LANOUEITE et al., 2002; SALEH, WHEELER, CHAN, 2002; YU et al., 2005; YONEZAWA et al., 2009). Até o momento são conhecidos cinco isoformas de *UCP*, sendo que a *UCP2* e a *UCP3* foram descobertas em 1997 baseando-se na homologia com a proteína desacopladora do tecido adiposo marrom, denominada *UCP1* (DALGAARD, 2011).

A forte conservação da sequência entre as espécies indica que as *UCPs* são proteínas fisiologicamente importantes (XIAO et al., 2004). Os genes das *UCP2* e *UCP3* encontram-se no cromossomo 11q13 separado por 17kb (Figura 1) (LENTES et al., 1999; GARVEY, 2003; LIU et al., 2005; WARDEN, 1999; LANOUEITE et al., 2002). A expressão da *UCP2* ocorre no tecido adiposo e em uma variedade de órgãos, como cérebro, estômago, fígado, coração e pulmão, enquanto a expressão da *UCP3* é mais limitada ao músculo esquelético e ao tecido adiposo marrom (XIAO et al., 2004; LENTES et al., 1999; GARVEY, 2003; LANOUEITE et al., 2002).

Além de atuar no desacoplamento da respiração pelo transporte de próton e na termorregulação, importante papel da *UCP2* tem sido apontado no metabolismo lipídico, na resistência à insulina, na utilização de glicose, na regulação de espécies reativas de oxigênio e na imunidade mediada por macrófagos (DENG et al, 2012). Já a *UCP3* parece atuar na oxidação dos ácidos graxos pelos músculos e na sensibilidade à insulina, uma vez que reduzida expressão de *UCP3* já foi associada a diabetes mellitus do tipo 2 (XIAO et al., 2004; SALEH, WHEELER, CHAN, 2002). O papel fisiológico da *UCP1* é bem estabelecido, sendo relacionado com a termogênese no tecido adiposo marrom e, apesar, de 16 anos após descobertas, as funções fisiológicas das *UCP2* e *UCP3* ainda são discutidas, assim como suas variantes genéticas (DALGAARD, 2011).

Dentre os polimorfismos da *UCP2* se encontra o -866G/A (rs659366), que ocorre na região promotora e o polimorfismo A55V (rs660339), que há substituição C → T no exon 4 (OKTAVIANTHI et al, 2012, DAMCOTT et al, 2004). Já um dos importantes polimorfismos da *UCP3* pode ser citado o polimorfismo -55C/T (rs1800849), que ocorre substituição C → T a 55 nucleotídeos do segundo site de iniciação de transcrição da região 5' e a 527 nucleotídeos do site de transcrição 3', situado a 6 bp do TATA Box do segundo site de transcrição (DALGAARD, PERDERSEN, 2001, DAMCOTT et al, 2004) (figura 1).



**Figura 1.** Organização genômica dos genes *UCP2* e *UCP3* e localização dos polimorfismos analisados (modificado de Salopuro et al, 2009).

## Obesidade

A obesidade é uma desordem com forte componente genético, apresentando entre 50% a 85% de impacto de fatores genéticos. Entretanto, não há variantes genéticas específicas que expliquem a obesidade que apresentem replicação em estudos de associação do tipo *genome-wide* (OCHOA et al, 2007, HINNEY et al, 2007, FRAYLING et al, 2007, BORECKI et al, 1998).

De acordo com Kring et al. (2008), há associações significantes de alguns polimorfismos genéticos com fenótipos de obesidade distintos, sendo que o conhecimento dessas associações poderia prever os efeitos orgânicos da obesidade, dependendo dos compartimentos de acúmulo de gordura corporal.

Há pelo menos 22 genes que têm sido repetidamente associados à obesidade, sendo que 12 genes mostraram replicação em mais de 10 estudos, entre eles os genes da *UCP2* e *UCP3* (van den BERG, DOLLÉ, BOER, 2007). Dessa forma, mutações nos genes da *UCP2* e *UCP3* poderiam estar relacionadas com o desenvolvimento da obesidade, já sendo encontrada correlação inversa entre a *UCP2* no tecido adiposo branco e o IMC, sugerindo que esse gene contribui na

patogênese e na manutenção do estado de excesso de peso (KIMM et al., 2002; UKKOLA et al., 2001; YANOVSKI et al., 2000; NAGY, BLAULOCK, GARVEY, 2004; LIU et al., 2005; LE FUR et al., 2004; KUBOTA et al., 1998; SALEH, WHEELER, CHAN, 2002).

Em geral, resultados de diversos estudos sugerem que algumas variantes do gene da *UCP2*, como os polimorfismos -866G/A e A55V, e o da *UCP3* -55C/T poderiam estar associados não apenas com o desenvolvimento da obesidade, mas com características dessa doença (WARDEN, 1999).

Esterbauer et al. (2001) mostraram em estudo, com 340 obesos e 256 indivíduos que nunca apresentaram obesidade, redução na prevalência da obesidade associada com o alelo menos comum do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2*.

Em estudo com 522 finlandeses adultos que apresentavam excesso de peso, Salopuro et al. (2009) notaram que indivíduos com alelo A do polimorfismo-866G/A (rs659366) do gene da *UCP2* apresentaram menor circunferência da cintura e menor relação cintura/quadril.

Em contrapartida, há estudos que identificam o alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* com a obesidade, como é o caso de Kring et al. (2008) que notaram, em pesquisa com indivíduos caucasianos (sendo 225 obesos e 294 do grupo controle) que o genótipo AA se associava com vários graus de obesidade. Dhamrait et al. (2004), com 375 obesos e 2316 indivíduos do grupo controle, e Srivastava et al. (2010), com 440 adultos da Índia (sendo 200 obesos e 240 do grupo controle) chegaram à mesma conclusão de que o alelo A se associava à obesidade, em suas pesquisas.

Estudo realizado com 2367 indivíduos em diferentes regiões da Espanha mostrou que o genótipo AA do polimorfismo -866G/A e o genótipo TT do polimorfismo A55V, ambos do gene da *UCP2*, foram associados com maiores IMC, circunferência de cintura e adiposidade central em relação aos demais genótipos. Com isso, os pesquisadores concluíram que os polimorfismos do gene da *UCP2* se associam com obesidade central, suscetibilidade à obesidade e à distribuição de gordura corporal (MARTINEZ-HERVAS et al., 2012).

Em outro estudo com 324 indivíduos com excesso de peso e 114 eutróficos em uma comunidade indígena do sul de Taiwan, foi mostrado que o alelo T do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* aumentou o risco de obesidade. Obesos com

os genótipos CT e CC apresentaram maior concentração de insulina em jejum. Além disso, foi notado que o alelo T do A55V, o A do -866G/A do gene da *UCP2* e o T do -55C/T da *UCP3* eram os mais comuns em pacientes com algum grau de excesso de peso. Os pesquisadores concluíram que a variante A55V do gene da *UCP2* poderia predispor à obesidade e que o alelo T confere um risco atribuível à população de 9.5% de obesidade e de concentrações mais elevadas de insulina (WANG et al., 2007).

Pode-se verificar na literatura divergência nas associações do alelo T do -55C/T do gene da *UCP3* com o IMC, pois há estudos que mostram a associação inversa do alelo T com o IMC, enquanto outros verificaram associação positiva ou não encontraram associação (VAN ABELEN et al, 2008). Em índios Pima, o alelo T do polimorfismo -55C/T aumentou a expressão do RNA<sub>m</sub> da *UCP3* no músculo esquelético em relação ao alelo C, sendo que o valor da expressão se correlacionou negativamente com o IMC (SCHRAUWEN et al., 1999). De forma similar, em estudo de associação de genes da *UCP3* com 1873 indivíduos de 405 famílias caucasianas com fenótipos de obesidade, Liu et al. (2005) concluíram que o polimorfismo -55C/T do gene *UCP3* poderia contribuir para a variação do IMC na população em geral. Os autores ainda perceberam que portadores do alelo T tiveram, em média, 3,5% IMC menor que não portadores.

Em meta-análise com 22 estudos utilizando populações europeias e asiáticas não foi observada associação entre polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T da *UCP3* com o risco da obesidade independente do modelo utilizado: aditivo, dominante, recessivo ou codominante. Entretanto, após estratificar por etnia, apenas no modelo aditivo foi revelada associação do alelo G da variante -866G/A do gene da *UCP2* com a obesidade em descendentes europeus (OCHOA et al, 2007).

Não foi notada associação, em amostra composta por obesos mórbidos na Itália, entre os polimorfismos da *UCP2* e obesidade em estudo de Maestrini et al.(2003). Da mesma forma, em franceses caucasianos, não foi verificada associação entre o polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* com a obesidade (OTABE et al, 1998).

## Comorbidades

A obesidade pode ser considerada um problema de saúde pública por predispor o organismo a doenças e à morte prematura (SALVE, 2006). A obesidade de forma similar às doenças crônicas com origem poligênica é associada a numerosas disfunções e distúrbios patológicos, tais como esteatose hepática, diabetes, hipertensão, com implicações importantes tanto para saúde do indivíduo quanto para a comunidade (MARTI et al., 2004; STEIN, COLDI, 2004). A variação do risco à saúde recebe contribuição da história de excesso de peso e leva em conta idade de aparecimento, duração e oscilações de peso (**REIDPATH et al., 2002**; BIRMINGHAM et al., 1999; BRASIL, 2006).

Há forte correlação do IMC com as comorbidades associadas à obesidade, sendo que mais de 80% das mortes ocasionadas por essas comorbidades ocorrem em  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (CUEVAS, REYES, 2005). Pessoas de ambos os sexos com excesso de peso, além de possuírem propensão de duas a três vezes de desenvolverem doença cardiovascular, também são mais propensas a morrer disso (**STEIN, COLDI, 2004**). Estima-se que os obesos mórbidos ( $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) apresentam uma mortalidade até 12,5 vezes maior que indivíduos não obesos (BIRMINGHAM et al., 1999; CUEVAS, REYES, 2005; BROWN et al., 1999; CARRASCO et al., 2005).

Não são inteiramente claros por quais mecanismos a obesidade predispõe pessoas a doenças em particular (SPEAKMAN, 2004). A obesidade poderia ser ligada a riscos elevados de doenças por pleiotropia genética: um problema genético levaria a pessoa não somente ao desenvolvimento da obesidade, mas também elevaria o risco de comorbidades, se associado ao estilo de vida ocidental (SPEAKMAN, 2004).

As UCPs podem apresentar papel importante na homeostase de energia e têm se tornado proeminentes nas áreas de obesidade, diabetes e biologia de radicais livres (JIA et al., 2009; LENTES et al., 1999; SURWIT et al., 1998).

A esteatose hepática é a forma mais comum de distúrbios hepáticos no mundo desenvolvido, apresentando alta prevalência na população. Dentre os fatores de risco mais importantes se encontra a obesidade (BAFFY, 2005; FREITAS et al., 2007). Geralmente em pacientes obesos se relaciona com resistência periférica à insulina e concentração sérica elevada desse hormônio nesses indivíduos, o que determina aumento do transporte de ácidos graxos do tecido adiposo para o fígado,

instalando-se a esteatose (FREITAS et al., 2007). Essa doença pode se estender até cirrose e hepatocarcinoma (BAFFY, 2005; FREITAS et al., 2007). Entre os vários fatores que moldam essas transições a *UCP2* poderia ser citada, uma vez que sua expressão se mostra elevada no fígado gorduroso (BAFFY, 2005).

Kučera et al. (2011), durante 6 semanas, com 3 grupos de ratos, sendo que um grupo era alimentado com dieta padrão; outro com médio teor de gordura; e o terceiro com dieta rica em gordura, encontraram maior expressão de *UCP2* nos grupos alimentados com teor médio e alto de gordura. Além disso, ratos alimentados com alto teor de gordura apresentaram sinais de esteatose hepática. Nessa doença, ocorrem estresse oxidativo e aumento da formação de ERO (Espécie Reativa de Oxigênio) pela mitocôndria, o que esgota a glutathiona reduzida (GSH) do fígado. Os pesquisadores, ainda, notaram redução da GSH do fígado após três semanas de dieta rica em gordura, sendo que alteração no GSH se correlacionou fortemente à expressão de *UCP2*. Os autores acreditam que o aumento da expressão da *UCP2* se deve ao seu papel contra a elevada formação de ERO (KUČERA et al., 2011).

Salopuro et al. (2009), em estudo com 522 indivíduos residentes na Finlândia, com excesso de peso e com idade entre 40 e 64 anos, observaram que as variantes dos genes da *UCP2* e *UCP3* atuam como modificadores nos fatores de risco para obesidade e para diabetes, pois polimorfismos do *cluster* desses genes foram associados com concentrações elevadas de lipídeos séricos. Os pesquisadores ainda notaram que indivíduos com alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram redução da secreção de insulina.

Srivastava et al. (2010), estudando 440 adultos da Índia, sendo 200 obesos e 240 do grupo controle, observaram que, no grupo de indivíduos obesos, o alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* se associava à hiperinsulinemia.

Sesti et al. (2003), em estudo com italianos, notaram que o polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* é associado com disfunção da célula  $\beta$  em resposta à glicose em indivíduos com tolerância à glicose. Os autores concluíram que a *UCP2* apresenta importante papel no controle de via metabólica que governa a secreção de insulina.

Em estudo com o polimorfismo -866G/A da *UCP2*, foram mostradas associações entre o alelo A e reduzida função das células beta, maior risco de DM do tipo 2, secreção diminuída de insulina, oxidação lipídica diminuída e risco de doença coronária aumentado. Além disso, em mulheres, foi encontrada associação

desse polimorfismo com a aterosclerose pré clínica (SALOPURO et al., 2009). Kremler et al. (2002), em pacientes caucasianos da Áustria, notaram que portadores do alelo G do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram menor concentração de TG e maior sensibilidade à insulina. De forma similar, indivíduos caucasianos franceses com alelo G do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram maior concentração de LDL-C (YONEZAWA et al., 2009).

Em contraparte, Eurike et al. (2012) em estudo com 79 adolescentes obesas na Indonésia, notaram que apesar de não estatisticamente significante, as portadoras do genótipo TT e do alelo T apresentaram maior risco de resistência à insulina, além de maior concentração de insulina quando comparadas aos demais genótipos.

Heidari et al. (2010) em amostra de 225 iranianos adultos, sendo 75 diabéticos, 75 obesos e 75 do grupo controle, observaram somente em indivíduos do grupo controle associação do genótipo GG do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* com menor concentração de HDL-C. Para os estudiosos uma SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*, em português: Polimorfismos de um único nucleotídeo) *per se* pode não explicar o risco de diabetes, mas pode representar apenas um marcador de desequilíbrio de ligação com outra variante genética causal.

Em pesquisa com 3684 participantes do estudo CARDIA (*Coronary Artery Risk Development in Young Adults*), Yu et al. (2005) notaram que portadores do genótipo TT do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* apresentaram maior incidência de diabetes em relação aos do genótipo CC. Os autores concluíram que o genótipo TT do polimorfismo da *UCP2* apresenta relação com diabetes, provavelmente por meio de resistência aumentada à insulina nos indivíduos com homeostase de glicose prejudicada.

O alelo T do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* já foi associado a risco diminuído ao diabetes do tipo 2 e perfil lipídico aterogênico (SALOPURO et al., 2009). O polimorfismo -55C/T é localizado a 55 pares de bases do sítio de iniciação de transcrição mais comumente utilizado do músculo esquelético. Esse polimorfismo é potencialmente interessante por se localizar a 6 pares de base (bp) do TATA box e a 4 bp do receptor ativo do proliferador de peroxissomo  $\gamma$  (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - gama*). Assim, a *UCP3* poderia ser um alvo do PPAR  $\gamma$  envolvido na modulação do metabolismo lipídico e na sensibilidade à insulina (LIU et al., 2005; SALOPURO et al., 2009).

Diferentemente, De Luis et al. (2007) em trabalho na Espanha com 225 obesos de ambos os sexos puderam observar que participantes homozigóticos para o alelo CC do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* apresentaram maior nível de proteína C reativa, sugerindo que os pacientes com esse genótipo estão em estado pró inflamatório.

### **Padrões alimentares**

O ato de comer não envolve um simples incorporar de nutrientes para o organismo, mas é algo complexo, que representa um ato social, trazendo convívio e retratando a identidade individual e a coletiva (PEDRAZA, 2004). Inquestionavelmente a nutrição é uma das exposições ambientais primárias que determina a saúde. A variação do genoma humano que emerge como consequência da adaptação aos fatores ambientais alimentares é um determinante presente diariamente nas tolerâncias/intolerâncias de alimentos e nutriente, no risco para doença metabólica e no requerimento nutricional humano (STOVER et al., 2008).

Devido à predisposição genética, indivíduos reagem diferentemente às mudanças no balanço energético ou fatores dietéticos (van den BERG, DOLLÉ, BOER, 2007). Desbalanço crônico entre o consumo de energia e o gasto de energia resulta em mudanças na massa de tecido adiposo. A crescente prevalência da obesidade sugere que mecanismos de regulação de peso corporal são facilmente alterados quando aumenta a disponibilidade de alimentos (JÉQUIER, TAPPY, 1999).

A estabilidade do peso corporal é associada tanto a processos regulatórios dependentes do consumo de nutrientes, quanto a mecanismos metabólicos e neuroendócrinos compensatórios, dependentes do perfil genético (MARTI et al., 2004).

Acredita-se que os efeitos de alguns genes nos fenótipos de obesidade poderiam ser responsivos a nutrientes. De fato, a composição da dieta ou o consumo de energia poderia modular a expressão gênica por meio de mecanismos transcricionais complexos. A expressão de diversos genes no tecido adiposo é alterada pela redução do consumo de energia (SØRENSEN et al., 2006).

Os mecanismos epigenéticos podem ser modulados pelos fatores ambientais, como os nutricionais, e, dessa forma, o genoma integra os sinais ambientais em mudanças permanentes na expressão genética que poderiam levar à estado de saúde ou de risco à doença (JIMÉNEZ-CHILLARÓN et al, 2012).

A expressão da *UCP2* é modulada pela dieta, sendo observado que há indução de RNA<sub>m</sub> por jejum e rápido declínio na realimentação, sugerindo que a *UCP2* responde fortemente a mudanças no consumo alimentar (SURWIT et al., 1998; XIAO et al., 2004). A *UCP2* é controlada por fatores que respondem ao consumo de gordura dietética. A habilidade de dieta rica em gordura em induzir à obesidade e ao diabetes pode estar relacionada com a expressão da *UCP2* no tecido adiposo branco. Dessa forma, o adipócito parece apresentar papel na fisiopatologia dessas condições (SURWIT et al., 1998).

A influência da gordura dietética na prevalência da obesidade é controversa. Estudos longitudinais observacionais têm mostrado que o desenvolvimento da obesidade pode estar relacionado ao consumo de alimentos e de bebidas ricas em açúcar (MARTI et al., 2004). A conversão de carboidrato em gordura é um processo que requer energia, no qual 25% do conteúdo de energia desse nutriente são convertidos em calor. Ao contrário, o depósito de triglicérides dietéticos no tecido adiposo requer muito pouca energia (até 2%). Como consequência, a lipogênese do carboidrato não deve favorecer da mesma maneira o aumento das reservas de gordura. As respostas metabólicas ao carboidrato e a gorduras dietéticas são diferentes (JÉQUIER, TAPPY, 1999).

Os genes da *UCP2* e *UCP3* parecem, também, estar envolvidos na resposta à superalimentação. Ukkola et al. (2001) realizaram estudo com 24 homens eutróficos, constituindo 12 pares de gêmeos, que foram submetidos a protocolo de superalimentação, em 6 dias por semana, durante um período de 100 dias, sendo avaliados antes desse período, durante o protocolo e após 4 meses e novamente após 5 anos dessa época de superalimentação. Os pesquisadores notaram que a recuperação do estado nutricional depois da superalimentação foi pior nos heterozigotos do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* e dos homozigotos TT para o polimorfismo -55C/T da *UCP3*. Os indivíduos CT apresentaram pior diminuição da gordura subcutânea após a superalimentação que os CC. Tanto antes quanto após o protocolo foi observado que os indivíduos homozigotos para o alelo T do polimorfismo da *UCP3* apresentavam menor taxa de metabolismo em repouso.

Damcott et al. (2004) genotiparam 722 indivíduos não diabéticos e encontraram associações no sexo feminino entre polimorfismos da *UCP3* e medidas de ingestão alimentar e de composição corporal. Os pesquisadores notaram maior consumo de energia e massa magra com a presença do alelo raro do polimorfismo -

55C/T. Foi sugerido que os resultados encontrados suportariam o papel da *UCP3* no metabolismo energético, regulando o peso corporal. Os pesquisadores concluíram que mais estudos com variantes dos genes da *UCP2* e da *UCP3* devem ser feitos para clarificar os efeitos no consumo alimentar e descobrir pistas para os papéis fisiológicos desses genes.

Sichieri (2002) observou associação do padrão de dieta tradicional brasileira – arroz com feijão – com IMC reduzido pela regressão logística. Para Sichieri (2002) o estudo de padrões alimentares poderá indicar maior compreensão da exposição dietética em pesquisas epidemiológicas, já que análises de estudos prévios não notaram associação do consumo de energia e de gordura com a obesidade. Dessa forma, o cômputo de macro ou micronutrientes realizado pela maioria dos trabalhos que avaliam o consumo alimentar dá lugar a análise a partir dos alimentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) há 15 anos sugere que as recomendações nutricionais deveriam ser baseadas em alimento em oposição ao nutriente. Assim, o padrão de consumo de alimentos consegue retratar disponibilidade de alimentos e até condições diferenciadas de inserção de populações em cenários sociais diversos (SICHIERI, CASTRO e MOURA, 2003).

