

A INTERAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS Pro12Ala E C161T DO GENE PPAR γ E SUA RELAÇÃO COM OBESIDADE E DIABETES EM UMA POPULAÇÃO DE SÃO PAULO, BRASIL

Giovanna Cantini Tolezano (IC) e Ana Paula Pimentel Costa (Orientadora)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A obesidade, considerada como a principal desordem nutricional atual, com o tempo, pode vir associada a outras comorbidades, especialmente a diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), uma vez que o excesso de gordura pode levar à resistência à insulina e gerar um aumento do nível de glicose no sangue. Acredita-se que, além de hábitos alimentares e sedentarismo, fatores genéticos também tenham um importante papel na incidência dessas desordens metabólicas. Os polimorfismos do gene PPAR γ têm relevante atuação na regulação do metabolismo de lipídios e glicose, juntamente com a diferenciação de adipócitos, cujo aumento de número e tamanho são as características primárias da obesidade. Sendo assim, este trabalho objetivou estudar os polimorfismos Pro12Ala e C161T do gene PPAR γ , tendo como base sua detecção e frequência em amostras de DNA de sujeitos saudáveis da população presente na Universidade Presbiteriana Mackenzie. Para tanto, foram feitas análises das taxas séricas de glicose, colesterol total, HDL, VLDL e LDL, além da medição de altura e peso, para estipular o IMC, e de circunferência abdominal. Também foi feita extração de DNA para determinação dos genótipos. Não foram encontradas relações estatisticamente significantes entre os dados bioquímicos e antropométricos e os genótipos de ambos os polimorfismos deste gene, nem quando buscadas associações entre o Pro12Ala e o C161T. Ressalta-se a necessidade de mais trabalhos envolvendo o PPAR γ na população brasileira e como eles podem estar relacionados a transtornos metabólicos, sendo desejável um grande número de indivíduos participantes da pesquisa, a fim de garantir resultados mais precisos.

Palavras-chave: PPAR γ . Obesidade. Diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Obesity, considered the main current nutritional disorder, may be associated with other comorbidities, especially type 2 diabetes mellitus (T2DM), since excess of fat can lead to insulin resistance and high level of blood glucose. It is believed that, in addition to eating habits and sedentary lifestyle, genetic factors also play an important role in the incidence of these metabolic disorders. The polymorphisms of the PPAR γ gene have a relevant role in the regulation of lipid and glucose metabolism, along with the differentiation of adipocytes,

whose increase in number and size are the primary characteristics of obesity. Thus, this work aimed to study the Pro12Ala and C161T polymorphisms of the PPAR γ gene, based on their detection and frequency in DNA samples of healthy subjects from the population present at the Mackenzie Presbyterian University. For that, analyzes of the serum levels of glucose, total cholesterol, HDL, VLDL and LDL, besides the measurement of height and weight, to establish BMI, and abdominal circumference were performed. DNA extraction was also performed to determine the genotypes. No statistically significant relationships were found among the biochemical and anthropometric data and the genotypes of both polymorphisms of this gene nor when associations between Pro12Ala and C161T were sought. The need for more work involving PPAR γ in the Brazilian population and how they may be related to metabolic disorders is emphasized, and a large number of individuals participating in the research are desirable in order to guarantee more accurate results.

Keywords: PPAR γ . Obesity. Type 2 diabetes.

1. INTRODUÇÃO

Considerada um problema global, em países desenvolvidos, como Estados Unidos, em que se tornou uma preocupação de saúde pública, a obesidade é considerada como a principal desordem nutricional atual (FRANCISCHI et al., 2000; WANG et al., 2008). O mesmo acontece em países em desenvolvimento, que vêm assistindo a um aumento na taxa de obesidade devido à ascensão econômica e urbanização de parte da população mais pobre, o que contribui para uma dieta mais industrializada (POPKIN; ADAIR e NG, 2012).

Estima-se que, mundialmente, de 1980 a 2013, a prevalência de adultos e crianças obesas e em sobrepeso tenha aumentado 27,