Acredita-se que padrões alimentares têm influencia importante na regulação energética e, portanto, no ganho de peso (GREENWOOD; STANFORD, 2008). Em pesquisa realizada por Howarth et al. (2007) que, objetivou examinar a relação dos padrões alimentares e a composição dietética com o IMC em adultos, foi verificada associação da maior frequência alimentar com maiores índices de massa corporal, sendo, ainda, notado que tanto a composição dietética quando a frequência alimentar estavam independentemente associadas com o estado nutricional (HOWARTH et al, 2007).

Há diferenças reconhecidas de consumo de nutrientes e de calorias tanto em período de dias ou de semanas. Pode haver contribuição genética nessas diferenças na variação do consumo alimentar. Em trabalho que avaliou o consumo e a preferência alimentar com 214 famílias, sendo 114 classificadas como “famílias magras”, por conta de ambos os pais apresentarem IMC abaixo de 25 kg/m<sup>2</sup>, enquanto as demais famílias foram classificadas como “obesas”, onde o IMC médio dos pais foi 29 kg/m<sup>2</sup> e das mães 35 kg/m<sup>2</sup>. Foi notado que crianças de famílias obesas apresentaram preferência para alimentos ricos em gordura em teste sensorial (WARDLE et al, 2001).

Em 2002, Steinle et al. em pesquisa com 28 famílias, totalizando 624 indivíduos, do *Amish Family Diabetes Study* (AFDS), observaram coeficiente de hereditariedade de 28% para comportamento de restrição alimentar e 23% para fome. Dessa forma, há componente genético para fome e restrição alimentar, entretanto além desses comportamentos alimentares existe a necessidade de verificar e de compreender se ocorre associação entre variáveis genéticas e padrões alimentares.

## Referências

---

BAFFY, György. Uncoupling protein-2 and non-alcoholic fatty liver disease. **Front. Biosci.**, vol. 10, p.2082–2096, 2005.

BIRMINGHAM, C.Laird; MULLER, Jennifer L.; PALEPU, Anita; SPINELLI, John J.; ANIS, Aslam H. The cost of obesity in Canada. **Can. Med. Assoc. J.**, vol. 160, p.483–488, 1999.

BORECKI, Ingrid B.; BLANGERO, John; RICE, Treva; PERUSSE, Loius; BOUCHARD, Claude; RAO, D.C. Evidence for at least two major loci influencing human fatness. **Am. J. Hum. Genet.**, vol.63, p.831-38, 1998.

BOUCHARD, Claude. Genetics of Human Obesity: Recent Results from Linkage Studies. **J. Nutr.**, vol. 127, n. 9, p.1887S-1890S, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 390 de 6 de julho de 2005**. Define Unidade de Assistência em alta complexidade ao paciente portador de obesidade grave, 2005. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2005/PT-390.htm>>. Acesso em: 20 nov. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doenças ligadas à obesidade custam R\$488 milhões**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/9905/162/doencas-associadas-a-obesidade-custam-meio-bilhao-de-reais.html>>. Acesso em: 29 jun de 2013.

BROWN, Angela M.; DOLAN, Joseph W.; WILLI, Steven M.; GARVEY, W.Timothy, ARGYROPOULOS, George. Endogenous mutations in human uncoupling protein 3 alter its functional properties. **FEBS Lett**, vol. 464, p. 189-193, 1999.

BUCHWALD, Henry; AVIDOR, Yoav; BRAUNWALD, Eugene; JENSEN, Michael D.; PORIES, Walter; FAHRBACH, Kyle; SCHOELLES, Karen. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, vol. 292, n.14, p.1724 – 37, 2004

BUCHWALD, Henry. Bariatric Surgery for Morbid Obesity: Health Implications for Patients, Health Professionals, and Third-Party Payers. Consensus Conference Panel. **J. Am. Coll. Surg.**, vol. 200, n. 4, p. 593 – 604, 2005.

BUCHWALD, Henry; WILLIAMS, Susan E. Bariatric surgery worldwide 2003. **Obes. Surg.**, vol. 14, n.9, p. 1157 – 64, 2004.

BULT, Mariëlle J.F.; VAN DALEN, Thijs; MULLER, Alex F. Surgical treatment of obesity. **Eur. J. Endocrinol.**, vol. 158, n. 2, p. 135-45, 2008.

CAPELLA, Joseph F.; CAPELLA, Rafael F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? **Amer. J. Surg.**, vol. 171, p. 74-9, 1996.

CARRASCO, Fernando; KLAASSEN, Julieta.; PAPAPIETRO, Karin; REYES, Eliana.; RODRÍGUEZ, Lorena.; CSENDES, Attila.; GUZMÁN, Sergio; HERNÁNDEZ, Federico; PIZARRO, Tiro; SEPÚLVEDA, Alfredo. Propuesta y fundamentos para una norma de manejo quirúrgico del paciente obeso. **Rev. Med. Chile**, vol. 133, p. 699-706, 2005.

CUEVAS, Ada; REYES, Maria Soledad. Lo último en diagnóstico y tratamiento de la obesidad. ¿Hay lugar aún para la terapia conservadora? **Rev. Med. Chile**, vol. 133, n. 6, p. 713-22, 2005.

DALGAARD, Louise Torp. Genetic variance in uncoupling protein 2 in relation to obesity, type 2 diabetes, and related metabolic traits: focus on the functional -866G>A promoter variant (rs659366). **J. Obes.**, 2011. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/jobes/2011/340241/cta/>>. Acesso em 01 jun. 2013.

DALGAARD, Louise Torp; PEDERSEN, Oluf. Uncoupling proteins: functional characteristics and role in the pathogenesis of obesity and type II diabetes. **Diabetologia**, vol.44, p. 946-965, 2001.

DALGAARD, Louise Torp; SØRENSEN, Thorkild I.A.; DRIVSHOLM, Thomas; BORCH-JOHNSSEN, Knut; ANDERSEN, Teis; HANSEN, Torben; PEDERSEN, Oluf. A prevalent polymorphism in the promoter of the *UCP3* and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, vol. 86, n.3, p. 1398 – 1402, 2001.

DAMCOTT, Coleen M.; FEINGOLD, Eleanor; MOFFETT, Susan P.; BARMADA, M. Michael; MARSHALL, Julie A.; HAMMAN, Richard F.; FERRELL, Robert E. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. **Metab.**, vol. 53, p.458–64, 2004.

DE LUIS, Daniel Antonio; ALLER, Rocío; IZAOLA, Olatz; GONZÁLEZ SAGRADO, Manuel; CONDE, Ruben; PÉREZ CASTRILLÓN, José Luiz. Lack of association of rs1800849 polymorphism of *UCP3* gene with fat distribution in obese patients. **Ann. Nutr. Metab.**, vol. 51, p. 374-378, 2007.

DENG, Sanming S.; YANG, Ye Y.; HAN, Yong Y.; LI, Xiaofei X.; WANG, Xiaoping; LI, Xueyoung X.; ZHANG, Zhipai Z.; WANG, Yunjie Y. UCP2 inhibits ROS-mediated apoptosis in A549 under hypoxic conditions. **PLOS ONE**, vol. 7, n. 1: e30714, 2012. Disponível em: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0030714>>.

ESTERBAUER, Harald; SCHNEITLER, Clemens; OBERKOFER, Hannes; EBENBICHLER, Christoph; PAULWEBER, Bernhard; SANDHOFER, Friedrich; LADURNER, Gunther; HELL, Emanuel; STROBERG, Donny; PATSCH, Josef R.; KREMPER, Franz; PATSCH Wolfgang. A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. **Nature Genet.**, vol. 28, p. 178 – 83, 2001.

EURIKE, Dian; MUHAMMAD, Harry Freitag Luglio; SUSILOWATI, Rina; JULIA, Madarina. UCP3 gene polymorphism and insulin resistance in obese female adolescents. **Paediatr. Indones.**, vol.52, n.3, p.152-6, 2012.

FRAYLING, Timothy M.; TIMPSON, Nicholas J.; WEEDON, Michael N.; ZEGGINI, Eleftheria; FREATHY, Rachel M.; LINDGREN, Cecilia M.; PERRY, John R.B.; ELLIOT, Katherine S.; LANGO, Hana; RAYNER, Nigel W.; SHIELDS, Beverly; HARRIES, Lorna W.; et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, vol. 316, p.889-94, 2007.

FREITAS, Alexandre Coutinho Teixeira de; FREITAS, Diane Teixeira de; PAROLIN, Mônica Beatriz; CAMPOS, Antonio Carlos Ligocki; COELHO, Júlio César Uili. Doença hepática não-alcoólica: evolução após derivação gastrojejunal em Y-de-Roux pela técnica de fobi-capella. **Arq. Gastroenterol.**, vol. 4, n.1, p.49 -53, 2007.

FUJI, Tatiane Mieke de Meneses; MEDEIROS, Roberta de; YAMADA, Ruth. **Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição.** Cad. Nutr., vol 35, p. 149-66, 2012.

GARRIDO JR, Arthur B.; FERRAZ, Edmundo Machado; BARROSO, FERNANDO Luiz; MARCHESINI, João Batista; SAEGO, Thomaz. **Cirurgia da obesidade.** Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 155-61.

GARVEY, W.Timothy. The role of uncoupling protein 3 in human physiology. **J. Clin. Invest.**, vol. 111, n.4, p. 438–441, 2003.

GREENWOOD, Jessica L.J.; STANFORD, Joseph B. Preventing or Improving Obesity by Addressing Specific Eating Patterns. **J. Am. Board Fam. Pract.**, vol. 21, n. 2, p. 135 – 140, 2008.

HINNEY, Anke; NGUYEN, Thuy Trang; SCHERAG, Andre; FRIEDEL, Susann; BRÖNNER, Günter; MÜLLER, Timo Dirk; GRALLERT, Harald; ILLIG, Thomas;; WICHMANN, H. Erich; RIEF, Winfried; SCHÄFER, Helmut; HEBEBRAND, Johannes. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of mass and obesity associated gene (FTO) variants. **PLoS ONE**, vol. 2, n.12, e1361, 2007.

HOWARTH, Nancy C.; HUANG, Ma T.; ROBERTS, Susan B.; LIN, Biing Hwan; McCRORY, Megan A. Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults. **Int. J. Obes.**, vol. 31, n.4, p.675-84, 2007.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. Pesquisas de **Orçamentos Familiares - POF 2002-2003, 2006**: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil, 2006. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/nutricao>>. Acesso em: 1 nov. 2009.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. **Pesquisas de Orçamentos Familiares-POF 2008-2009**: despesas, rendimentos e condições de vida. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008\\_2009/POFpublicacao.pdf](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009/POFpublicacao.pdf)>. Acesso em: 23 dez. 2011.

JÉQUIER, Eric; TAPPY, Luc. Regulation of body weight in humans. **Physiol. Rev.**, vol. 79, n. 2, p. 451-480, 1999.

JIA, Jun-Jing; ZHANG, Xiaobing; GE, Chang-Rong; JOIS, Mark. The polymorphisms of *UCP2* and *UCP3* genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. **Obes. Rev.**, vol. 10, p.519-526, 2009.

JIMÉNEZ-CHILLARÓN, Josep C.; DÍAZ, Rubén; MARTÍNEZ, Débora; PENTINAT, Thais; RAMÓN-KRAUEL, Marta; RIBÓ, Silvia; PLÖSCH, Torsten. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. **Biochimie.**, vol. 94, n.11, p.2242-63, 2012.

KIMM, Sue Y.S.; GLYNN, Nancy W.; ASTON, Christopher E.; DAMCOTT, Coleen M.; POEHLMAN, Eric T.; DANIELS, Stephen R.; FERRELL, Robert E. Racial

differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. **Am. J. Clin. Nutr.**, vol. 75, n. 4, p. 714 – 9, 2002.

KREMPLER, Franz; ESTERBAUER, Harald; WEITGASSER, Raimund; EBENBICHLER, Christoph; PATSCH, Josef R.; MILLER, Karl; XIE, Minggiand; LINNEMAYR, Veronika; OBERKOFER, Hannes; PATSCH, Wolfgang. A functional polymorphism in the promoter of *UCP2* enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. **Diabetes**, vol. 51, p.3331-3335, 2002.

KRING, Sofia I.Iqbal; LARSEN, Leslie H.; TOUBRO, Søren; HANSEN, Torben; ASTRUP, Arne; PEDERSEN, Oluf; SØRENSEN, Thorkild I.A. Genotype-phenotype associations in obesity dependent on definition of the obesity phenotype. **Obes. Facts**, vol. 1, n.3, p. 138-45, 2008.

KUBOTA, Takanori; MORI, Hiroyouki; TAMORI, Yoshikazu; OKAZAWA, Hideki; FUKUDA, Tsuneo; MIKI, Masatoshi; ITO, Chikako; FLEURY, Christophe; BOUILLAUD, Frédéric; KASUGA, Masato. Molecular screening of uncoupling protein 2 gene in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus or obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, vol. 83, n. 8, p. 2800 – 4, 1998.

KUČERA, Otto; LOTKOYÁ, Halka; STAŇKOVÁ, Pavla; PODHOLA, Miroslav; ROUŠAR, Tomáš; MEZERA, Vojtěch; CERVINKOVÁ, Zuzana. Is rat affected by non-alcoholic steatosis more susceptible to the acute toxic effect of thioacetamide? **Int. J. Exp. Pathol.**, vol.92, n.4, p. 281-289, 2011.

LANOUNETTE, Christian-Marc; CHAGNON, Yvon C.; RICE, Treva C.; PÉRUSSE, Louis; MUZZIN, Patrick; GIACOBINO, Jean-Paul; GAGNON, Jacques; WILMORE, Jack H.; LEON, Arthur S.; SKINNER, James S.; RAO, D.C.; BOUCHARD, Claude. Uncoupling protein 3 gene is associated with body composition changes with training in HERITAGE study. **J. Appl. Physiol.**, vol. 92, n.3, p. 1111-18, 2002.

LE FUR, Sophie; LE STUNFF, Catherine; DOS SANTOS, Christine; BOUGNÈRES, Pierre. The common -866 G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. **Diabetes**, vol. 53, n. 1, p. 253 – 9, 2004.

LENTES, Klaus-Ulrich; TU, Naxin; CHEN, Hongmei; WINNIKES, Ulrike; REINERT, Irmtraud; MARMANN, Gaby; PIRKE, Karl Martin. Genomic organization and mutational analysis of the human *UCP2* gene, a prime candidate gene for human obesity. **J. Recept. Signal Transduct.**, res.19, p.229-44, 1999.

LIU, Yong-Jun; LIU, Peng-Yung; LONG, Jirong; LU, Yan; ELZE, Leo; RECKER, Robert R.; DENG, Hong-Wen. Linkage and association analyses of the *UCP3* gene with obesity phenotypes in Caucasian families. **Physiol. Genomics**, vol. 22, p. 197-203, 2005.

MAESTRINI, Sabrini; PODESTÀ, Francesca; DI BLASIO, Anna Maria; SAVIA, Giulio; BRUNANI, Amelia; TAGLIAFERRI, Antonella.; et al. Lack of association between *UCP2* gene polymorphisms and obesity phenotype in Italian caucasians. **J. Endocrinol. Invest.**, vol.26, p.985-90, 2003.

MARCELINO, Liete Francisco; PATRICIO, Zuleica Maria. A complexidade da obesidade e o processo de viver após a cirurgia bariátrica: uma questão de saúde coletiva. **Ciênc. Saúde Colet.**, v. 16, n. 12, Dec. 2011 .

MARTI, Amelia; MORENO-ALIAGA, Maria Jesus; HEBEBRAND, Joahnnes; MARTÍNEZ, J.Alfredo. Genes, lifestyles and obesity. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, vol.28, supl.3, p.S29-36, 2004.

MARTINEZ-HERVAS, Sérgio; MANSEGO, Maria L.; DE MARCO, Griselda; MARTINEZ, Fernando; ALONSO, Mônica P.; ROJO-MARTINEZ, Gemma; REAL, Jose T.; ASCOSO, Juan F.; REDON, Josep; MARTIN ESCUDERO, Juan C.; SORIGUER, Federico; CHAVES, Felipe J. Polymorphism of the *UCP2* gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. **Eur. J. Clin. Invest.**, vol. 42, n. 2, 171-8, 2012.

MRAD, Bushr A.; STOKLOSSA, Carlene Johnson; BIRCH, Daniel W. Does preoperative weight loss predict success following surgery for morbid obesity? **Am. J. Surg.**, vol. 195, p. 570 – 74, 2008.

NAGY, Tim R.; BLAULOCK, Matthew L.; GARVEY, W.Timothy. Role of *UCP2* and *UCP3* in nutrition and obesity. **Nutrition**, vol. 20, n. 1, p. 139 – 44, 2004.

O'BRIEN, Paul; BROWN, Wendy.; DIXON, John. Obesity, weight loss and bariatric surgery. **Med. J. Aust.**, vol. 183, n. 6, p. 310 – 14, 2005.

OCHOA, María C.; SANTOS, José L.; AZCONA, Cristina; MORENO-ALIAGA, María J.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Miguel A.; MARTÍNEZ, J.Alfredo; MARTI, Amélia. Association between obesity and insulin resistance with *UCP2-UCP3* gene variants in Spanish children and adolescents. **Mol. Genet. Metab.**, vol.92, n.4, p.351-8, 2007.

OKTAVIANTHI, Sukma; TRIMARSANTO, Hidayat; FEBINIA, Clarissa A.; SUASTIKA, Ketut; SARASWATI, Made R.; DWIPAYANA, Pande; ARINDRARTO, Wibowo; SUDOYO, Herawati; MALIK, Safarina G. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. **Cardiovasc. Diabetol.**, vol. 11, n. 41, 2012. Disponível em: < <http://www.cardiab.com/content/11/1/41>>. Acesso em 30 abr de 2013.

OTABE, Suichi; CLEMENT, Karine; RICH, Nathalie; WARDEN, Craig; PECQUEUR, Claire; NEVEROVA, Maria; RAIMBAULT, Serge; GUY-GRAND, Bernard; BASDEVANT, Amaud; RICQUIER, Daniel; FROGUEL, Philippe; VASSEUR, Francis. Mutation screening of the human UCP2 gene in normoglycemic and NIDDM morbidly obese patients: lack of association between new UCP2 polymorphisms and obesity in French Caucasians. **Diabetes**, vol. 47, p. 840-42, 1998.

PEDRAZA, Dixie Figueroa. Padrões alimentares: da teoria à prática. **Mneme**, vol. 3, n. 9, 2004. Disponível em: < <http://www.seol.com.br/mneme>>. Acesso em: 04/04/2013.

REIDPATH, Daniel D.; BURNS, Cate; GARRARD, Jan; MAHONEY, Mary; TOWNSEND, Mardie. **An ecological study of the relationship between social and environmental determinants of obesity.** *Health & Place*, vol. 8, p. 141–145, 2002.

SALEH, Monique C.; WHEELER, Michael B.; CHAN, Carherine B. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. **Diabetologia**, vol. 45, p. 174-187, 2002

SALOPURO, Titta; PULKKINEN, Leena; LINDSTRÖM, Jaana; MARJUKKA, Kolehmainen; TOLPPANEN, Anna-Maija; ERIKSSON, Johan G.; VALLE, Timo T.; AUNOLA, Sirkka; ILANNE-PARIKKA, Pirjo; KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI, Sirkka; TUOMILEHTO, Jaakko; LAAKSO, Markku; UUSITUPA, Matti. Variation in the *UCP2* and *UCP3* genes associates with abdominal obesity and serum lipids: The Finnish Diabetes Prevention Study. **BMC Medical Genetics**, vol. 10, n.9, 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/10/94>>. Acesso em 01/04/2013.

SALVE, Mariângela Gagliardi Caro. Obesidade e Peso Corporal: riscos e consequências. **Movimento & Percepção**, vol. 6, n. 8, 2006.

SCHUCH, Jaqueline Bohrer; VOIGT, Francine; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. *Rev Bras Bioci*, vol. 8, n. 1, p. 73-84, 2010.

SCHRAUWEN, Patrick; TROOST, Freddy J.; XIA, Jun; RAVUSSIN, Eric; SARIS, Win H. M. Skeletal muscle *UCP2* and *UCP3* expression in trained and untrained male subjects. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, vol. 23, p. 966–72, 1999.

SICHIERI, Rosely. Dietary Patterns and Their Associations with Obesity in the Brazilian City of Rio de Janeiro. **Obes. Res.**, vol. 10, n. 1, p. 42-8, 2002.

SICHIERI, Rosely; CASTRO, Joelma Ferreira Gomes; MOURA, Anibal Sanchez. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população brasileira urbana. **Cad. Saúde Pública**, vol. 19, sup. 1, p.S47-S53, 2003

SØRENSEN, Thorkild I.; BOUTIN, Phillipe; TAYLOR, Moira A.; LARSEN, LESLI H.; VERDICH, CAMILA; PETERSEN, LISELOTTE; HOLST, Claus; ECHWALD, Søren M.; DINA, Christian; TOUBRO, Søren; PETERSEN, Martin; POLAK, Jan; CLÉMENT, Karine; et al. Genetic polymorphisms and weight loss in obesity: a randomised trial of hypo-energetic high- versus low-fat diets. **PLoS ONE**, vol. 1, p. e12, 2006.

SPEAKMAN, John R. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. **J. Nutr.**, vol. 134, p.2090-2105, 2004.

SRIVASTAVA, Neena; PRAKASH, Jai; LAKHAN, Ram; AGARWAL, CG; PANT, DC; MITTAL, Balraj. A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with obesity and hyperinsulenemia in northern Indians. **Mol. Cell. Biochem.**, vol. 337, n. 1-2, p.293-98, 2010.

STEFFEN, Rudolf; BIERI, Norman; HORBER, Fritz. Successful Multi-Intervention Treatment of Severe Obesity: A 7-year Prospective Study with 96% Follow-up. **Obes. Surg.**, vol. 19, p. 3–12, 2009.

STEINLE, Nanette I.; HSUEH, Wen-Chi; SNITKER, Soren; POLLIN; Toni I.; SAKUL, Hakan; St JEAN Pamela L.; BELL, Callum J.; MITCHELL, Braxton D.; SHULDINER, Alan R. Eating behavior in the Old Order Amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis. **Am. J. Clin. Nutr.**, vol. 75, n. 6, p.1098–1106, 2002.

STOVER, Patrick J.; CAUDILL, Maria A. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. **J. Am. Diet. Assoc.**, vol.108, p.1480-1487, 2008.

SURWIT, Richard S.; WANG, Shiyang; PETRO, Ann E.; SANCHIS, Daniel; RAIMBAULT, Serge; RICQUIER, Daniel; COLLINS, Sheila. Diet-induced changes in

uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. **Proc. Nat. Acad. Sci. USA**, vol. 95, n.7, p.4061-65, 1998.

UKKOLA, Olavi; TREMBLAY, Alain; SUN, Guangyu; CHAGNON, Yvon C.; BOUCHARD, Claude. Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding. **Eur. J. Clin. Nutr.**, vol. 55, n. 11, p. 1008 – 15, 2001.

UUSITUPA, Matti. Gene-diet interaction in relation to the prevention of obesity and type 2 diabetes: evidence from the Finnish Diabetes Prevention Study. **Nutr. Metab. Cardiovasc.**, vol. 15, p. 225-233, 2005.

van ABEELLEN, Annet F.M.; KROM, Mariken de.; HENDRIKS, Judith; GROBBEE, Diederick E.; ADAN, Roger A.H.; van der SCHOUW, Yvonne T. Variations in the uncoupling protein-3 gene are associated with specific obesity phenotypes. **Eur. J. Endocrinol.**, vol.158, p.669-676, 2008.

van den BERG, Saskia W.; DOLLÉ, Martijin E.T.; BOER, Joland M.A. Genetic contribution to obesity: a literature review. **RIVM Report** 350020005/2007.

WALLEY, Andrew J.; ASHER, Julian E.; FROGUEL, Philippe. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature Rev. Gen.**, vol.10, p.431-42, 2009.

WANG, Tsu Nai; HUANG, Meng Chuan; LIN, Hong Li; HSIANG, Chin Hui; KO, Albert Min-Chan; CHANG, Wei Tein; KO, Young Choon. *UCP2* A55V variant is associated with obesity and related phenotypes in an aboriginal community in Taiwan. **Int. J. Obes.**, vol. 31, n. 11, p.1746-52, 2007.

WARDEN, Craig H. Genetics of uncoupling proteins in humans. **Int. J. Obes. Rel. Metab. Disord.**, vol. 23, p. S46-S48, 1999.

WARDLE, Jane; GUTHRIE, Carol Ann; SANDERSON, Saskia; BIRCH, Leann Lipps; PLOMIN, Robert. Food and activity preferences in children of lean and obese parents. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, vol. 25, p.971 – 77, 2001.

XIAO, Hong; MASSARO, Donald; MASSARO, Gloria DeCarlo; CLERCH, Linda Biadasz. Expression of lung uncoupling protein-2 mRNA is modulated developmentally and by caloric intake. **Exp. Biol. Med.**, vol.229, n.6, p.479-85, 2004.

YANG, Wenjie; KELLY, Tanika; HE, Jiang. Genetic Epidemiology of Obesity. **Epidemiol. Rev.**, vol. 29, p. 49 – 61, 2007.

YANOVSKI, Jack A.; DIAMENT, Adam L.; SOVIK, Kera N.; NGUYEN, Tuc T.; LI, Hongzhe; SEBRING, Nancy G.; WARDEN, Craig H. Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese african american, White, and asian children. **Am. J. Clin. Nutr.**, vol 71, n. 6, p. 1405 – 1420, 2000.

YONEZAWA, Tomo; KURATA, Riho; HOSOMICHI, Kazuyoushi; KONO, Azumi; KIMURA, Minoru; INOKO, Hidetoshi. Nutritional and hormonal regulation of uncoupling protein 2. **IUBMB Life**. vol, 12, p. 1123-1131, 2009.

YU, Xinhua; JACOBS JR, David R.; SCHREINER, Pamela J.; GROSS, Myron D.; STEFFES, Michael W.; FORNAGE, Myriam. The uncoupling protein 2 A55V polymorphism is associated with diabetes mellitus: The CARDIA study. **Clin. Chem.**, vol. 51, n.8, p. 1451-1456, 2005.

## ARTIGO 1

### **Influência dos polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T da *UCP3* na idade de início e grau da obesidade entre pacientes em pré operatório de cirurgia bariátrica**

Noa Pereira Prada Schnor<sup>1</sup>, Rozangela Verlengia<sup>1,2</sup>, Irineu Rasera Junior<sup>3,4</sup>, Livia Aparecida Pereira de Lima<sup>1,5</sup>, Maria Rita Marques de Oliveira<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Alimentos e Nutrição, Universidade Estadual Paulista, Araraquara-SP, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>3</sup> Centro de Gastroenterologia e Cirurgia Bariátrica, Clínica Bariátrica, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, Brasil

<sup>5</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Triângulo Mineiro, Uberaba – MG, Brasil

<sup>6</sup> Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu – SP, Brasil

**Título abreviado:** *UCP2* e *UCP3* e peso em obesas

**Agradecimentos:** a Clínica Bariátrica e seus funcionários pelo apoio logístico.

Esta pesquisa teve apoio financeiro da Fundação para o Desenvolvimento da Unesp – Fundunesp e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp (processo 12/03924-6).

## RESUMO

**INTRODUÇÃO/OBJETIVO:** Apesar do crescimento da prevalência da obesidade ser atribuído ao padrão de vida, existem genes, como os das proteínas desacopladoras (*UCPs*) que apresentam papel no desenvolvimento e nas características da obesidade. Assim, objetivou-se investigar a relação da variação do peso, do índice de massa corporal atual e da idade de início da obesidade com os polimorfismos rs6593669 (-866G/A) e rs660339 (A55V) do gene da *UCP2* e o rs1800849 (-55C/T) da *UCP3*.

**MÉTODOS:** Foi realizado estudo transversal com 308 mulheres adultas candidatas à cirurgia bariátrica. Os polimorfismos foram identificados por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-RT). Foram coletados dados antropométricos atuais e pregressos. As análises estatísticas realizadas foram ANOVA, qui-quadrado e regressão logística. O nível de significância considerado foi de 5%.

**RESULTADOS:** Foi verificado risco de desenvolvimento da obesidade na adolescência em portadoras do alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* e, consequente, chance menor de desenvolvimento da obesidade na fase adulta. Portadoras do alelo C do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* apresentaram risco maior de início da obesidade na idade adulta e portadoras do alelo T apresentaram maior risco de obesidade grau II. Portadoras do alelo T do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* tiveram risco maior de superobesidade.

**CONCLUSÃO:** Polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* influenciaram a idade de início da obesidade e os polimorfismos A55V do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3* influenciaram o grau de obesidade em candidatas a cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** polimorfismo genético, obesidade, cirurgia bariátrica, proteínas desacopladoras.

## INTRODUÇÃO/OBJETIVO

A elevação da prevalência da obesidade vem sendo atribuída às rápidas modificações do padrão de vida das populações, no entanto, é sabido que fatores genéticos apresentam importante papel tanto no desenvolvimento quanto na manutenção da obesidade e que esse processo é de natureza poligênica [1]. Existe mais de 22 genes que frequentemente vem sendo associados à obesidade e pelo menos metade vem apresentando reprodutibilidade dos resultados de diferentes estudos, entre eles os das proteínas desacopladoras (*UCPs*), especificamente *UCP2* e *UCP3* [2].

É notado que além de atuar no desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons e também na termorregulação, tem sido apontado importante papel no metabolismo lipídico, na resistência à insulina, na utilização de glicose, na regulação de espécies reativas de oxigênio e na imunidade mediada por macrófagos [3]. As variações polimórficas nos genes das *UCPs* têm sido mostrado que contribuem para a patogênese e a manutenção do estado de excesso de peso, como os polimorfismos do gene da *UCP2*, entre eles, o rs659366 (-866G/A) localizado na região promotora e o rs660339 (A55V), variante *missense* no exon 4 e o polimorfismo rs1800849 (-55C/T) na região flanqueadora 5' gene da *UCP3* localizado a 6 bp do TATA Box [4,5].

Em geral, resultados de diversos estudos sugerem que variantes do gene da *UCP2*, como os polimorfismos -866G/A e A55V e do gene da *UCP3*, como o -55C/T, poderiam estar associados não apenas com o desenvolvimento da obesidade, mas com características dessa doença em algumas populações [6]. Entre essas características estão o grau de obesidade e a idade de manifestação da doença.

Proposto em 1972 por Keys et al [7] como instrumento para a avaliação da obesidade, o índice de massa corporal (IMC) vem sendo amplamente aceito para a definição do diagnóstico de obesidade, segundo critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1997 [8]. A classificação da OMS define obesidade grave ou mórbida a partir do IMC igual ou maior que  $40 \text{ kg/m}^2$ , ocorre que a variação do IMC dos indivíduos que tem sido submetidos à cirurgia bariátrica é muito ampla, variando normalmente de 35 a  $60 \text{ kg/m}^2$ . Isso levanta questão sobre alterações metabólicas, complicações e fatores determinantes da obesidade, que provavelmente devem guardar alguma relação com o grau de adiposidade dos potenciais candidatos à cirurgia. Nesse sentido, os genes das *UCP*, por terem sido alvo de outros estudos e mostrarem relação com a obesidade, são candidatos a serem considerados no estudo dessa relação.

É sabido que existem idades críticas para o desenvolvimento da obesidade as quais tem relação com momentos específicos do ciclo da vida e que envolvem processo de replicação celular e mudanças hormonais [9]. Alterações genéticas dos genes da *UCP2* e da *UCP3*, envolvidas na regulação da homeostase energética, foram associadas à propensão à obesidade com início na infância e menos na fase adulta [10]. Visto o crescente interesse na caracterização do perfil genético individual com vistas ao prognóstico de saúde e do surgimento de doenças, os estudos genéticos relacionados às características da obesidade tornam-se de interesse [11].

Dessa forma, no presente estudo, partiu-se da hipótese de que o índice atual de massa corporal e a idade de início da obesidade poderiam apresentar associação com a presença de polimorfismos únicos dos genes das *UCPs*. Assim, objetivou-se investigar a relação da variação do peso, do índice de massa corporal atual e da

idade de início da obesidade com os polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T da *UCP3*.

## **MATERIAIS E METODOS**

### *Sujeitos do estudo*

Estudo transversal conduzido com 308 mulheres com idade entre 20 e 45 anos, candidatas à cirurgia bariátrica pela técnica de DGYR pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em clínica localizada no município de Piracicaba – SP. Foram excluídas as mulheres que apresentavam uma das seguintes características: etilismo > 40 g/dia de álcool; presença de síndromes genéticas associadas com a obesidade; Síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou hepática; neoplasias; infecção por HIV; uso de corticosteróides; mulheres no climatério em uso de reposição estrogênica. Para determinação do número amostral (n mínimo de 295), o cálculo foi realizado em função do genótipo de menor frequência na população, entre os estudados, e uma diferença esperada de 5% no peso corporal dos grupos distribuídos conforme os genótipos, considerando poder estatístico de 90% e nível de significância de 5%.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista sob o protocolo CEP3303-2009. Todos os sujeitos foram informados sobre o propósito do estudo e deram seus consentimentos informados para iniciar a investigação. O recrutamento das voluntárias à pesquisa foi realizado por mensagem eletrônica contendo informações prévias do estudo, além de convite com explicações sucintas sobre a pesquisa em

reuniões no serviço de cirurgia. Entre as participantes do estudo 37,13% eram hipertensas, 8,47% eram diabéticas, 14,66% apresentavam dislipidemia.

Os dados foram coletados durante dois ou três encontros com a participante durante as reuniões da rotina do serviço. No primeiro encontro todas as participantes preencheram um formulário de anamnese contendo dados pessoais e de histórico do peso, quando também foram aferidos o peso e a estatura. A anamnese incluiu questões relativas a dados pessoais, escolaridade, condições clínicas, medicamentos utilizados, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, ciclo menstrual e idade da menarca, número e tipos de tentativas de perda ponderal, idade de início da obesidade e auto avaliação do hábito alimentar. Após o preenchimento da anamnese era feita a análise se a voluntária apresentava critérios de exclusão, caso positivo não era dada a continuidade da coleta dos próximos dados.

#### *Dados antropométricos*

Para a obtenção do peso corporal, foi utilizada balança antropométrica digital (marca FILIZOLA<sup>®</sup>), com capacidade até 350 Kg, devidamente calibrada e disposta em local plano. Quando à tomada da estatura, foi utilizado estadiômetro fixo, marca SECA, em local plano. Os dados de peso e estatura foram utilizados para o cálculo do IMC para classificar o grau de obesidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo considerada obesidade grau II participante com o IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidade grau III ou obesidade mórbida indivíduo com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, foi considerada com superobesidade participantes com IMC acima de 50 kg/m<sup>2</sup>, levando em consideração classificação da Sociedade

Americana de Cirurgia Bariátrica e da Federação Internacional de Cirurgia da Obesidade [12].

#### *Extração de DNA e genotipagem*

Para a análise de polimorfismo, foi coletado 4 ml de sangue periférico e a extração de DNA foi realizada por meio de kit (*Blood Genomic, Prep. Mini spin, GE HealthCare*<sup>®</sup>, New York, EUA) de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante. A concentração do DNA foi avaliada por espectrofotometria no comprimento de onda de 260nm e a pureza foi avaliada por meio da razão de  $A_{260}/A_{280}$ .

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e do -55C/T da *UCP3* foram genotipados pela técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-RT), com o uso do equipamento 7500 *Fast Real – Time PCR System* utilizando o ensaio de genotipagem Taqman (*Applied Biosystems*<sup>®</sup>, Foster City, California, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. A discriminação alélica foi realizada por meio de um software automatizado (SDS 1.3.1 *Applied Biosystems*<sup>®</sup>, Foster City, California, EUA). Uma seleção aleatória de 10% das amostras analisadas foi novamente genotipada para avaliar a reprodutibilidade da genotipagem.

#### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Biostat para Windows versão 5.0. As comparações entre os diferentes grupos, divididos conforme os genótipos e os alelos em cada SNP estudado, foram feitas pela ANOVA e, para os dados que não apresentassem normalidade, foram realizadas utilizando-

se o teste de Kruskal-Wallis, seguidas dos testes de Tukey e Dunn, respectivamente. As frequências alélicas foram obtidas pela contagem dos genes. Para testar as diferenças nas prevalências, foi utilizado teste Qui-quadrado. O equilíbrio de Hardy – Weinberg foi estimado também pelo teste Qui-quadrado. Foi utilizada a regressão logística considerando os graus de obesidade e as idades de início da obesidade como variáveis resposta e os polimorfismos como variáveis exploratórias, controladas para renda per capita, maternidade e tentativas de perda ponderal. Os dados foram transformados em binários, considerando-se as faixas etárias de desenvolvimento da obesidade, o grau da obesidade com as variáveis genéticas. Para tanto, os genótipos homozigóticos de menor prevalência foram juntados aos heterozigóticos. O nível de significância considerado foi de 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## Resultados

A avaliação mostrou que todos os polimorfismos estudados estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg (-866G/A  $\chi^2=0,048$   $p>0,05$ ; A55V  $\chi^2=1,369$   $p>0,05$ ; -55C/T  $\chi^2=1,247$   $p>0,05$ ).

Conforme mostrado na tabela 1, a frequência observada do genótipo GG polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* foi de 35,1%, GA de 47,4% e AA de 17,5%, enquanto que a frequência do alelo G foi de 44% e do alelo A foi de 56%. Quanto ao polimorfismo da A55V do gene da *UCP2*, pode-se observar frequência de 12% de CC, 37,6% de CT e 50,3% de TT, enquanto que a frequência do alelo C foi de 36,1% e do alelo T foi de 63,9%. Já a frequência genotípica do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* da amostra foi de 21,1% do CC, 43,5% do CT e 35,4% do TT, enquanto que a frequência do alelo C foi de 45% e do alelo T foi de 55%.

A amostra estudada apresentou frequência genotípica dos polimorfismos estudados que se aproxima de trabalhos como de Oktavianthi et al. [13] em uma amostra de ambos os sexos da Indonésia, de Reis et al [14] em amostra de 681 diabéticos de ambos os sexos da França e de Dalgaard et al [15] em uma amostra composta por 744 adultos de ambos os sexos da Dinamarca.

Ainda na tabela 1 pode ser notado que o peso atual médio na amostra se encontra entre 116 e 121 kg, maior peso médio atingido foi de 124 a 127 kg, estatura média de 1,60 a 1,62m, IMC médio atual caracterizando as mulheres como obesas mórbidas, pois se apresentou na faixa entre 44,7 e 46,5 kg/m<sup>2</sup> e maior média de maior IMC atingido aproximou a amostra de uma superobesidade, numa faixa entre 47,7 e 49 kg/m<sup>2</sup>.

Entretanto, não foram observadas diferenças entre peso atual, maior peso atingido e idade de início da obesidade de acordo com o genótipo dos polimorfismos analisados ( $p>0,05$ ).

Entretanto, após regressão logística, foi verificada (tabela 2), maior chance de desenvolvimento da obesidade na adolescência em portadoras dos genótipos GA+AA do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* (OR ajustada=1,83, IC95%=0,94-3,57,  $p=0,07$ ). Ainda na tabela 2, as portadoras dos genótipos GA+AA do polimorfismo -866G/A da *UCP2* apresentaram chance menor de desenvolvimento da obesidade na fase adulta (OR=0,46, IC95%=0,25-0,82,  $p=0,01$ ). Foi, ainda, notado que portadoras dos genótipos CT+CC do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* apresentaram maior chance de início da obesidade na idade adulta (OR ajustada=1,82, IC95%=0,96-3,37,  $p=0,06$ ) (tabela 2).

Quanto ao grau de obesidade, conforme observado na tabela 3, portadoras dos genótipos CT+CC do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* tiveram menor risco

de apresentar obesidade no grau II (OR ajustada = 0,36, IC95%= 0,15-0,88,  $p=0,02$ ) enquanto que portadoras dos genótipos CT+CC do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* tiveram risco menor de apresentar superobesidade após ajuste de renda per capita, maternidade e tratamentos para perda de peso (OR ajustada=0,53, IC95%=0,28-1,01,  $p=0,05$ ).

O cluster *UCP2/UCP3* parece apresentar papel no desenvolvimento da obesidade durante a fase de crescimento [16], apesar de ser sugerido que anormalidades estruturais do gene da *UCP3* não estejam relacionadas à obesidade juvenil grave [17].

De forma similar ao presente estudo que verificou maior chance de portadoras do alelo A do polimorfismo -866G/A da *UCP2* em desenvolver a obesidade na adolescência, mas não notou relação com grau específico de obesidade, trabalho realizado na Turquia com amostra de 200 indivíduos, sendo 100 obesos e 100 eutróficos, observou que o alelo - 866A do polimorfismo -866G/A da *UCP2* se apresentou associado com a obesidade infantil central [18].

Diferente dos dados deste estudo, o alelo A do polimorfismo -866G/A da *UCP2* apresentou papel protetor no desenvolvimento de excesso de peso em crianças coreanas [11]. O mesmo foi notado em população caucasiana de meia idade, em que portadores do alelo A do polimorfismo -866G/A tiveram menor transcrição da *UCP2* e menor risco em apresentar obesidade [19]. Esse mesmo polimorfismo não foi associado com a obesidade em pesquisa de Schäuble et al. [20] com 277 crianças e adolescentes com obesidade mórbida em relação a 188 que nunca apresentaram excesso de peso na Alemanha.

Já foi verificado que a expressão de *UCP* é maior em crianças e adolescentes do que em adultos, sendo que, em baixo nível de atividade física, a expressão dessa *UCP* se encontra baixa, facilitando o processo de acúmulo de gordura corporal [11].

Em relação ao polimorfismo A55V, localizado no exon 4 da *UCP2*, é sugerido que tenha pouca ou nenhuma importância na regulação do peso corporal em crianças [16]. No presente estudo os genótipos CT ou CC se relacionaram com maior chance de desenvolvimento de obesidade na idade adulta e proteção à portadora em apresentar obesidade no grau II. Em indivíduos adultos, o genótipo TT em comparação com os demais foi relacionado com gasto energético menor, risco elevado em desenvolver obesidade e maior IMC [21, 22]. Contudo, em estudo de caso controle realizado na Itália, não foi verificada associação do polimorfismo A55V com a obesidade [24].

Pelo fato da *UCP3* seletivamente se expressar em músculos esqueléticos e no tecido adiposo marrom diferentemente da *UCP1* e da *UCP2*, a *UCP3* é um alvo atrativo para estudos de regulação do peso corporal [23]. Assim, similarmente ao presente trabalho que verificou proteção dos genótipos CT ou CC do polimorfismo -55C/T da *UCP3* com o desenvolvimento de superobesidade após ajuste para renda per capita, maternidade e tentativas de redução de peso, em estudo na França foi verificado que portadores do genótipo TT apresentaram grau maior de obesidade que os demais [24].

Em estudos nos quais foi avaliada a associação do polimorfismo -55C/T da *UCP3* com o IMC da população em geral, diferentemente do presente trabalho que não verificou associação dessa variante com idade de início da obesidade, foi encontrado que a presença do alelo T pode contribuir com uma menor prevalência de obesidade por aumentar a expressão do RNA<sub>m</sub> da *UCP3* no músculo esquelético

em relação ao alelo C, sendo que o valor da expressão já foi correlacionado negativamente com o IMC [4,25].

Nas crianças coreanas, diferentemente de nossos achados, o alelo T do -55CT da *UCP3* apresentou papel protetor no desenvolvimento de excesso de peso [11]. Em pesquisas realizadas no Japão e no Canadá, o genótipo TT do -55C/T da *UCP3* foi considerado fator protetor ao desenvolvimento da obesidade [26,27]. Enquanto que em estudo com 225 obesos de ambos os sexos não foi verificada associação do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3* com parâmetros antropométricos [28].

O polimorfismo -55C/T da *UCP3* foi associado com expressão elevada da *UCP3* no músculo esquelético, sugerindo que o alelo T poderia estar relacionado com níveis maior de *UCP3*, maior gasto de energia em repouso e maior oxidação de gordura e menor IMC que os portadores do alelo C [29, 30, 31, 23]. Todavia, sabe-se que demais genes e fatores ambientais podem afetar a expressão do polimorfismo -55C/T e, portanto, seu papel no desenvolvimento da obesidade [17].

Dessa forma, o resultado deste trabalho poderia sinalizar que apesar do alelo T do polimorfismo -55C/T da *UCP3* se associar com elevada expressão da *UCP3* e, conseqüentemente, a um maior gasto de energia em repouso, a interação com os demais genes e, especialmente com estilo de vida fortemente obesogênico poderia atuar na modulação da expressão da *UCP3* de forma que o fator protetor no alelo T não tenha tanta força para o risco de desenvolvimento da superobesidade.

Os polimorfismos das *UCPs*, como a *UCP2* e *UCP3*, contribuem para o desenvolvimento da obesidade por apresentarem papel na homeostase energética, sendo mostrado que variantes nesses genes poderiam afetar a expressão da *UCP*, sendo dependente, dentre outras fatores, da idade. Já que a expressão de *UCP* é

maior em crianças e adolescentes do que em adultos, sendo que, em baixo nível de atividade física, a expressão da *UCP* se encontra baixa, facilitando o processo de acúmulo de gordura corporal [11].

Um fato a ser levado em consideração é que fatores ambientais e os comportamentais podem mascarar a ação dos genes, dificultando a interpretação dos resultados [11, 32, 33]. Nesse sentido, em um dos estudos de nosso grupo com população no mesmo serviço e com as mesmas características foi verificado que as participantes, desde a infância, apresentavam comportamento alimentar, independentemente do estado nutricional na época, caracterizado como inadequado e eram mais ativas fisicamente durante a infância, sendo que, a partir da adolescência começaram a predominar atividades sedentárias, mostrando a importância dos fatores ambientais na gênese da obesidade [34]. Dessa forma, pela expressão das *UCPs* apresentar diferença de acordo com a idade e ser amplamente influenciada pela alimentação e pela atividade física, os resultados dos polimorfismos dos genes do cluster *UCP2/UCP3* analisados neste estudo poderiam estar mascarados pelo estilo de vida ao longo da vida das participantes.

Deve-se, também, ressaltar que os dados de estudos que verificaram a relação dos polimorfismos dos genes da *UCP2* e da *UCP3* com a obesidade são inconsistentes, sendo que várias pesquisas foram desenvolvidas com a população em geral buscando associação desses polimorfismos com o IMC, sendo notados resultados diversos [13,35,36,37]. Provavelmente isso se deve à diferença étnica dos grupos estudados, já que, por exemplo, as populações possuem distribuição de peso corporal diferente e a frequência genotípica e alélica também diferem entre os grupos [11].

Não foram encontrados estudos que mostram a prevalência desses polimorfismos na população brasileira, embora o objetivo deste trabalho não tenha sido determinar as prevalências destes polimorfismos em relação a população em geral, mas sim buscar especificidades dentro da população de obesos candidatos à cirurgia da obesidade, sendo que as prevalências encontradas entre os obesos deste estudo se apresentaram próximos de encontrados em outros estudos [28,35,37,38,39].

## CONCLUSÃO

Existe, atualmente, uma lacuna a ser preenchida por estudos da natureza deste, visto que o termo obesidade é teórico e difícil de ser delimitado. Por exemplo, na prática não podemos afirmar com segurança que um indivíduo com IMC  $30 \text{ kg/m}^2$  é obeso e outro com IMC  $29,9 \text{ kg/m}^2$  não é, ou ainda basear-se apenas em critério numérico para indicar um procedimento cirúrgico para a obesidade. Além disso, as manifestações clínicas da obesidade não afetam todos os obesos. Informações genéticas poderão num futuro, não tão distante, tornar mais realistas os critérios de decisão para a prevenção e tratamento do problema. Sob esse ponto de vista, o presente estudo abre inúmeras possibilidades para outros estudos que ampliem o leque de variáveis genéticas a serem avaliadas no interior da população obesa.

Visto que os polimorfismos -866G/A, A55V do gene da UCP2 e o -55C/T do gene da UCP3 se relacionam com a faixa etária de desenvolvimento da obesidade e com o grau de obesidade em candidatas à cirurgia bariátrica, os resultados do presente estudo levantam questões sobre a importância desses genes no padrão de obesidade nas populações. Logo, mais estudos são necessários para verificarem as vias de atuação desses genes no início e no agravamento da obesidade.

**Conflito de interesse:** Não há conflito de interesse a ser divulgado.

## Referências

1. Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J, Hainerová I, Kunešová M, Aldhoon B, Bendlová B. Role of hereditary factors in weight loss and its maintenance. *Physiol Res*. 2008; 57 Suppl. 1: S1 – S15.
2. Van den Berg SW, Dollé MET, Boer JMA. Genetic contribution to obesity: a literature review. RIVM Report 350020005/2007.
3. Saleh MC, Wheeler MB, Chan CB. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia* 2002; 45: 174-187.
4. Liu L, Zhao X, Kang S, Zhang D. An association between -866G/A polymorphism in the promoter of the *UCP2* and obesity: a meta-analysis. *Gene* 2013; 514 (1): 41 – 47.
5. Dalgaard LT. Genetic variance in uncoupling protein 2 in relation to obesity, type 2 diabetes, and related metabolic traits: focus on the functional -866G>A promoter variant (rs659366). *J Obes*. vol. 2011, Article ID 340241, 12 pages, 2011. doi:10.1155/2011/340241.
6. Warden C. Genetics of uncoupling proteins in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1999; 23: S46-S48.
7. Keys, A., Fidanza R, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chron Dis*. 1972, 25:329-43,1972
8. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.

9. Ferreira MCMQ. Obesidade infantil: períodos críticos do desenvolvimento. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação. Universidade do Porto. 2009.
10. Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA, et al. Association between obesity and insulin resistance with *UCP2-UCP3* gene variants in spanish children and adolescents. *Mol Gen Metabol*. 2007, 92: 351-58.
11. Jun HS, Kim IK, Lee HJ, Kang JH, Kim JR, Shin HD, Song J. Effects of *UCP2* and *UCP3* variants on manifestation of overweight in Korean children. *Obes* 2008; 17: 355-362.
12. Puglia CA. Indicações para o tratamento operatório da obesidade mórbida. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(2): 118-118.
13. Oktavianthi S, Trimarsanto H, Febinia CA, Ketut S, Saraswati M, Dwipayana P, Arindrarto W, Sodoyo H, Malik SG. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. *Cardiovasc Diabetol*. 2012, 11:41. Disponível em: <http://www.cardiab.com/content/11/1/41>.
14. Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. A polymorphism in the promoter of *UCP2* gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Mol Gen Metabol*. 2004, 82: 339-44.
15. Dalgaard LT, Sørensen TIA, Drivshom T, Borch-Johnsen K, Andersen T, Hansen T, Pedersen O. A prevalent polymorphism in the promoter of the *UCP3* gene and its relationship to body mass index and long term body weight change in the Danish population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (3): 1398 – 1402.
16. Yanovski JA, Diament AL, Sovik KN, NguyenTT, Li H, Sebring NG, Warden CH. Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy

- expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (6): 1405-1420.
17. Halsall DJ, Luan J, Saker P, Huxtable S, Farooqi IS, Keogh J, Wareham NJ, O'Rahilly S. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. *Int J Obes.* 2001; 25: 472-477.
18. Oguzkan-Balci S, Col-Araz N, Nacak M, Araz M, Sabanci H, Balat A, Pehlivan S. Mitochondrial uncoupling protein 2 (*UCP2*) gene polymorphisms are associated with childhood obesity and related metabolic disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012; 20: 1 – 7.
19. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, et al. A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet.* 2001; 28(2): 178 – 83.
20. Schäuble N, Geller F, Siegried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Hinney A, Hebebrand J. No evidence for involvement of the promoter polymorphism – 866 G/A of the *UCP2* gene in childhood-onset obesity in humans. *J Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111(2): 73-76.
21. Astrup A, Toubro S, Dalgaard LT, Urhammer SA, Sorensen TI, Pedersen O. Impact of the v/v 55 polymorphism of the uncoupling protein 2 gene on 24-h energy expenditure and substrate oxidation. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 1030–1034.
22. Chen HH, Lee W, Wang W, Huang MT, Lee YC, Pan WH. Ala55Val polymorphism on *UCP2* gene predicts greater weight loss in morbidly obese patients undergoing gastric banding. *Obes Surg.* 2007; **17**: 926–933.

23. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphism of UCP2 and UCP3 genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Reviews* 2009; 10: 519-526.
24. Otabe S, Clement K, Dina C, et al. A genetic variation in the 5'flanking region of the UCP3 gene is associated with body mass index in humans in interaction with physical activity. *Diabetologia* 2000; 43:245–249.
25. Schrauwen P, Troost FJ, Xia J, Ravussin E, Saris WH. Skeletal muscle *UCP2* and *UCP3* expression in trained and untrained male subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 966–72.
26. Halsall DJ, Luan J, Saker P, Huxtable S, Farooqi IS, Keogh J, Wareham NJ, O'Rahilly S. Uncoupling protein 3 genetic variants in human obesity: the c-55t promoter polymorphism is negatively correlated with body mass index in a UK Caucasian population. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25(4):472-7.
27. Hamada T, Kotani K, Fujiwara S, Sano Yoshiko, Domichi M, Tsuzaki K. The common rs1800849 polymorphism in the promoter region of the uncoupling protein 3 gene reduces prevalence of obesity and elevates serum high-density lipoprotein cholesterol levels in the general japonese population. *Metab Clin Exp.* 2008; 57 (3): 410 – 15.
28. Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado E, Conde R, Pérez Castrillón JL. Lack of Association of –55CT Polymorphism of *UCP3* Gene with Fat Distribution in Obese Patients. *Ann Nutr Metab.* 2007;51 (4):374-378.
29. Saltzman E, Roberts SB. The role of energy expenditure in energy regulation: findings from a decade of research. *Nutr Rev.* 1995; 53:209–220.

30. Schrauwen P, Xia J, Walder K, Snitker S, Ravussin E. A novel polymorphism in the proximal UCP3 promoter region: effect on skeletal muscle UCP3 mRNA expression and obesity in male nondiabetic Pima Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23:1242–1245.
31. Kimm SY, Glynn NW, Aston CE, Damcott CM, Poehlman ET, Daniels SR, Ferrell RE. Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75: 714–719.
32. Barazzoni R, Nair KS. Changes in uncoupling protein-2 and -3 expression in aging rat skeletal muscle, liver, and heart. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280:E413–419.
33. Oliver P, Picó C, Palou A. Differential expression of genes for uncoupling proteins 1, 2 and 3 in brown and white adipose tissue depots during rat development. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58:470–476.
34. Souza NPP. Evolução da obesidade da infância até a fase adulta entre mulheres da fila de espera para a cirurgia bariátrica pelo Sistema Único de Saúde. Araraquara. Dissertação [Mestrado em Alimentos e Nutrição] – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista; 2007.
35. Wang TN, Huang MC, Lin HL, Hsiang CH, Ko AM, Chang WT, Ko YC. *UCP2* A55V variant is associated with obesity and related phenotypes in an aboriginal community in Taiwan. *Int J Obes.* 2007; 31(11):1746-52.
36. Chen HH, Lee WJ, Wang W, Huang MT, Lee IC, Pan WH. A55V polymorphism on *UCP2* gene predicts greater weight loss in morbidly obese patients undergoing gastric banding. *Obes Surg.* 2007; 17: 926 – 33.

37. Martinez-Hervas S, Mansego ML, De Marco G, Martinez F, et al. Polymorphisms of the *UCP2* gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in spanish population. *Eur J Clin Invest*. 2011; 42(2): 171 - 8.
38. Maestrini S, Podestà F, Di Blasio AM, Savia G, Brunani A, Tagliaferri A, Mencarelli M, Chiodini I, Liuzzi, A. Lack of association between *UCP2* gene polymorphisms and obesity phenotype in Italian Caucasians. *J. Endocrin. Inv*. 2003; 26 (10): 985 – 90.
39. National Center for Biotechnology Information – NCBI. dbSNP: Short Genetic Variation. Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>>.

**Tabela 1.** Variáveis do peso corporal, conforme os genótipos e alelos dos polimorfismos -866G/A, A55V do gene da *UCP2* e do -55C/T do gene da *UCP3* em mulheres em pré operatório para cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP, 2011.

| SNP     | Genótipo/<br>Alelo | Frequência |      | Peso<br>(kg) | Estatura<br>(m) | IMC <sup>1</sup><br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Maior<br>peso<br>(kg) | Maior IMC<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Idade<br>obesidade <sup>2</sup><br>(anos) |
|---------|--------------------|------------|------|--------------|-----------------|------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|
|         |                    | n          | %    |              |                 |                                          |                       |                                   |                                           |
| -866G/A | GG                 | 108        | 35,1 | 119 ± 16     | 1,62 ± 0,1      | 45,2 ± 6,1                               | 127 ± 15              | 48,5 ± 5,5                        | 17 ± 10                                   |
|         | GA                 | 146        | 47,4 | 120 ± 17     | 1,61 ± 0,1      | 46,3 ± 6,4                               | 126 ± 17              | 48,7 ± 6,5                        | 17 ± 10                                   |
|         | AA                 | 54         | 17,5 | 119 ± 15     | 1,62 ± 0,05     | 45,6 ± 6                                 | 127 ± 17              | 48,6 ± 6,8                        | 19 ± 10                                   |
|         | G                  | 199        | 44   | 120 ± 17     | 1,61 ± 0,1      | 46,0 ± 6,4                               | 127 ± 16              | 48,6 ± 6,2                        | 18 ± 8                                    |
|         | A                  | 253        | 56   | 120 ± 16     | 1,61 ± 0,1      | 46,0 ± 6,2                               | 127 ± 17              | 48,6 ± 6,6                        | 18 ± 9                                    |
| A55V    | CC                 | 37         | 12   | 118 ± 17     | 1,60 ± 0,1      | 45,9 ± 6,6                               | 125 ± 16              | 48,8 ± 6                          | 20 ± 9                                    |
|         | CT                 | 116        | 37,7 | 121 ± 17     | 1,62 ± 0,1      | 46,0 ± 6,4                               | 126 ± 17              | 48,3 ± 6,4                        | 18 ± 9                                    |
|         | TT                 | 155        | 50,3 | 119 ± 15     | 1,62 ± 0,1      | 45,8 ± 6,1                               | 127 ± 15              | 48,8 ± 6,5                        | 17 ± 10                                   |
|         | C                  | 153        | 36,1 | 120 ± 17     | 1,62 ± 0,1      | 46,0 ± 6,4                               | 126 ± 17              | 48,3 ± 6,3                        | 18 ± 9                                    |
|         | T                  | 271        | 63,9 | 120 ± 16     | 1,62 ± 0,1      | 45,9 ± 6,2                               | 127 ± 16              | 48,5 ± 6,4                        | 17 ± 10                                   |
| -55C/T  | CC                 | 65         | 21,1 | 119 ± 17     | 1,62 ± 0,1      | 45,2 ± 6                                 | 125 ± 17              | 48,7 ± 7                          | 19 ± 10                                   |
|         | CT                 | 134        | 43,5 | 121 ± 17     | 1,61 ± 0,1      | 46,5 ± 6,4                               | 127 ± 17              | 49 ± 6,4                          | 18 ± 10                                   |
|         | TT                 | 109        | 35,4 | 120 ± 16     | 1,62 ± 0,1      | 45,5 ± 6                                 | 126 ± 16              | 48,1 ± 6                          | 17 ± 9                                    |
|         | C                  | 199        | 45   | 116 ± 16     | 1,61 ± 0,1      | 44,7 ± 6,5                               | 124 ± 17              | 47,7 ± 7,1                        | 18 ± 7                                    |
|         | T                  | 243        | 55   | 120 ± 17     | 1,61 ± 0,1      | 46,1 ± 6,2                               | 127 ± 16              | 48,6 ± 6,3                        | 17 ± 10                                   |

Não foram encontradas diferenças entre os grupos na ANOVA ou Kruskal-Wallis, conforme a natureza dos dados.

<sup>1</sup>IMC – Índice de Massa Corporal, <sup>2</sup>Idade de início da obesidade

**Tabela 2.** Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para idade de início da obesidade por regressão logística segundo os polimorfismos do gene da *UCP2* e *UCP3* em mulheres em pré operatório para cirurgia bariátrica. Piracicaba-SP, Brasil, 2011.

| Idade de início da obesidade na infância      |         |          |                    |       |                       |      |
|-----------------------------------------------|---------|----------|--------------------|-------|-----------------------|------|
| Gene                                          | SNP     | Genótipo | OR (IC 95%)        | p     | OR ajustado* (IC 95%) | p    |
| UCP2                                          | -866G/A | GG       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | GA + AA  | 1,56 (0,81 – 2,99) | 0,18  | 1,53 (0,78 – 2,98)    | 0,21 |
|                                               | A55V    | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 0,71 (0,36 – 1,43) | 0,34  | 0,70 (0,35 – 1,44)    | 0,34 |
| UCP3                                          | -55C/T  | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 0,92 (0,51 – 1,67) | 0,79  | 0,86 (0,47 – 1,58)    | 0,63 |
| Início de início da obesidade na adolescência |         |          |                    |       |                       |      |
| UCP2                                          | -866G/A | GG       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | GA + AA  | 1,82 (0,94 – 3,52) | 0,07  | 1,83 (0,94 – 3,57)    | 0,07 |
|                                               | A55V    | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 0,65 (0,32 – 1,32) | 0,23  | 0,64 (0,31 – 1,30)    | 0,21 |
| UCP3                                          | -55C/T  | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 1,19 (0,65 – 2,17) | 0,58  | 1,17 (0,63 – 2,14)    | 0,62 |
| Início de início da obesidade na fase adulta  |         |          |                    |       |                       |      |
| UCP2                                          | -866G/A | GG       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | GA + AA  | 0,46 (0,26)        | <0.01 | 0,46 (0,25 – 0,82)    | 0,01 |
|                                               | A55V    | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 1,79 (0,96 – 3,32) | 0,06  | 1,82 (0,96 – 3,37)    | 0,06 |
| UCP3                                          | -55C/T  | TT       | 1,00               |       | 1,00                  |      |
|                                               |         | CT + CC  | 0,93 (0,56 – 1,56) | 0,79  | 0,99 (0,60 – 1,72)    | 0,99 |

\*Ajustado para renda per capita, maternidade e tentativas de perda ponderal.

**Tabela 3.** Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para grau de obesidade por regressão logística segundo os polimorfismos do gene da *UCP2* e *UCP3* em mulheres em pré operatório para cirurgia bariátrica. Piracicaba-SP, Brasil, 2011.

| Obesidade grau II  |         |          |                    |      |                       |      |
|--------------------|---------|----------|--------------------|------|-----------------------|------|
| Gene               | SNP     | Genótipo | OR (IC 95%)        | p    | OR ajustado* (IC 95%) | p    |
| UCP2               | -866G/A | GG       | 1,00               | 0,54 | 1,00                  | 0,45 |
|                    |         | GA + AA  | 1,27 (0,60 – 2,69) |      | 1,34 (0,63 – 2,87)    |      |
|                    | A55V    | TT       | 1,00               | 0,02 | 1,00                  | 0,02 |
|                    |         | CT + CC  | 0,37 (0,15 – 0,88) |      | 0,36 (0,15 – 0,88)    |      |
| UCP3               | -55C/T  | TT       | 1,00               | 0,63 | 1,00                  | 0,69 |
|                    |         | CT + CC  | 1,18 (0,59 – 2,36) |      | 1,15 (0,57 – 2,34)    |      |
| Obesidade grau III |         |          |                    |      |                       |      |
| UCP2               | -866G/A | GG       | 1,00               | 0,50 | 1,00                  | 0,42 |
|                    |         | GA + AA  | 0,82 (0,46 – 1,46) |      | 0,79 (0,44 – 1,41)    |      |
|                    | A55V    | TT       | 1,00               | 0,58 | 1,00                  | 0,66 |
|                    |         | CT + CC  | 1,19 (0,64 – 2,20) |      | 1,15 (0,62 – 2,15)    |      |
| UCP3               | -55C/T  | TT       | 1,00               | 0,30 | 1,00                  | 0,18 |
|                    |         | CT + CC  | 1,32 (0,78 – 2,23) |      | 1,44 (0,84 – 2,56)    |      |
| Superobesidade     |         |          |                    |      |                       |      |
| UCP2               | -866G/A | GG       | 1,00               | 0,84 | 1,00                  | 0,82 |
|                    |         | GA + AA  | 1,07 (0,54 – 2,14) |      | 1,08 (0,54 – 2,16)    |      |
|                    | A55V    | TT       | 1,00               | 0,18 | 1,00                  | 0,13 |
|                    |         | CT + CC  | 1,65 (0,80 – 3,41) |      | 1,77 (0,85 – 3,67)    |      |
| UCP3               | -55C/T  | TT       | 1,00               | 0,10 | 1,00                  | 0,05 |
|                    |         | CT + CC  | 0,59 (0,31 – 1,10) |      | 0,53 (0,28 – 1,01)    |      |

\*Ajustado para renda per capita, maternidade e tentativas de perda ponderal.

## ARTIGO 2

### **Influência de polimorfismos dos genes das *UCP2* e *UCP3* sobre o peso fatores de risco para doenças crônicas em obesas no pré operatório para cirurgia bariátrica**

Noa Pereira Prada Schnor <sup>1</sup>, Rozangela Verlengia <sup>1,2</sup>, Irineu Rasera Junior <sup>3,4</sup>, Celso Vieira de Souza Leite <sup>3</sup>, Patricia Fátima Sousa Novais <sup>1</sup>, Maria Rita Marques de Oliveira <sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Alimentos e Nutrição, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara-SP, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, Brasil

<sup>4</sup> Centro de Gastroenterologia e Cirurgia da Obesidade, Clínica Bariátrica, Hospital Fornecedores de Cana, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Educação, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, Brasil

**Título abreviado:** Polimorfismos de *UCP2* e *UCP3* em obesas

## RESUMO

**OBJETIVO:** Verificar a associação de características demográficas e nutricionais com os polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3*. **MÉTODOS:** Participaram do estudo 127 mulheres candidatas à cirurgia bariátrica, com idade entre 21 e 45 anos. Dados pessoais e sociodemográficos foram coletados por anamnese e informações sobre saúde foram coletadas no prontuário clínico. O DNA foi extraído de sangue periférico e os polimorfismos determinados pela Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (PCR-RT). **RESULTADOS:** Portadoras do genótipo GA do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram maior mediana de índice de massa corporal (IMC) do que as mulheres com os genótipos GG e AA. As portadoras do genótipo CC do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* apresentaram menor mediana de IMC em relação ao TT. Já em relação ao polimorfismo -55C/T da *UCP3* que, participantes com o genótipo CT apresentaram maior mediana de IMC, enquanto as portadoras do genótipo CC apresentaram maior frequência de dislipidemia. Após regressão logística, as portadoras do genótipo GG do polimorfismo -866G/A e do CC do polimorfismo -55C/T da *UCP3* apresentaram menores chances de desenvolver hipercolesterolemia. Em adição, a presença do genótipo CC do gene -55C/T aumentou as chances das portadoras em desenvolverem intolerância à glicose/diabetes. **CONCLUSÃO:** Os polimorfismos -866G/A do gene da *UCP2* e o -55C/T do gene da *UCP3* apresentam influência nas comorbidades associadas à obesidade, especialmente sobre a hipercolesterolemia de mulheres em pré operatório para a cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** polimorfismos genéticos, proteína desacopladora 2, proteína desacopladora 3, obesidade, comorbidade.

## INTRODUÇÃO

A obesidade configura entre os mais importantes problemas de saúde pública, ao predispor o organismo a doenças e morte prematura (1). O problema, que é de origem poligênica e manifesta-se a partir de interações com as condições ambientais, associa-se a numerosas disfunções e distúrbios patológicos, tais como esteatose hepática, diabetes, hipertensão, dislipidemias, com implicações importantes tanto para saúde do indivíduo quanto para a sociedade (2). Entretanto, não são inteiramente claros por quais mecanismos a obesidade predispõe pessoas a doenças em particular (3), sendo que os polimorfismos gênicos costumam aparecer influenciando as características dessa doença.

Múltiplos genes promotores da obesidade vêm despertando interesse para pesquisas, não só para a compreensão de como se dá o processo da doença, mas principalmente no intuito de contribuir com informações para tratamentos e cuidados individualizados a partir do perfil genético da pessoa (4,5).

Entre os genes que têm se tornado proeminentes nas áreas de obesidade, diabetes e biologia dos radicais livres podem ser citados os das *UCPs (uncoupling proteins)*, que pertencem à família de proteínas carreadoras de ânions e que se localizam na membrana mitocondrial (6). Dentre os papéis dos genes da *UCP2* e da *UCP3*, pode-se citar a atenuação da produção de radicais livres, além de atuar como dissipadora de energia no processo de ressíntese do ATP (7).

Alguns variantes do gene da *UCP2*, como os polimorfismos -866G/A e A55V, e o da *UCP3* -5C/T, parecem estar associados não apenas com o desenvolvimento da obesidade, mas com características dessa doença em algumas populações (6). Os genes da *UCP2* e *UCP3* vêm sendo associados à maior prevalência de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, doenças hepáticas e câncer (8, 9,10). Assim, neste

estudo, objetivou-se Verificar a associação de características demográficas e nutricionais com os polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3*.

## **MÉTODOS**

### ***Participantes***

Foi realizado um estudo do tipo transversal, com 127 mulheres candidatas à cirurgia da obesidade recrutadas em um serviço de cirurgia bariátrica do interior paulista, seguindo os seguintes critérios de exclusão: idade inferior a 21 anos ou superior a 45 anos; etilismo > 40 g/dia de álcool; presença de síndromes genéticas associadas com a obesidade; Síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou hepática; neoplasias; infecção por HIV; uso de corticosteróides; mulheres no climatério em uso de reposição estrogênica.

Todas as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista sob o protocolo CEP3303-2009, integrando o projeto "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos". Foi uma amostra de conveniência, condicionada à disponibilidade dos dados bioquímicos nos prontuários da amostra principal (n=308), cujo cálculo foi realizado em função da frequência genotípica na população.

### ***Extração do DNA e genotipagem***

Para a análise de polimorfismo, foi coletado 4 mL de sangue periférico por meio do sistema a vácuo em tubos contendo EDTA como anticoagulante e a extração do DNA genômico foi realizada por meio de kit comercial (*Blood Genomic, Prep. Min spn, GE HealthCare®*, New York, EUA) de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante.

A concentração do DNA foi avaliada por espectrofotometria no comprimento de onda de 260nm e a pureza foi avaliada por meio da razão de  $A_{260}/A_{280}$  (11). A integridade do DNA empregando eletroforese em gel de agarose 1%, contendo 0,5 µg/mL de brometo de etídeo em tampão TBE. A separação eletroforética foi realizada a 100V por 30 minutos e visualizados em luz ultravioleta em transluminador (Chemi System, UVP Bioluminescence imaging systems, Uppsala, Suécia) (12).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) -866G/A (rs659366) e A55V (rs660339) do gene da *UCP2* e do -55C/T (rs1800849) da *UCP3* foram genotipados pela técnica de PCR- real time empregando o equipamento 7500 Fast Real – Time PCR System utilizando o ensaio de genotipagem Taqman (*Applied Biosystems®*, Foster City, California, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. A discriminação alélica foi realizada por meio de um software automatizado (SDS 1.3.1 *Applied Biosystems®*, Foster City, California, EUA). Uma seleção aleatória de 10% das amostras analisadas foi novamente genotipada para avaliar a reprodutibilidade da genotipagem.

### **Anamnese**

Todas as participantes preencheram a anamnese durante encontros de rotina do serviço de cirurgia, a qual incluiu questões relativas a dados pessoais, idade, renda per capita, escolaridade, uso de medicamentos utilizados, tabagismo e

consumo de bebidas alcoólicas, estado de saúde, cujas respostas foram associadas ao perfil genético ou serviram de apoio à triagem. As informações sobre o estado de saúde foram confrontadas com os registros dos prontuários referentes à avaliação clínica para a cirurgia.

### ***Dados antropométricos***

Para a obtenção do peso corporal, foi utilizada balança antropométrica digital (marca FILIZOLA<sup>®</sup>), com capacidade até 350 Kg, devidamente calibrada e disposta em local plano. Quando à tomada da estatura, foi utilizado estadiômetro fixo, marca SECA, em local plano. Os dados de peso e estatura foram utilizados para o cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC, em kg/m<sup>2</sup>).

### ***Consumo alimentar***

Para avaliação de consumo alimentar, três Registros de 24 horas (Rg24h) foram preenchidos em dias não consecutivos incluindo um final de semana. Informações da Tabela de Consumo Alimentar da População Brasileira (13) foram utilizadas nos cálculos das quantidades consumidas de gordura, fibras e de açúcar adicional.

### ***Comorbidades***

Dados de comorbidades (alteração hepática, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia) foram coletados do prontuário clínico mantidos no serviço de cirurgia. A presença de alteração hepática crônica, sugestiva de esteatose foi determinada a partir do resultado do exame de ultrassonografia que faz parte da rotina dos realizados pelos pacientes antes da realização da cirurgia. A confirmação de

Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Dislipidemia foi confirmada pelos registros do diagnóstico em prontuário pelo endocrinologista do serviço, que segue os critérios de diagnóstico dos consensos brasileiros (14, 15, 16).

### **Exames bioquímicos**

Além dos diagnósticos confirmados de dislipidemia e DM2, as respectivas alterações metabólicas foram avaliadas a partir dos exames bioquímicos pré-operatórios, coletados dos prontuários clínicos. Para efeito de análise, os resultados dos exames bioquímicos foram classificados binariamente em valores elevados (sim) esperados (não). Essa classificação foi baseada na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (15) e nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2009 (16). Os valores de exames bioquímicos foram considerados alterados quando: colesterol total (CT) acima de 200 mg/dL, triglicerídeos acima de 150 mg/dL, glicemia em jejum acima de 99 mg/dL. As mulheres que faziam uso de medicação para controle da hipercolesterolemia, mesmo que apresentassem valores de CT dentro da faixa de normalidade, foram incluídas no grupo hipercolesterolemia. No grupo disfunção do metabolismo da glicose (DMG) foram incluídas todas as mulheres com DM2 (compensadas ou não) e aquelas que apresentassem glicemia em jejum acima de 99 mg/dL, compatível com intolerância à glicose.

Os exames bioquímicos foram realizados em laboratório de análises clínicas credenciado para prestação de serviço ao Sistema Único de Saúde (SUS). A coleta de sangue foi realizada em jejum de 12 horas. A glicemia foi analisada pelo método da glicose oxidase (enzimático colorimétrico). A determinação dos lipídeos séricos (colesterol total e triglicerídeos) foi realizada por meio de método enzimático

colorimétrico de ponto final, sendo o colesterol por colesterol oxidase e o triglicerídeo por lipase e glicerol oxidase. Para determinação da glicose foi utilizado o kit Glicose – PP da ANALISA Diagnóstica® e para o colesterol total foi utilizado kit da LABCLIN®, para o triglicerídeo sérico o kit da Biotécnica®.

### **Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Biostat para Windows versão 5.0. O equilíbrio de Hardy – Weinberg foi estimado pelo teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

As comparações entre os diferentes grupos, divididos conforme os genótipos e os alelos em cada SNP estudado, foram feitas pela ANOVA e, para os dados que não apresentassem normalidade, as comparações foram realizadas utilizando-se o teste de Kruskal-Wallis. As frequências alélicas foram obtidas pela contagem dos genes.

Todas as variáveis foram analisadas dicotomicamente pelo teste  $\chi^2$  e os valores, quando pertinente, foram corrigidos pelo teste de Yates. Foi utilizada a regressão logística considerando a hipercolesterolemia e a DMG como variável resposta e os polimorfismos como variáveis exploratórias. Para tanto, os dados foram transformados em binários, sendo considerado como sim (1) para a análise das variáveis bioquímicas com as variáveis genéticas, os genótipos GA+AA do polimorfismo -866G/A, CT+CC do polimorfismo A55V ambos do gene da *UCP2* e genótipo CT+CC do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3*. Foram considerados como níveis de significância 5 e 10%.

## **RESULTADOS**

Em relação aos dados genéticos, a distribuição genotípica dos polimorfismos -866G/A e A55V/C/T do gene da *UCP3* está em equilíbrio de Hardy-Weinberg (-866G/A  $\chi^2=0,7714$ ,  $p>0,05$ ; A55V  $\chi^2=0,4043$ ,  $p>0,05$ ; -55C/T  $\chi^2=0,6503$ ,  $p>0,05$ ).

Na tabela 1 estão apresentados os dados de frequência genotípica, características demográficas e de consumo alimentar.

Na avaliação da frequência genotípica do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2*, um terço das mulheres apresentaram o genótipo GG, metade no genótipo GA e um quinto no AA. A frequência do alelo G e A na amostra foi bem equilibrada (Tabela 1). Foi verificado, em relação ao polimorfismo A55V do gene da *UCP2*, aproximadamente metade das mulheres apresentaram o genótipo TT e uma fração bem menor (11,8%) apresentou o genótipo CC. A frequência do alelo C foi da razão de 4/6 do alelo T (Tabela 1). Quanto à frequência genotípica do polimorfismo -55C/T do gene da *UCP3*, um quinto da amostra apresentava genótipo CC, metade apresentou genótipo CT e um terço o genótipo TT. A frequência do alelo C foi um pouco inferior ao T (Tabela 1).

As mulheres portadoras do genótipo GA do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* eram em média mais novas do que as mulheres com o genótipo GG ( $p=0,05$ ), mas não foi observada diferença entre as voluntárias quando comparadas pelo alelo G ou A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* (Tabela 1). Já as mulheres do genótipo CT do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* eram mais novas ( $p=0,08$ ) que as do genótipo CC, embora não tenha sido notada diferença quando comparadas em relação ao alelo (Tabela 1). Não foram observadas diferenças na idade média as participantes tanto em relação ao polimorfismo -55C/T (Tabela 1).

As medianas de renda per capita (RPC) variaram de R\$1500 a R\$1900 reais, com um mínimo de R\$560 e um máximo de R\$8000, mas não foram encontradas diferenças nas comparações realizadas (Tabela 1).

As mulheres com genótipo GA do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram maior mediana de IMC (Tabela 1), que as mulheres no genótipo AA ( $p<0,05$ ).

Quanto ao polimorfismo A55V do gene da *UCP2* e ao polimorfismo -55C/T da *UCP3* (Tabela 1), foi verificada diferença de IMC de acordo com o genótipo ( $p=0,08$  e  $p=0,07$ , respectivamente).

Não foi verificada diferença nas comparações das medianas de IMC acordo com o alelo de todos os polimorfismos analisados ( $p>0,05$ ).

Nas comparações realizadas quanto ao consumo de gordura, açúcar de adição e fibras entre as participantes distribuídas conforme os genótipos e alelos de cada polimorfismo analisado, foram verificadas diferenças no consumo de gordura e fibras, quando as participantes foram distribuídas entre os genótipos do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* (Tabela 1). As mulheres com o genótipo CT apresentaram menor %VET proveniente da gordura em relação às portadoras do genótipo TT ( $p<0,05$ ), enquanto o consumo médio de fibra alimentar foi menor entre as mulheres portadoras do genótipo TT do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* em relação a mulheres com o genótipo CC e CT ( $p<0,01$ ).

Das mulheres avaliadas 50,4% apresentaram hipertensão, 44,9% esteatose; 13,4% dislipidemia e 7,1% de DM2.

Não foi notada associação do polimorfismo -866G/A e A55V do gene da *UCP2* tanto em relação ao genótipo quanto ao alelo com as alterações hepáticas e casos confirmados de HAS, DM2 (Tabela 2). Nas associações da dislipidemia com a

prevalência dos genótipos e fenótipos foi encontrada associação da presença do genótipo CC do polimorfismo -55C/T do gene da UCP3 com a dislipidemia ( $\chi^2=5,15$ ;  $p=0,07$ ).

Ao serem analisados os indicadores metabólicos pela regressão logística, tabela 3, as portadoras do genótipo GG do polimorfismo -866G/A da *UCP2* apresentaram menores chances de hipercolesterolemia (OR=0,26, IC95%=0,07 – 0,99,  $p=0,05$ ), entretanto não foi encontrada relação dos alelos desse polimorfismo com hipercolesterolemia e as alterações na glicemia ( $p>0,05$ ). Não foi encontrada associação dos genótipos e alelos do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* com as condições analisadas ( $p>0,05$ ) (Tabela 3). Enquanto que portadoras do genótipo CC do polimorfismo -55C/T da UCP3 apresentaram chance maior de apresentar hipercolesterolemia (OR=4,95, IC95%=1,14 – 21,47) e DMG (OR=4,02, IC95%=0,95 – 16,98) que os genótipos GA+AA (Tabela 3).

## DISCUSSÃO

Neste estudo nós mostramos que, em uma população de mulheres na fila de espera para a cirurgia bariátrica, a presença ou ausência de polimorfismos das UCP2 e UC3 tem implicações no peso corporal e nas alterações metabólicas da doença. Nas suas características gerais essas mulheres, quando distribuídas conforme os genótipos e alelos não diferiram em termos de renda per capita familiar e consumo de açúcar, no entanto, diferiram num ou noutro polimorfismo na idade, no peso corporal e no consumo de gorduras e fibras. Dessas variáveis, o peso corporal é considerado uma variável dependente de características genéticas, as demais são geralmente consideradas covariáveis, mas não se pode ignorar que a variação de idade pode estar relacionada ao momento de início da obesidade e o consumo

alimentar às preferências inatas, associadas à genética (17,18)..Por outro lado, se fossem tomadas como covariáveis, ressalta-se que as diferenças encontradas no consumo foi referente ao polimorfismo A55V da UCP2, que não apresentou interação com mudanças nas variáveis metabólicas.

Sobre o peso corporal, os dados encontrados concordam com alguns estudos (19), mas esses resultados não são unânimes, sendo encontrado que o genótipo AA do polimorfismo -866G/A do gene da UCP2 se relacionaram com maior IMC que os demais genótipos (17, 20).

No presente estudo foi observado que a hipertensão arterial esteve presente em mais da metade das mulheres e a esteatose hepática em mais de um terço das participantes, fato esperado (22, 23). A fisiopatologia da hipertensão do obeso envolve vias metabólicas que se associam ao metabolismo glicídico e lipídico, no quadro que caracteriza a síndrome metabólica. Neste estudo, 13,49% das mulheres apresentaram dislipidemia e 7,09% apresentaram diabetes. As prevalências encontradas foram compatíveis com as de outros estudos (21, 22).

Embora a esteatose hepática não esteja diretamente contemplada no quadro de fatores que definem a presença da síndrome metabólica, a circunferência da cintura, que define a presença de gordura abdominal, inclui-se nesse algoritmo e é uma medida indireta da presença de gordura intra-abdominal e consequentemente, esteatose hepática. Em pessoas com grau elevado de obesidade como é o caso das deste estudo, a circunferência da cintura como um indicador antropométrico de adiposidade abdominal é uma medida questionável, dado as dificuldades para sua aferição. A presença da esteatose induz à disfunção hepática e, consequentemente, às alterações nos lipídeos e na glicose levando, assim, ao aumento de DM2 e de dislipidemia. Além disso, elevadas concentrações de glicose aumentam

progressivamente a quantidade de insulina secretada, resultando em hiperinsulinemia compensatória. Inicialmente há um equilíbrio das forças capazes de manter a glicemia em nível normal, entretanto após certo tempo esse equilíbrio é rompido e são instaladas alterações como intolerância à glicose, DM2, elevação das concentrações de lipídeos séricos, como triglicerídeos e colesterol total, e depósito centrípeto de gordura, especialmente no abdômen (23).

Neste estudo foi observado, ainda, que, após regressão logística, portadoras do genótipo GG do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram menor risco de hipercolesterolemia. Tal resultado é suportado por pesquisas como de Reis et al. (24) em trabalho com 682 franceses caucasianos diabéticos que verificaram concentrações de colesterol total e de triglicerídeos maiores em homozigotos para o alelo A do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* (25).

Pacientes diabéticos com genótipos GA/AA do polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* apresentaram, em pesquisa de Palmer et al (26), menor sobrevivência e, após infarto do miocárdio, maior nível de mieloperoxidase (MPO). Essa enzima pode ser encontrada especialmente em neutrófilos, monócitos e macrófagos e após reação com peróxido de hidrogênio, forma radicais livres, sendo apontada, assim, como participante principal do elo entre inflamação e doença cardiovascular, apresentando impacto na aterosclerose, já que se encontra envolvida na oxidação na fração lipoproteica de baixa densidade do colesterol (LDL-C), na instabilidade e ruptura da placa, ocasionando alteração do tônus vasomoto (27)

O polimorfismo A55V do gene da *UCP2* não apresentou associação com as variáveis analisadas neste estudo. Outros autores não notaram associação do polimorfismo A55V do gene da *UCP2* com características clínicas, metabólicas e parâmetros antropométricos, entre eles, Maestrini et al. (20) com 360 obesos

mórbidos e 103 indivíduos italianos e Bielinski et al. (28) em amostra de 12.056 participantes com idade entre 45 a 64 anos do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) que foram acompanhados por 9 anos, mesmo após categorizar a amostra em etnia, sexo e IMC.

Quanto à *UCP3*, neste estudo mulheres portadoras do genótipo CC do polimorfismo -55C/T apresentaram maiores frequência de dislipidemia e chance em desenvolver hipercolesterolemia e DMG. Este polimorfismo foi associado com a presença de DM2 em população do nordeste colombiano, com maior prevalência para o alelo C (29). Em população francesa caucasiana, portadores do genótipo TT apresentaram menor risco de DM2 (30).

Num estudo realizado por Luis et al. (31) com indivíduos que apresentavam síndrome metabólica, os portadores do alelo T tiveram menor concentração de colesterol total e, segundo os autores, esse resultado pode estar associado a diferenças na oxidação de ácidos graxos. O genótipo CC do polimorfismo -55CT da *UCP3* foi associado ao aumento da expressão da *UCP3* no músculo de ratos (32). o que favorece a oxidação de ácidos graxos (29).

A *UCP3* apresenta influencia no DM2 por estar envolvida na homeostase da glicose atuando diretamente no pâncreas. Além disso, como os polimorfismos funcionais podem influenciar a expressão gênica e, assim, regular a quantidade final da proteína em um tecido ou mesmo modificar a atividade da proteína, o polimorfismo -55C/T da *UCP3*, por estar localizado a 6bp do TATA Box e a 4bp do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama ( $PPAR\gamma$ ), poderia ser um dos alvos do  $PPAR\gamma$  na modulação da sensibilidade à insulina e do metabolismo lipídico (33).

Outra explicação para o resultado achado é que o polimorfismo -55C/T poderia influenciar a produção de adiponectina e, conseqüentemente, nas concentrações sanguíneas de glicose e de ácidos graxos livres (32, 34).

Apesar de serem localizados próximos em um *cluster*, os genes da *UCP2* e da *UCP3* exibem padrões de expressão bem distintos e, provavelmente apresentam mecanismo de ação diferente (35). Um exemplo disso é o fato que enquanto a *UCP2* se expressa em diversos locais, como monócitos, células endoteliais e células  $\beta$  pancreáticas, a *UCP3* se expressa, basicamente, no músculo esquelético (35). Dessa forma, apesar de no presente estudo ser notado que o polimorfismo -866G/A do gene da *UCP2* e o -55C/T do gene da *UCP3* apresentarem relação com a chance de desenvolvimento de hipercolesterolemia, possivelmente eles atuem de forma diferente.

Os resultados deste estudo, por tratar de uma amostra de conveniência, torna limitado o poder de inferência dos dados dos polimorfismos de menor frequência para outras populações, embora a intenção não tenha sido a de que fosse um estudo de prevalência, mas sim de avaliação da interação desses polimorfismos com a obesidade e suas comorbidades. Estudos planejados especificamente para avaliar mais variáveis do metabolismo lipídico, como as concentrações de componentes lipídicos e proteicos das lipoproteínas, estudos de cinética e de processos oxidativos, assim como estudos hormonais e outros parâmetros do metabolismo da glicose devem ser encorajados para aprofundar o entendimento da relação das *UCP2* e *UCP3* com essas alterações metabólicas.

Neste estudo, o dado mais consistente foi relativo ao efeito da presença do CC do polimorfismo -55C/T da *UCP3* como fator de risco para a dislipidemia ( $p=0,07$  para a prevalência do problema diagnosticado e  $p=0,03$  para OR de 4.95 para

alterações nas concentrações de colesterol total). As demais interações (com diferenças no peso corporal e glicemia) foram marginais, mas levantam importante hipótese, as quais merecem ser mais bem investigadas.

**Tabela 1.** Características demográficas e nutricionais de mulheres em pré operatório para a cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

| SNP     | Genótipos/<br>alelos | Frequência |      | Idade<br>(anos) | RPC (R\$) <sup>†</sup> | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>†</sup> | Gordura<br>(%VET) | Açúcar de<br>adição (%VET) | Fibras (g) |
|---------|----------------------|------------|------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|------------|
|         |                      | n          | %    | Média±DP        | Mediana<br>Min. – Máx. | Mediana<br>Min. – Máx.                | Média±DP          | Média±DP                   | Média±DP   |
| -866G/A | GG                   | 35         | 27,6 | 38,±6a          | 1500<br>579 – 4000     | 43,4 a<br>39,6-56,6                   | 36±7,1            | 13±6,3                     | 14±10,3    |
|         | GA                   | 68         | 53,5 | 34±5,4b         | 1650<br>600 – 8000     | 46,3 a,b<br>36,4 – 67,2               | 35±4,8            | 15±6,5                     | 13±7,9     |
|         | AA                   | 24         | 18,9 | 38±7,2a,b       | 1500<br>560 – 3000     | 41,7 a,c<br>35,8 – 61,7               | 36,5±4,7          | 16±8                       | 13±9,2     |
|         | p                    |            |      | 0,05            | 0,21                   | <0,05                                 | 0,52              | 0,64                       | 0,67       |
|         | G                    | 92         | 47,2 | 35±6            | 1600<br>560 – 8000     | 45,1<br>35,8 – 67,2                   | 35,5±4,7          | 15,5±6,9                   | 13±7,7     |
|         | A                    | 103        | 53,8 | 35±7,7          | 1500<br>579 – 8000     | 45,4<br>36,4 – 67,2                   | 35±5,7            | 13±6,4                     | 13±7,9     |
|         | p                    |            |      | 0,54            | 0,85                   | 0,80                                  | 0,60              | 0,64                       | 0,99       |
| A55V    | CC                   | 15         | 11,8 | 38±6,2a         | 1900<br>750 – 3000     | 43,9<br>36,4 – 49,2                   | 37,00±5a,b        | 13±9                       | 17±9,1a    |
|         | CT                   | 52         | 40,9 | 34,5±6,2b       | 1600<br>650 – 8000     | 44,4<br>35,8 – 67,2                   | 34±4,5a           | 13±7,6                     | 16±5,9a    |
|         | TT                   | 60         | 47,3 | 36,5±5,6a,b     | 1500<br>560 – 4000     | 45,5<br>37,7 – 64                     | 36±6,2b           | 14±9,2                     | 11,5±6,2b  |
|         | p                    |            |      | 0,08            | 0,40                   | 0,08                                  | <0,05             | 0,78                       | <0,01      |
|         | C                    | 67         | 37,4 | 35±6,3          | 1600<br>650 – 8000     | 44,3<br>35,8 – 67,2                   | 34,0±4,61         | 130±7,9                    | 16±6,7     |
|         | T                    | 112        | 62,6 | 36±5,9          | 1500<br>560 – 8000     | 45,1<br>35,8 – 67,2                   | 35±5,6            | 13±8,5                     | 14±6,4     |
|         | p                    |            |      | 0,54            | 0,63                   | 0,22                                  | 0,14              | 0,88                       | 0,11       |
| -55CT   | CC                   | 24         | 18,9 | 36,5±7,1        | 16500<br>750 – 5000    | 43,6<br>36,3 – 53,5                   | 36±7,1            | 13,5±7,9                   | 13±6,4     |
|         | CT                   | 64         | 50,4 | 34±5,3          | 1500<br>600 – 8000     | 46<br>36,4 – 67,2                     | 34±5,2            | 13,5±8,6                   | 16±6,3     |
|         | TT                   | 39         | 30,7 | 39±6,2          | 1500<br>560 – 3000     | 42,8<br>35,8 – 61,7                   | 36±4,9            | 13,5±8,6                   | 12±7,6     |
|         | p                    |            |      | 0,11            | 0,98                   | 0,07                                  | 0,22              | 0,97                       | 0,63       |
|         | C                    | 88         | 46,1 | 35±5,8          | 1500<br>600 – 8000     | 45,3<br>36,3 – 67,2                   | 35±5,7            | 13,5±8,6                   | 15±6,3     |
|         | T                    | 103        | 53,9 | 35±7,8          | 1500<br>560 – 8000     | 44,9<br>35,8 – 67,2                   | 35±5,1            | 13,5±8,3                   | 15±6,8     |
|         | p                    |            |      | 0,59            | 0,67                   | 0,66                                  | 0,57              | 0,91                       | 0,60       |

RPC – Renda per capita; IMC – Índice de Massa Corporal; Gordura – consumo de gordura dietética; Açúcar de adição – consumo de açúcar de adição; Fibras – consumo de fibras alimentares; VET – Valor Energético Total. Variáveis com letras diferentes na mesma coluna, diferem entre si pelo teste de Tukey após ANOVA ou Dunn após <sup>†</sup>Kruskal Wallis.

**Tabela 2.** Comorbidades distribuídas por genótipos e alelos dos polimorfismos dos genes da *UCP2* e da *UCP3* em mulheres em pré operatório para a cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

| SNP     | Genótipos /alelos | Alteração hepática |     | HA <sup>†</sup> |     | DMG <sup>‡</sup> |     | Dislipidemia |     |
|---------|-------------------|--------------------|-----|-----------------|-----|------------------|-----|--------------|-----|
|         |                   | Sim                | Não | Sim             | Não | Sim              | Não | Sim          | Não |
| -866G/A | GG                | 19                 | 16  | 20              | 15  | 2                | 33  | 7            | 28  |
|         | GA                | 31                 | 37  | 30              | 38  | 4                | 64  | 7            | 61  |
|         | AA                | 7                  | 17  | 12              | 12  | 3                | 21  | 3            | 21  |
|         | $\chi^2$          | 3,66               |     | 1,58            |     | 1,05             |     | 1,71         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,16               |     | 0,45            |     | 0,59             |     | 0,43         |     |
|         | G                 | 50                 | 53  | 50              | 53  | 6                | 97  | 14           | 89  |
|         | A                 | 38                 | 54  | 42              | 50  | 7                | 85  | 10           | 82  |
|         | $\chi^2$          | 1,03               |     | 0,16            |     | 0,25             |     | 0,33         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,38               |     | 0,79            |     | 0,83             |     | 0,72         |     |
|         |                   |                    |     |                 |     |                  |     |              |     |
| A55V    | CC                | 6                  | 10  | 7               | 8   | 2                | 13  | 4            | 11  |
|         | CT                | 22                 | 30  | 26              | 26  | 5                | 47  | 6            | 46  |
|         | TT                | 30                 | 30  | 29              | 31  | 2                | 58  | 7            | 53  |
|         | $\chi^2$          | 1,56               |     | 0,06            |     | 2,48             |     | 2,05         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,46               |     | 0,97            |     | 0,26             |     | 0,36         |     |
|         | C                 | 27                 | 40  | 33              | 34  | 7                | 60  | 10           | 57  |
|         | T                 | 52                 | 60  | 55              | 57  | 7                | 105 | 13           | 99  |
|         | $\chi^2$          | 0,41               |     | 0,06            |     | 0,52             |     | 0,17         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,52               |     | 0,97            |     | 0,47             |     | 0,68         |     |
|         |                   |                    |     |                 |     |                  |     |              |     |
| -55C/T  | CC                | 11                 | 13  | 15              | 8   | 2                | 22  | 7            | 17  |
|         | CT                | 31                 | 33  | 28              | 36  | 3                | 61  | 6            | 58  |
|         | TT                | 15                 | 24  | 19              | 20  | 4                | 35  | 4            | 35  |
|         | $\chi^2$          | 0,99               |     | 2,46            |     | 1,11             |     | 5,15         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,61               |     | 0,29            |     | 0,58             |     | 0,07         |     |
|         | C                 | 42                 | 45  | 43              | 45  | 5                | 83  | 13           | 75  |
|         | T                 | 46                 | 57  | 47              | 56  | 7                | 96  | 10           | 93  |
|         | $\chi^2$          | 0,25               |     | 0,20            |     | 0,10             |     | 1,15         |     |
|         | <i>p</i>          | 0,73               |     | 0,76            |     | 0,99             |     | 0,40         |     |
|         |                   |                    |     |                 |     |                  |     |              |     |

<sup>†</sup>HA- Hipertensão Arterial, <sup>‡</sup>DMG – Disfunção do metabolismo da glicose (Diabetes Mellitus ou Resistência à insulina). Valores de *p* corrigidos pelo teste de Yates, quando pertinente.

**Tabela 3.** Associação de comorbidades e polimorfismos dos genes das *UCP2* e *UCP3* em mulheres em pré operatório para a cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

| Gene                      | SNP             | Comorbidades | Estimativa | Erro Padrão | p    | OR (IC 95%)        |
|---------------------------|-----------------|--------------|------------|-------------|------|--------------------|
| Hipercolesterolemia       |                 |              |            |             |      |                    |
| UCP2                      | -866G/A<br>A55V | GA+AA        | -1,355     | 0,69        | 0,05 | 1,00               |
|                           |                 | GG           |            |             |      | 0,26 (0,07 - 0,99) |
|                           |                 | CT +CC       | -0,141     | 0,39        | 0,71 | 1,00               |
|                           |                 | TT           |            |             |      | 0,87 (0,40 - 1,87) |
| UCP3                      | -55C/T          | CT+TT        | 1,599      | 0,75        | 0,03 | 1,00               |
|                           |                 | CC           |            |             |      | 4,95 (1,14-21,47)  |
| Intolerância à glicose/DM |                 |              |            |             |      |                    |
| UCP2                      | -866G/A<br>A55V | GA + AA      | -0,998     | 0,70        | 0,15 | 1,00               |
|                           |                 | GG           |            |             |      | 0,37 (0,09-1,44)   |
|                           |                 | CT + CC      | -0,001     | 0,40        | 0,99 | 1,00               |
|                           |                 | TT           |            |             |      | 1,00 (0,46-2,19)   |
| UCP3                      | -55C/T          | CT+TT        | 1,392      | 0,73        | 0,06 | 1,00               |
|                           |                 | CC           |            |             |      | 4,02 (0,95-16,98)  |

DM – Diabetes Mellitus

**Agradecimentos:** ao apoio financeiro concedido pela Fundação para o Desenvolvimento da Unesp - Fundunesp, e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp (processo 12/03924-6) e ao suporte logístico da Clínica Bariátrica e seus funcionários durante a realização do estudo.

**Declaração:** os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Salve MGC. Obesidade e Peso Corporal: riscos e consequências. *Movimento & Percepção* 2006; 6 (8): 48 – 51.
2. Marti A, Martinez-Gonzales MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* (2008), 67, 1–8.
3. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004; 134: 2090-2105.
4. Fuji TMM, Medeiros R, Yamada R. **Nutrigenômica e nutrigenética: importantes conceitos para a ciência da nutrição.** *Nutrite Rev Soc Bras Aliment Nutr.* 2010; 35: 149-66.
5. Schuch JB, Voigt F, Maluf SW, Andrade FM. **Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual.** *Rev Bras Bioci* 2010; 8(1): 73-84.
6. Hsu YH, Niu T, Song Y, Tinker L, Kuller LH, Liu S. Genetic variants in the *UCP2-UCP3* gene cluster and risk of diabetes in the Womens Health Initiative Observational Study. *Diabetes.* 2008; 57:1101-7.
7. Brand MD, Esteves TC. **Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3.** *Cell Metabol* 2005; 2 (2): 85 – 93.
8. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Marjukka K, Tolppanen AM, Eriksson JG, et al., Variation in the *UCP2* and *UCP3* genes associates with abdominal obesity and serum lipids: The Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet* 2009; 10 (9): 94.
9. Fisler JS, Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr Metab* 2006, 3:38.

10. Robbins D, Zhao Y. New aspects of mitochondrial uncoupling proteins (*UCPs*) and their roles in tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2011, 12, 5285-5293.
11. Sambrook J, Russell DW. *Molecular cloning: A laboratory manual*. 3th edn., A8.21, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2001.
12. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: a laboratory manual*. 2<sup>nd</sup> ed. N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
13. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009 (POF): Tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil, 2011.
14. **Sociedade Brasileira de Cardiologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Rev Bras Hipertens 2010; 17 (1): jan/mar 2010.**
15. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Departamento de Aterosclerose. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol* 2007, 88 (Supl I): 1-19.
16. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [internet]. 3 ed. Itapevi, SP: A. Araújo Silva Farmacêutica. 2009. Disponível em: [www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09\\_final.pdf](http://www.diabetes.org.br/attachments/diretrizes09_final.pdf).**
17. Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Genet Metab* 2007; 92: 351–358.
18. Martinez-Hervas S, Mansego ML, De Marco G, Martinez F, Alonso, MP, Rojo-Martinez G, et al. Polymorphism of the UCP2 gene are associated with body fat

distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *Eur J Clin Invest* 2012; 42 (2): 171-8.

19. Liu YJ, Liu PY, Long J, Lu Y, Elze L, Recker RR, Deng HW. Linkage and association analyses of the *UCP3* gene with obesity phenotypes in Caucasian families. *Physiol Genomics* 2005; 22: 197-203.

20. **Maestrini S, Podesta F, Di Blasio AM, Savia G, Brunani A, Tagliaferri A, et al. Lack of association between *UCP2* gene polymorphism and obesity phenotype in italian caucasians. *J Endocrinol Invest* 2003; 26 (10): 985-90.**

21. Porto MCV, Brito IC, Calfa ADF, Amoras M, Villela NB, Araújo LMB. Perfil do obeso classe III do ambulatório de obesidade de um hospital universitário de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2002, 46 (6): 668 – 73.

22. **Faria OP, Pereira VA, Gangoni CMC, Lins RN, Leite S, Rassi V, Arruda SLM. Obesos mórbidos tratados com gastroplastia redutora com Bypass gástrico em Y de Roux: análise de 160 pacientes. *Brasília méd* 2002; 39 (1/4): 26-34.**

23. **Ferreira IMC, Jorcelino SPN, Cabral JM. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e comorbidades hepáticas. Relato de caso e revisão da literatura. *Rev Bras Clin Med*, 2013, 11(2):183-93.**

24. **Reis AF, Dubois-Laforge D, Bellané-Chantelot C, Timsit J, Velho G. A polymorphism in the promoter of *UCP2* gene modulates lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Mol Genet Metab* 2004; 82 (4): 339-44.**

25. **Le Fur S, Le Stunff C, Dos Santos C, Bougnères P. the common -866G/A polymorphism in the promoter of uncoupling protein 2 is associated with increased carbohydrate and decreased lipid oxidation in juvenile obesity. *Diabetes* 2004; 53 (1): 235-39.**

26. Palmer BR, Devereux CL, Dhamrait SS, Mocatta TJ, Pilbrow AP, Frampton CM, et al, Richards AM, Montgomery HE, Cameron VA. The common G-866A polymorphism of the UCP2 gene and survival in diabetic patients following myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8:31. doi:10.1186/1475-2840-8-31.
27. Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. Mieloperoxidase e doença arterial coronariana: da pesquisa à prática clínica. *Arq. Bras. Cardiol.* 2008; 91(1): e12-e19.
28. Bielinski SJ, Pankow JS, Boerwinkle E, Bray MS, Kao WHL, Folsom AR. Lack of association between uncoupling protein-2 A55V polymorphism and incident diabetes in the atherosclerosis risk in communities study. *Acta Diabetol* 2008, 45 (3): 179 – 82.
29. Franco-Hincapié L, Duque CE, Parra MV, Gallego N, Villegas A, Ruiz-Linares A, et al. Asociación de variantes em genes de las proteínas desacoplantes com diabetes mellitus tipo 2 em uma población Del nordeste colombiano. *Biomédica* 2009, 29 (1): 108 – 18.
30. Meirhaeghe A, Amoyel P, Helbecque N. An uncoupling protein 3 gene polymorphism associated with a lower risk of developing type 2 diabetes and with atherogenic lipid profile in a French cohort. *Diabetol* 2000;43:1424-8.
31. De Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Primo D, et al. Relationship of rs1800849 polymorphism of uncoupling protein 3 (*UCP3*) gene with metabolic syndrome by ATP III classification. *J Clin Lab Anal* 2012, 26 (4): 272 – 8.
32. Roman DAL, Aller R, Jauregui OI, Sagrado MG, Vicente RC, Salvador BLF, et al. Relation of -55CT polymorphism of uncoupling protein 3 gene with fat mass and insulin resistance in morbidly obese patients. *Metabolism* 59 (2010) 608–612.

33. De Souza BM, Brondani, LA, Bouças AP, Sortica DA, Kramer CK, Canani LH, et al. Associations between UCP1 -3826A/G, UCP2 -866G/A, Ala55Val and Ins/Del, and UCP3 -55C/T Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: Case- Control Study and Meta-Analysis. PLoS ONE, 2013, 8(1): e54259. doi:10.1371/journal.pone.0054259.
34. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical aspects of leptin, ghrelin adiponectin and resistin. Clin Chem 2004;50:1511-25.
35. **Gable DR, Stephens JW, Cooper JA, Miller GJ, Humphries SE. Variation in the UCP2;UCP3 cluster predicts the development of type 2 diabetes in healthy middle-aged men. Diabetes 2006, 55(5): 1504-11.**

## ARTIGO 3

---

### **Polimorfismos dos genes *UCP2* e *UCP3* apresentam associação com padrões alimentares de candidatas à cirurgia bariátrica?**

### **Are *UCP2* and *UCP3* polymorphisms associated with the eating patterns of bariatric surgery candidates?**

Noa Pereira Prada Schnor<sup>1</sup>, Rozangela Verlengia<sup>2</sup>, Irineu Rasesa Junior<sup>3,4</sup>, Michele Novaes Ravelli<sup>1</sup>, Karina Quesada Rodrigues<sup>1</sup>, Maria Rita Marques de Oliveira<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Alimentos e Nutrição, Universidade Estadual Paulista, Araraquara-SP, Brasil

<sup>2</sup> Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Metodista de Piracicaba, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>3</sup> Centro de Gastroenterologia e Cirurgia Bariátrica, Clínica Bariátrica, Piracicaba-SP, Brasil

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, Brasil

<sup>5</sup> Departamento de Educação, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu-SP, Brasil

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** Genes envolvidos com a etiologia da obesidade podem influenciar fatores ambientais tais como as preferências alimentares.

**OBJETIVO:** Verificar associação de padrões alimentares de candidatas a cirurgia bariátrica com os polimorfismos -866G/A e Ala5Val do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3*.

**MÉTODO:** Estudo transversal conduzido com 308 mulheres adultas candidatas à cirurgia bariátrica. Foram coletados dados antropométricos (estatura, peso e IMC), informações socioeconômicas e sangue periférico para extração de DNA por meio de kit e determinação dos polimorfismos por PCR-real time. Os dados dietéticos foram levantados por meio de três registros de 24 horas. Os alimentos cujo consumo foi relatado foram agrupados, de acordo com suas características nutricionais, sendo, ainda, determinada a subnotificação pelo confronto da razão do consumo energético relatado e gasto energético em repouso com o nível de atividade física.

**RESULTADOS:** Foram identificados cinco padrões alimentares, sendo nomeados de acordo com os maiores valores absolutos dos escores fatoriais: tradicional, fontes proteicas de origem animal, *fast food*, frutas e legumes e verduras. Não foram notadas diferenças de padrões alimentares quando agrupadas por genótipos dos polimorfismos analisados nem de acordo com as variáveis ambientais (grau de obesidade, subnotificação, renda e escolaridade).

**CONCLUSÕES:** Os polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T da *UCP3* não apresentaram relação com os padrões alimentares de mulheres brasileiras candidatas à cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** proteínas desacopladoras, padrão alimentar, obesidade

## INTRODUÇÃO

A obesidade, considerada uma epidemia mundial, é uma desordem multifatorial, resultante de diversos componentes ambientais, como o gasto energético e o consumo alimentar, e de componentes genéticos (1). Sabe-se que, inquestionavelmente, a nutrição é uma das exposições ambientais primárias que determina a saúde (2). Vários fatores influenciam os padrões alimentares, tais como a exposição a determinados alimentos e a disponibilidade de alimentos, entretanto o comportamento e o consumo alimentar parecem sofrer forte influência de componente hereditário (3). A variação do genoma humano que emerge como consequência da adaptação aos fatores ambientais alimentares é um determinante presente diariamente no risco para doença metabólica e no requerimento nutricional humano (2).

Acredita-se que os efeitos de alguns genes nos fenótipos de obesidade poderiam ser responsivos a nutrientes. De fato, a composição da dieta ou o consumo de energia poderia modular a expressão gênica por meio de mecanismos transcricionais complexos (4). Por outro lado, de acordo com Marti et al.(5), há evidências que os genes envolvidos na suscetibilidade à obesidade não apresentem como papel principal modificar fatores ambientais, tais como a dieta.

Dentre os genes que a expressão é modulada pela dieta, podem ser citados os da *UCPs* (*uncoupling protein*), que pertencem à família de proteínas transportadoras da membrana mitocondrial localizados no cromossomo 11q13, que dissipam gradiente de próton e que liberam em forma de calor a energia armazenada (6,1). Faz parte dessa família de proteína a *UCP2*, que sofre indução de RNA<sub>m</sub> por jejum e rápido declínio na realimentação. A *UCP2* também é controlada por fatores que respondem ao consumo de gordura dietética e de carboidrato, sugerindo que a *UCP2* responde fortemente a mudanças no consumo alimentar (7,8,9).

Os polimorfismos dos genes da *UCP2* e da *UCP3* parecem estar envolvidos na resposta à superalimentação além de se apresentarem associados à medidas de ingestão alimentar (10,2).

Para Sichieri (11) o estudo de padrões alimentares poderá indicar maior compreensão da exposição dietética. Dessa forma, o cômputo de macro ou micronutrientes realizado pela maioria dos trabalhos que avaliam o consumo alimentar dá lugar a análise de alimentos. A Organização Mundial da Saúde (OMS)

há 15 anos sugere que as recomendações nutricionais deveriam ser baseadas em alimento em oposição ao nutriente. Assim, o padrão de consumo de alimentos consegue retratar disponibilidade de alimentos e até condições diferenciadas de inserção de populações em cenários sociais diversos (12).

Apesar de diversos estudos com os genes da *UCP2* e da *UCP3*, suas funções fisiológicas ainda não estão claras. Entretanto, de acordo com Damcott et al. (2) dentre os genes candidatos às desordens metabólicas e à obesidade os da *UCP2* e da *UCP3* poderiam ser citados. Assim, variantes desses genes poderiam influenciar vias fisiológicas que afetam a homeostase energética, incluindo o consumo alimentar. Logo, variantes dos genes da *UCP2* e da *UCP3* devem ser estudadas para que os efeitos no consumo alimentar sejam compreendidos, descobrindo, assim, pistas sobre os papéis fisiológicos desses genes (2). Dessa forma, o presente estudo objetiva verificar associação de padrões alimentares de candidatas a cirurgia bariátrica com os polimorfismos -866G/A e Ala5Val do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3*.

## SUJEITOS E MÉTODOS

### *Sujeitos*

Estudo transversal conduzido com 308 mulheres com idade entre 20 e 45 anos, candidatas à cirurgia bariátrica pela técnica de DGYR (Derivação Gástrica em Y de Roux) pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em serviço de cirurgia localizado no município de Piracicaba – SP. Foram excluídas as mulheres que apresentaram uma das seguintes características: etilismo > 40 g/dia de álcool; presença de síndromes genéticas associadas com a obesidade; Síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou hepática; neoplasias; infecção por HIV; uso de corticosteróides; mulheres no climatério em uso de reposição estrogênica. Para determinação do número amostral (n mínimo de 295), o cálculo foi realizado em função do genótipo de menor frequência na população, entre os estudados, e uma diferença esperada de 5% no peso corporal dos grupos distribuídos conforme os genótipos, considerando poder estatístico de 90% e nível de significância de 5%.

### *Procedimentos*

O convite e a coleta de dados ocorreram durante as reuniões de rotina na clínica. Para o levantamento de dados pessoais e de sócio econômicos todas as pacientes preencheram uma anamnese, que contém dados pessoais, socioeconômicos, história de peso e de tratamentos para a obesidade.

#### *Dados antropométricos*

Para a obtenção do peso corporal, foi utilizada balança antropométrica digital (marca FILIZOLA<sup>®</sup>), com capacidade até 350 Kg, devidamente calibrada e disposta em local plano. Quando à tomada da estatura, foi utilizado estadiômetro fixo, marca SECA, em local plano. Os dados de peso e estatura foram utilizados para o cálculo do IMC para classificar o grau de obesidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo considerada obesidade grau II participante com o IMC entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>, obesidade grau III ou obesidade mórbida indivíduo com IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, foi considerada com superobesidade participantes com IMC acima de 50 kg/m<sup>2</sup>, levando em consideração classificação da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e da Federação Internacional de Cirurgia da Obesidade (13).

#### *Extração de DNA e genotipagem*

Para a análise de polimorfismo, foi coletado 4 ml de sangue periférico e a extração de DNA foi realizada por meio de kit (*Blood Genomic, Prep. Min spn, GE HealthCare<sup>®</sup>*, New York, EUA) de acordo com o protocolo recomendado pelo fabricante. A concentração do DNA foi avaliada por espectrofotometria no comprimento de onda de 260nm e a pureza foi avaliada por meio da razão de A<sub>260</sub>A<sub>280</sub>. A integridade do DNA empregando eletroforese em gel de agarose 1%, contendo 0,5 µg/mL de brometo de etídeo em tampão TBE. A separação eletroforética foi realizada a 100V por 30 minutos e visualizados em luz ultravioleta em transluminador (Chemi System, UVP BioImaging systems, Uppsala, Suécia) (14).

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) rs659366 (-866G/A) e rs660339 (A55V) do gene da *UCP2* e do rs1800849 (-55C/T) da *UCP3* foram genotipados pela técnica de PCR- real time com o equipamento 7500 Fast Real – Time PCR System utilizando o ensaio de genotipagem Taqman (*Applied Biosystems<sup>®</sup>*, Foster City, California, EUA) de acordo com as instruções do fabricante. A discriminação alélica foi realizada por meio de um software automatizado (SDS 1.3.1 *Applied*

*Biosystems*<sup>®</sup>, Foster City, California, EUA). Uma seleção aleatória de 10% das amostras analisadas foi novamente genotipada para avaliar a reprodutibilidade da genotipagem.

#### *Atividade física*

O levantamento dos dados referente à atividade física será realizado por meio de entrevista, no mesmo dia em que forem preenchidos os R24h. Será levantado o diário de atividades do indivíduo no período de 24 horas. A estas atividades físicas foram atribuídos níveis de atividade física (*Physical Activity Level* – PAL), considerando a duração e a intensidade. Posteriormente, esses dados serão utilizados para a obtenção do Fator Atividade Física (FA), conforme os padrões da *National Academy of Sciences – Dietary Reference Intakes* – DRIs (15).

#### *Consumo alimentar*

Para avaliação do consumo alimentar, três Registros de 24 horas (Rg24h) foram preenchidos em dias não consecutivos incluindo um final de semana. Informações da Tabela de Consumo Alimentar da População Brasileira (16) foram utilizadas nos cálculos de ingestão energética relatada ( $IE_{rel}$ ) e das quantidades consumidas de macronutrientes (carboidratos, proteínas, lipídeos e açúcar adicional).

Os alimentos consumidos foram tabulados e incorporados em 5 grupos alimentares de acordo com as diretrizes do Guia Alimentar da População Brasileira (17). Com o intuito de aumentar a especificidade dos grupos alimentares, foi realizada uma subdivisão dos grupos alimentares em 13 subgrupos, considerando as características nutricionais dos alimentos (Quadro 1.1).

#### *Subnotificação alimentar*

A determinação da subnotificação do consumo alimentar foi realizada pelo confronto da razão da  $IE_{rel}$ :GER em relação ao NAF. Um ponto de corte foi calculado a partir das recomendações de Goldberg *et al.*, (18) ajustada por Black (19) para cada mulher do estudo:

$$PC = NAF \cdot \exp \left\{ sd_{\min} \cdot \left[ \frac{S}{100} \right] \right\} \quad (1)$$

Onde:

$PC$  = Ponto de Corte.

$NAF$  = Nível de Atividade Física, de acordo com a classificação indicada pelo documento da DRI's (17).

$sd_{\min}$  = Desvio Padrão assumido como -3 para o grupo.

$N$  = Número de sujeitos do estudo.

$S$  = Fator de Variação pela raiz quadrada dos coeficientes de variação da  $IE_{rel}$ , do GER e do NAF.

$$S = \sqrt{\left( \frac{CV^2_{IE_{rel}}}{d} \right) + (CV^2_{GER}) + (CV^2_{NAF})} \quad (2)$$

Onde:

$CV^2_{IE_{rel}}$  = Coeficiente de variação intraindividual da  $IE_{rel}$ .

$d$  = número de dias que o inquérito alimentar foi aplicado.

$CV^2_{GER}$  = Coeficiente de variação intraindividual de medidas repetidas do GER [assumiu-se o valor de 8,5%, baseada nas recomendações de Black (16)].

$CV^2_{NAF}$  = Coeficiente de variação intraindividual do NAF.

As mulheres classificadas foram agrupadas em notificadoras e subnotificadoras do consumo energético.

### Ética

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) da Universidade Estadual Paulista sob o protocolo CEP3303-2009. Todos os sujeitos foram informados sobre o propósito do estudo e deram seus consentimentos informados para iniciar a investigação.

### Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS Statistic® versão 17.0. Para a determinação do padrão alimentar, foi utilizado o cálculo da contribuição energética diária (kcal/dia) de cada subgrupo alimentar consumido por cada mulher do estudo. Os padrões alimentares foram discriminados pela análise fatorial exploratória. A extração do número de fatores foi pelo método de componente principal com rotação varimax. Fatores com autovalores maiores que 1,0 foram considerados significantes para a interpretação da matriz (20). Cargas

fatoriais com valores absolutos  $\geq 0,4$  foram consideradas significantes na interpretação matriz e nomeação do fator (20).

Valores dos escores de cada padrão alimentar foram obtidos individualmente e sofreram transformação Z (distribuição normal padrão), possibilitando a determinação da probabilidade de cada pessoa em cada padrão alimentar. Probabilidades acima de 50% foram consideradas para a inclusão de cada participante no padrão alimentar selecionado pela análise de fatores.

O teste Qui-Quadrado foi realizado com o intuito de verificar diferença entre os padrões para as variáveis genéticas e ambientais, sendo considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

**Quadro 1.** Subgrupos alimentares e alimentos que os compõe.

| <b>Grupos do Guia Alimentar da População Brasileira (14)</b>             | <b>Subdivisões dos grupos alimentares.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Grupo 1</b><br>Cereais, tubérculos e raízes.                          | <b>Subgrupo 1:</b> Pães e Cereais (arroz e suas diversas preparações, milho, aveia, farinha de milho, pão de forma, pão de sal, pão francês, pipoca, polenta, sopas).<br><b>Subgrupo 2:</b> Tubérculos e raízes (batatas e suas diversas preparações, mandioca, farinha de mandioca, mandioquinha).<br><b>Subgrupo 3:</b> Massas (macarrões e seus diversos molhos, panqueca, lasanha).                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Grupo 2</b><br>Frutas, verduras e legumes.                            | <b>Subgrupo 4:</b> Frutas (abacaxi, banana, maçã, melancia, melão, morango, laranja, mamão, uva, kiwi, pêra, goiaba, etc. e sucos destas).<br><b>Subgrupo 5:</b> Verduras (alface, agrião, almerão, rúcula, chicória, couve, repolho, etc.)<br><b>Subgrupo 6:</b> Legumes (abóbora, abobrinha, chuchu, beterraba, cenoura, quiabo, brócolis, couve-flor, jiló, rabanete, tomate, etc.).                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Grupo 3</b><br>Feijões e outros alimentos fontes de proteína vegetal. | <b>Subgrupo 7:</b> Feijões e outros alimentos fontes de proteína vegetal (ervilha, lentilha, grão de bico, soja e seus derivados, feijão tradicional (preto ou marrom), feijoada, oleaginosas).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Grupo 4</b><br>Carne e ovos, leite e derivados.                       | <b>Subgrupo 8:</b> Carnes, peixes e ovos (carne bovina, de aves, suína, peixes, ovos em suas diversas preparações).<br><b>Subgrupo 9:</b> Leite e derivados (leite de vaca integral e desnatado, iogurte integral e desnatado, leite de vaca com achocolatado ou com café adoçado, leite fermentado e queijos).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Grupo 5</b><br>Alimentos fontes de gorduras, açúcares e sal.          | <b>Subgrupo 10:</b> Cafeteria (lanches, pizzas, pão de queijo, salgados assados e fritos).<br><b>Subgrupo 11:</b> Doces em geral (biscoito doces recheados, sem recheios, achocolatado em pó, açúcar, bolos recheados e sem recheios, tortas, mousses, doces caseiros, chocolates, sorvetes, frutas em calda, etc.)<br><b>Subgrupo 12:</b> Alimentos salgados industrializados (frios, embutidos, enlatados, maionese, catchup, mostarda, salgadinhos industrializados, etc.)<br><b>Subgrupo 13:</b> Bebidas em geral (bebidas alcoólicas em geral, refrigerantes, sucos artificiais / industrializados e cafés e chás adoçados). |

## RESULTADOS

As mulheres da amostra apresentaram idade média de  $34,00 \pm 6,40$  anos, peso médio de  $119,74 \pm 16,14$  kg, estatura média de  $1,62 \pm 0,06$  m e IMC médio de  $45,90 \pm 6,20 \text{ kg/m}^2$ .

Em relação ao consumo alimentar, a ingestão energética média relatada foi de  $2011,00 \pm 821,00 \text{ kcal}$ , sendo  $45,00 \pm 8,00\%$  proveniente de carboidratos,  $20,60 \pm 4,80\%$  de proteínas e  $34,30 \pm 5,50\%$  de lipídeos. O consumo médio diário de açúcar de adição pelas participantes foi de  $81,00 \pm 59,00 \text{ g}$  (tabela 1), ou seja,  $324,00 \pm 236,00 \text{ kcal}$ , o equivalente a  $16,11 \pm 11,74\%$  do Valor Energético Total (VET).

Conforme mostrado na tabela 2, foram identificados cinco padrões alimentares, sendo nomeados de acordo com os maiores valores absolutos dos escores fatoriais: tradicional, fontes proteicas de origem animal, *fast food*, frutas e legumes e verduras. O padrão tradicional foi composto por pães e cereais, feijões e outros alimentos fontes de proteína vegetal e leite e seus derivados e explicou por 12,62% da variância de consumo da amostra (tabela 2). O segundo padrão foi composto por pães e cereais, tubérculos e raízes, carnes, peixes e ovos, alimentos salgados industrializados e bebidas em geral e explicou por 12,20% da variância de consumo da amostra (tabela 2). O padrão *fast food* foi constituído por massas, cafeteria, doces e bebidas em geral e explicou por 12,08% da variância de consumo da amostra (tabela 2). O quarto padrão caracterizado por frutas e legumes e o quinto por verduras e legumes e explicaram, respectivamente, por 9,27% e por 8,48% da variância de consumo da amostra (tabela 2).

As variáveis genéticas e as ambientais, de acordo com os padrões alimentares estão descritas na tabela 3. Não foram notadas diferenças de padrões alimentares quando agrupadas por genótipos dos polimorfismos analisados: -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3* ( $p > 0,05$ ). Também não foram observadas diferenças de padrões de acordo com as variáveis ambientais: grau de obesidade, subnotificação, renda e escolaridade ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

O consumo energético médio apresentado neste estudo, em torno de 2000 kcal, foi maior do que a disponibilidade média de 1611 kcal/pessoa/dia observada

nos domicílios brasileiros (21), enquanto o consumo de açúcar de adição correspondeu a 16% da energia diária. A Organização Mundial da Saúde (OMS) determina que o açúcar de adição não seja consumido além de 10%. Nesse caso, o consumo das mulheres avaliadas ultrapassou mais de 60% o estipulado pela OMS, mas ficou um pouco abaixo do consumo dos brasileiros, estimado em 16,7% (22). Não só no Brasil esse consumo tem se elevado, foi evidenciado que entre 1962 e 2000 houve aumento de consumo mundial de açúcar de adição de 74 gramas diárias, por conta, em parte, de modificação do padrão de vida consequente da urbanização (23).

Foram identificados cinco padrões alimentares, sendo um tradicional, composto por alimentos do grupo dos cereais, do grupo dos feijões e do grupo dos leites e derivados, um denominado fontes proteicas de origem animal, constituído por alimentos do grupo de cereais e pães, tubérculos e raízes, do grupo das carnes, peixes e ovos, do grupo dos alimentos salgados industrializados e do grupo de bebidas em geral. Um terceiro padrão alimentar denominado *fast food* composto por massas, cafeteria e bebidas em geral, o quarto padrão denominado frutas e legumes e o quinto chamado de hortaliças. Dessa forma, os padrões com consumo predominante de alimentos ricos em fibras, vitaminas e minerais se apresentam em menor representatividade na amostra, enquanto que o padrão alimentar mais vigente é tradicional, apesar de ser observado redução do consumo da dupla alimentar arroz-feijão no país (24). Já no segundo padrão alimentar mais representativo nas participantes se encontra o consumo de alimentos salgados industrializados.

Os padrões alimentados que encontrados neste estudo são semelhantes aos encontrados por Levy et al.(22), que verificaram 35,21%, 12,34%, 5,77%, 5,44%, da participação relativa do grupo cereais e derivados, carnes, leite e derivados e feijões e outras leguminosas, respectivamente, na disponibilidade domiciliar total de energia por situação do domicílio com os dados da POF (Pesquisa de Orçamentos Familiares) de 2008-2009. Os pesquisadores ainda notaram baixa participação relativa na disponibilidade total de energia do grupo das frutas e sucos naturais e de verduras e legumes (2,04% e 0,80%, respectivamente).

É observado que populações com os hábitos ocidentais apresentam consumo principalmente de alimentos processados, que contêm alta densidade energética, além de serem ricos em gordura e carboidrato (25).

Levando em consideração a POF de 2002-2003, os dados da POF de 2008-2009 mostraram aumento na disponibilidade relativa de alimentos ultraprocessados e redução de alimentos minimamente processados (21).

Não foram notadas associações entre os padrões alimentados das mulheres estudados com polimorfismos -866G/A e A55V do gene da *UCP2* e -55C/T do gene da *UCP3* e com fatores ambientais, como grau de obesidade, renda, escolaridade e subnotificação.

É notado na literatura um desacordo da relação e da influência genética com padrões alimentos. De acordo com Rankinen e Bouchard (26), os fatores hereditários contam com cerca de um terço da variância se o indivíduo vai consumir um alimento, numa porção e em frequência específicas. Estudo com 117 pares de gêmeos, sendo 66 monozigotos e 51 dizigotos, que foram criados separadamente, mostrou que características dietéticas auto relatadas apresentam hereditariedade de cerca de um terço da variação fenotípica (27). Entretanto, outros estudos com gêmeos mostraram nenhuma ou fraca associação genética com o consumo ou o comportamento alimentar (28,29). Os resultados de pesquisa com 276 pares de gêmeos suecos, sendo 98 monozigóticos e 176 dizigóticos, suportam a hipótese que preferências por alimentos ricos em gordura podem ser adquiridas independente dos fatores genéticos inerentes (30).

Apesar de no presente estudo os padrões alimentares não terem sido associados com variáveis genéticas ou ambientais, segundo Rankinen e Bouchard (26) o impacto dos fatores genéticos no consumo energético, de nutrientes e na ingestão de líquidos parece depender do sexo do indivíduo, sendo notado que em mulheres a influência do ambiente parece ser mais forte.

As limitações em estudos com genes envolvidos no processo de desenvolvimento de doenças, como os genes deste trabalho, é o número limitado da amostra, falta de grupo controle adequado, estratificação da população que ocorre pelas misturas genéticas entre os participantes, além da diversidade dos processos moleculares que podem induzir e manter as doenças, às interações ambientais (31). Kaput (31) recomenda que os estudos envolvendo humanos devem apresentar desenho para minimizar a variação genotípica entre os indivíduos e, para tanto, requer um tamanho amostral grande e consumo alimentar controlado ou monitorado. Dessa forma, fazem-se necessários mais estudos envolvendo candidatos à cirurgia bariátrica, que apresentam, geralmente, elevado grau de obesidade e comorbidades,

entretanto com maior número de participantes para elevar o poder estatístico, minimizar as diferenças genotípicas dessa população.

### **Agradecimentos**

À Fundação para o Desenvolvimento da Unesp - Fundunesp, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - Fapesp (processo 12/03924-6) pelo auxílio financeiro à pesquisa e a Clínica Bariátrica de Piracicaba pelo apoio logístico.

Não há conflito de interesse a ser divulgado.

Tabela 1. Características gerais, antropométricas e nutricionais de candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

| <b>Informações gerais</b>             | <b>1° Quartil</b> | <b>Mediana</b> | <b>3° Quartil</b> | <b>Média</b> | <b>DP<sup>3</sup></b> |
|---------------------------------------|-------------------|----------------|-------------------|--------------|-----------------------|
| Idade (anos)                          | 29                | 340            | 39                | 34           | 6,4                   |
| Peso (kg)                             | 108               | 117            | 128,7             | 119,7        | 16,1                  |
| Altura (metros)                       | 1,58              | 1,62           | 1,66              | 1,6          | 0,06                  |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup> | 41,6              | 45             | 48,7              | 45,9         | 6,2                   |
| IE <sub>rel</sub> (kcal) <sup>2</sup> | 1425              | 1867           | 2363              | 2011         | 821                   |
| Carboidratos (g/dia)                  | 157               | 207            | 272,5             | 229          | 104                   |
| Carboidratos (%VET)                   | 41                | 45             | 50                | 45           | 8                     |
| Proteínas (g/dia)                     | 72                | 91             | 120               | 101          | 43                    |
| Proteínas (%VET)                      | 17,3              | 20,4           | 23,5              | 20,6         | 4,8                   |
| Lipídeos (g/dia)                      | 53                | 71             | 93                | 77           | 36                    |
| Lipídeos (%VET)                       | 30                | 34             | 38                | 34,3         | 5,5                   |
| Açúcar adicional (g/dia)              | 37                | 66             | 114               | 81           | 59                    |

<sup>1</sup> Índice de Massa Corporal; <sup>2</sup> Ingestão Energética relatada; <sup>3</sup> Desvio padrão

Tabela 2. Matriz fatorial dos escores que determinam os padrões alimentares de candidatas a cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

| Subgrupos Alimentares                                 | Padrões Alimentares (cargas fatoriais) |                                   |                  |                  |            |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------|------------------|------------------|------------|
|                                                       | 1º Fator                               | 2º Fator                          | 3º Fator         | 4º Fator         | 5º Fator   |
|                                                       | Tradicional                            | Fontes proteicas de origem animal | <i>Fast Food</i> | Frutas e legumes | Hortaliças |
| Pães e Cereais                                        | 0,653                                  | 0,400                             | -0,143           | -0,116           | -0,048     |
| Tubérculos e Raízes                                   | -0,123                                 | 0,582                             | -0,003           | 0,362            | -0,172     |
| Massas                                                | -0,023                                 | -0,140                            | 0,594            | -0,316           | 0,037      |
| Frutas                                                | 0,030                                  | -0,106                            | -0,020           | 0,764            | -0,064     |
| Verduras                                              | -0,046                                 | -0,025                            | -0,051           | -0,055           | 0,857      |
| Legumes                                               | 0,257                                  | 0,046                             | -0,059           | 0,482            | 0,420      |
| Feijões e outros alimentos fontes de proteína vegetal | 0,696                                  | 0,078                             | -0,043           | 0,063            | 0,117      |
| Carnes, peixes e ovos                                 | 0,108                                  | 0,641                             | 0,162            | -0,069           | 0,339      |
| Leite e derivados                                     | 0,681                                  | -0,087                            | 0,254            | 0,110            | -0,062     |
| Cafeteria                                             | -0,132                                 | 0,088                             | 0,608            | 0,313            | -0,072     |
| Doces em geral                                        | 0,339                                  | 0,018                             | 0,627            | -0,017           | -0,087     |
| Alimentos salgados industrializados                   | 0,192                                  | 0,666                             | -0,001           | -0,134           | -0,080     |
| Bebidas em geral                                      | -0,025                                 | 0,426                             | 0,578            | -0,071           | 0,053      |
| <b>Autovalores</b>                                    | 1,641                                  | 1,586                             | 1,570            | 1,205            | 1,102      |
| <b>Variância (%)</b>                                  | 12,62                                  | 12,20                             | 12,08            | 9,27             | 8,48       |

Tabela 3. Associação de variáveis genéticas e ambientais com padrões alimentares de candidatas à cirurgia bariátrica, Piracicaba-SP e região, 2011.

|            | Variáveis                | Padrões alimentares |                                   |           |                  |            |                                   |
|------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|-----------|------------------|------------|-----------------------------------|
|            | -866G/A                  | Tradicional         | Fontes proteicas de origem animal | Fast food | Frutas e legumes | Hortaliças |                                   |
| Genéticas  |                          | n                   | n                                 | n         | n                | n          | $\chi^2$<br>=2.9518<br>$p=0.9373$ |
|            | AA                       | 24                  | 21                                | 25        | 19               | 22         |                                   |
|            | GA                       | 47                  | 41                                | 49        | 47               | 50         |                                   |
|            | GG                       | 63                  | 68                                | 63        | 51               | 63         | $\chi^2$<br>=3.8253<br>$p=0.8725$ |
|            | A55V                     |                     |                                   |           |                  |            |                                   |
|            | CC                       | 19                  | 19                                | 16        | 15               | 19         |                                   |
|            | CT                       | 71                  | 65                                | 67        | 54               | 60         | $\chi^2$<br>=4.3915<br>$p=0.8202$ |
|            | TT                       | 44                  | 46                                | 55        | 48               | 56         |                                   |
|            | -55C/T                   |                     |                                   |           |                  |            |                                   |
|            | CC                       | 28                  | 26                                | 35        | 31               | 26         | $\chi^2$<br>=7.0280<br>$p=0.5336$ |
|            | CT                       | 52                  | 46                                | 47        | 42               | 47         |                                   |
|            | TT                       | 54                  | 58                                | 56        | 44               | 62         |                                   |
| Ambientais | Obesidade                |                     |                                   |           |                  |            | $\chi^2$<br>=2.7516<br>$p=0.6002$ |
|            | Grau II                  | 21                  | 15                                | 23        | 21               | 18         |                                   |
|            | Grau III                 | 77                  | 82                                | 88        | 73               | 92         |                                   |
|            | Superobesidade           | 36                  | 33                                | 27        | 23               | 25         | $\chi^2$<br>=0.6057<br>$p=0.9624$ |
|            | Subnotificação           |                     |                                   |           |                  |            |                                   |
|            | Sim                      | 75                  | 67                                | 82        | 66               | 82         |                                   |
|            | Não                      | 59                  | 63                                | 56        | 51               | 53         | $\chi^2$<br>=1.5580<br>$p=0.8163$ |
|            | Renda                    |                     |                                   |           |                  |            |                                   |
|            | ≤ R\$ 1.500,00 (não)     | 49                  | 45                                | 50        | 46               | 49         |                                   |
|            | ≥ R\$ 1.500,00 (sim)     | 85                  | 85                                | 88        | 71               | 86         |                                   |
|            | Escolaridade             |                     |                                   |           |                  |            |                                   |
|            | 1° grau completo (não)   | 98                  | 86                                | 97        | 82               | 95         |                                   |
|            | 2° grau e superior (sim) | 36                  | 44                                | 41        | 35               | 40         |                                   |

## REFERÊNCIAS

1. Damcott CM, Feingold E, Moffett SP, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. *Metabolism* 2004; 53 (4): 458-464.
2. Stover PJ, Caudill MA. Genetic and epigenetic contributions to human nutrition and health: managing genome-diet interactions. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:1480-1487.
3. Faith MS, Rhea AS, Corley RP, Hewitt JK. Genetic and shared environmental influences on children's 24-h food and beverage intake: sex differences at age 7 y. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 903-11.
4. Sørensen TI, Boutin P, Taylor MA, Larsen LH, Verdicch C, Petersen L, et al. Genetic polymorphisms and weight loss in obesity: a randomised trial of hypo-energetic high- versus low-fat diets. *PLoS Clin Trials* 2006; 1: e12.
5. Marti A, Martinez-Gonzales MA, Martinez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proceedings of the Nutrition Society* (2008), 67, 1–8.
6. Kimm SY, Glynn NW, Aston CE, Damcott CM, Poehlman ET, Daniels SR, Ferrell RE. Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr.* 2002; 75(4): 714 – 9.
7. Surwit RS, Wang S, Petro AE, Sanchis D, Raimbault S, Ricquier D, Collins S. Diet-induced changes in uncoupling proteins in obesity-prone and obesity-resistant strains of mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95(7):4061-65.
8. Xiao H, Massaro D, Massaro GD, Clerch LB. Expression of lung uncoupling protein-2 mRNA is modulated developmentally and by caloric intake. *Exp Biol Med* 2004; 229 (6):479-85.
9. Samec S, Seydoux J, Dulloo AG. Post-Starvation Gene Expression of Skeletal Muscle Uncoupling Protein 2 and Uncoupling Protein 3 in Response to Dietary Fat Levels and Fatty Acid Composition: A Link With Insulin Resistance. *Diabetes* 1999; 48: 436-441.
10. Ukkola SY, Tremblay A, Sun G, Chagnon YC, Bouchard C. Genetic variation at the uncoupling protein 1, 2 and 3 loci and the response to long-term overfeeding. *Eur J Clin Nutr.* 2001; 55(11): 1008 – 15.
11. Sichieri R. Dietary Patterns and Their Associations with Obesity in the Brazilian City of Rio de Janeiro. *Obesity Research* 2002; 10(1): 42-8.

12. Sichieri R, Castro JFG, Moura AS. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população brasileira urbana. *Cad. Saúde Públ* 2003; 19(supl 1):S47-S53.
13. Puglia CA. Indicações para o tratamento operatório da obesidade mórbida. *Rev Assoc Med Bras*. 2004; 50(2): 118-118
14. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: a laboratory manual*. 2<sup>nd</sup> ed. N.Y. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989.
15. Institute of Medicine (IOM). Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes (DRIs): Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrates, Fiber, Fat, Protein and Amino Acids (Macronutrients). Washington, D.C. National Academy Press, p. 697-736, 2005.
16. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamentos familiares, 2008-2009 (POF): Tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro, Brazil, 2011.
17. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 210 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
18. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA et al. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr* 1991; 45: 569-581.
19. Black AE. Critical evaluation of energy intake using the Goldberg cut-off for energy intake: basal metabolic rate. A practical guide to its calculation, use and limitations. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 1119-1130.
20. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Análise multivariada de dados*, 6<sup>rd</sup> edn. Artmed Editora SA, Porto Alegre, RS, Brazil, 2009.

21. Levy RB, Claro RM, Mondini L, Sichieri R, Monteiro CA. Distribuição regional e socioeconômica da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil em 2008-2009. *Rev Saúde Públ* 2011; 46(1). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102011005000088>>.
22. Levy RB, Claro RM, Mondini L, Monteiro CA. Disponibilidade de “açúcar de adição” no Brasil: distribuição, fontes alimentares e tendência temporal. *Rev Bras Epidemiol* 2012; 15(1): 3-12.
23. Popkin BM, Nielsen SJ. The sweetening of the world's diet. *Obes Res* 2003; 11: 1325-32.
24. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Brasileiro come menos arroz com feijão e mais comida industrializada em casa. 2010. Disponível em:< <http://saladeimprensa.ibge.gov.br/noticias?view=noticia&id=1&busca=1&idnoticia=1788>>.
25. Coutinho W. Etiologia da obesidade. Assoc Bras Est Obes Sindr Metab. Disponível em:< <http://www.abeso.org.br/pdf/Etiologia%20e%20Fisiopatologia%20-%20Walmir%20Coutinho.pdf>>. Acesso em : 21/05/2013.
26. Rankinen T, Bouchard C. Genetics of food intake and eating behavior phenotypes in humans. *Annu Rev Nutr* 2006; 26: 413-34.
27. Hur YM, Bouchard TJ, Eckert E. Genetic and environmental influences on self-reported diet: a reared apart twin study. *Physiol Behav* 1998; 64: 629-36.
28. Heitman BL, Harris JR, Lissner L, Pedersen NL. Genetics effects in weight change and food intake in Swedish adult twins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 597-602.
29. Heller RF, O'Connell DL, Roberts DC, Allen JR, Knapp JC, et al. Lifestyle factors in monozygotic and dizygotic twins. *Genet Epidemiol* 1988; 5: 311-21.
30. Rissanen A, Hakala P, Lissner L, Mattlar CE, Koskenvuo M, Ronnema T. Acquired preference especially for dietary fat and obesity: a study of weight-discordant monozygotic twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 973-77.
31. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition* 2004; 20 (1): 26-31.



## Apêndice 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

**Título da Pesquisa: “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”**

Eu \_\_\_\_\_,  
 RG \_\_\_\_\_, Estado Civil \_\_\_\_\_, Idade \_\_\_\_\_ anos, Residente na  
 \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_,  
 Complemento \_\_\_\_\_, Bairro \_\_\_\_\_, Cidade \_\_\_\_\_, Telefone (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_.

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar os resultados da cirurgia bariátrica de mulheres desde a fila de espera para a cirurgia até a manutenção do peso corporal, levando em conta: 1) a herança genética; 2) o consumo de alimentos; 3) os gastos de caloria em repouso e em atividade física; 4) o colesterol e as gorduras do sangue; 5) as defesas contra as substâncias agressoras do ambiente; 6) os hormônios ligados à obesidade; 7) a saúde dos ossos e; 8) as reservas de ferro no sangue.
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para esclarecer os resultados da cirurgia sobre o estado nutricional, doenças associadas e qualidade de vida de indivíduos após a cirurgia bariátrica.
3. Para a realização dessa pesquisa, autorizo a consulta de todos os meus dados registrados na Clínica Bariátrica e no Hospital das Clínicas de Botucatu, autorizo ainda a retirada de uma amostra da gordura da parede abdominal durante a cirurgia, bem como me disponibilizo a responder questionários sobre meus hábitos de vida e de consumo de alimentos, os quais terão duração de cerca de 40 minutos, e ainda me comprometo a realizar:
  - testes do gasto de caloria em repouso e em atividade física, por meio de um equipamento que mede o gasto calórico diário. Este exame tem a duração de cerca de 1 hora;
  - avaliação da composição corporal, em gordura e outros componentes, por meio da verificação do peso, altura, dobra de gordura e circunferências. Esta avaliação tem a duração média de 20 minutos;
  - medida da pressão arterial;
  - coleta de sangue.
4. A minha participação como voluntário deverá ter a duração de dois anos com entrevista para avaliação nutricional (aplicação dos questionários sobre hábitos de vida e de consumo de alimentos e realização da avaliação da composição corporal), coleta de sangue para exames e o teste de gasto calórico, os quais serão realizados antes da cirurgia, 1 (um), 3 (três), 6 (seis), 12

(doze) e 24 (vinte e quatro) meses após a cirurgia, em datas previamente agendadas pela clínica ou pelo hospital, de forma a coincidir com o meu acompanhamento de rotina.

5. A coleta dos dados não será desconfortável, sendo que terei a liberdade de responder ou não qualquer pergunta e me recusar à realização dos exames.
6. O sangue que será coletado para este estudo será congelado para a realização de futuras pesquisas, cujos projetos serão apresentados a um Comitê de Ética em Pesquisa quando forem ocorrer. Serei avisado(a) do desenvolvimento das mesmas devendo, se desejar, assinar um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
7. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado sobre os resultados dessa pesquisa.
8. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização dessa pesquisa, sem nenhum prejuízo ou penalização, isto é, sem interrupção do meu tratamento.
9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica pelo telefone Maria Rita Marques de Oliveira, (14) 3811-6232 Ramal 219, ou Clínica Bariátrica, (19) 3421-9100.
10. Para notificação de qualquer situação, relacionada com a ética, que não puder ser resolvida pelos pesquisadores deverei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo telefone (0XX14) 3811-6143.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar, como voluntária(o), do estudo “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”

Piracicaba/Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do Voluntário

---

Assinatura do Pesquisador

**Apêndice 2. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DO ENTREVISTADO**

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Profissão/Atividade: \_\_\_\_\_

Cor de pele: ( ) negra ( ) branca ( ) parda

**Qual é o seu estado civil?** ( ) solteira ( ) casada  
( ) união estável ( ) divorciada  
( ) separada judicialmente ( ) viúva

**Você tem filhos?** ( ) sim ( ) não Quantos? \_\_\_\_\_

**Qual o seu grau de escolaridade?** ( ) 1º grau ( ) Completo ( ) Incompleto  
( ) 2º grau ( ) Completo ( ) Incompleto  
( ) 3º grau ( ) Completo ( ) Incompleto  
( ) Pós Grad. ( ) Completo ( ) Incompleto

**Quais as doenças/condições clínicas que você apresenta?**

|                                   |                                        |
|-----------------------------------|----------------------------------------|
| ( ) hipotireoidismo               | ( ) insuficiência renal ou hepática;   |
| ( ) uso de corticosteróides;      | ( ) reposição hormonal                 |
| ( ) uso de anticoncepcional       | ( ) doença grave do aparelho locomotor |
| ( ) hipertensão artéria sistêmica | ( ) doença cardiovascular              |

- ( ) dislipidemia ( ) diabetes mellitus tipo 2
- ( ) apnéia do sono ( ) osteoartrite
- ( ) infertilidade ( ) câncer

**Toma algum medicamento ou suplemento?** ( ) Sim ( ) Não

| Data de início e Nome | Dose | Horário |
|-----------------------|------|---------|
|                       |      |         |
|                       |      |         |
|                       |      |         |
|                       |      |         |

**Você fuma atualmente?** ( ) Sim. Quantos/dia? \_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

( ) Não

( ) Já fumou, mas parou há \_\_\_\_\_.

**Você faz uso de bebida alcoólica?** ( ) não ( ) sim

O que você bebe? (Tipo): \_\_\_\_\_

Quando você bebe, qual a quantidade consumida? \_\_\_\_\_

Qual a frequência que você consome bebidas alcoólicas?

( ) todos os dias ( ) 3 a 5/semana ( ) 1 a 2/semana

( ) Nunca ( ) esporadicamente

**Como é o seu ciclo menstrual ?**

( ) regular ( ) irregular ( ) menstruação ausente (amenorréia).

**Com quantos anos você teve a primeira menstruação?** \_\_\_\_\_

**Quanto as suas evacuações, qual a frequência?**

(     ) Diária  
semana

(     ) Dias alternados

(     ) 3 vezes na  
semana

(     ) 1 vez na semana

(     ) mais de uma semana

### Como é a consistência das suas fezes?

(    ) Líquida                      (    ) Pastosa                      (    ) Ressecada

**Você faz uso de laxante?**      (    ) Sim      (    ) Não

Qual é o laxante que você usa? \_\_\_\_\_

Qual a sua ingestão de água por dia?

**Atualmente, você tem buscado a perda peso?**      ( ) sim      ( ) não

**Quantas tentativas frustradas de perda de peso você teve nos seguintes métodos?**

( ) Nunca tentou

( ) Somente dieta

( ) Dieta + atividade física

( ) Dieta + medicamento

( ) Dieta + atividade física + medicamento

( ) Somente medicamento

( ) Somente atividade física

( ) Fiz inúmeras tentativas com vários métodos. Não me lembro.

OBS: Colocar o número de tentativas frustradas (1, 2, 3...) em cada alternativa.

**Em relação a sua alimentação, você acha que se alimenta corretamente?**

(     ) sim  
(     ) não

**Se você acha que NÃO se alimenta corretamente a que você atribui esse fato?**

(     ) Não me alimento corretamente, porque não sei como deveria me alimentar.

(     ) Não me alimento corretamente, sei como deveria me alimentar, porém não o faço.

**Histórico de peso:**

Qual foi o seu menor peso? \_\_\_\_\_ Qual era a sua idade? \_\_\_\_\_

Qual foi o seu maior peso? \_\_\_\_\_ Qual era a sua idade? \_\_\_\_\_

Quantos anos você tinha quando se iniciou a obesidade? \_\_\_\_\_

Há quanto tempo você está mantendo o seu peso atual? \_\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

DATA: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

| PESO ATUAL: | ESTATURA: | IMC:                    | CLASSIFICAÇÃO: ( )                                                                       |
|-------------|-----------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| _____ Kg    | _____ m   | _____ Kg/m <sup>2</sup> | 1 – Pré-obeso<br>2 – Obesidade grau I<br>3 – Obesidade grau II<br>4 – Obesidade grau III |

Segundo OMS, 2000.

| PESO ATUAL: | PESO IDEAL: | % DE EXCESSO DE PESO |
|-------------|-------------|----------------------|
| _____ Kg    | _____ Kg    | _____ %              |

Segundo Metropolitan height and weight tables, 1983.

**CONSUMO ALIMENTAR - RECORDATÓRIO 24 HORAS**

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Dia da semana ref. ao consumo: \_\_\_\_\_

| HORA/LOCAL | ALIMENTO OU PREPARAÇÃO | QUANTIDADES |
|------------|------------------------|-------------|
|            |                        |             |
|            |                        |             |
|            |                        |             |
|            |                        |             |
|            |                        |             |
|            |                        |             |

Consumo de óleo mensal (latas): \_\_\_\_\_ Tipo: \_\_\_\_\_

Consumo de sal mensal (Kg): \_\_\_\_\_ Consumo de açúcar (Kg): \_\_\_\_\_ Tipo do açúcar: \_\_\_\_\_

Nº de pessoas que realizam as refeições no domicílio: \_\_\_\_\_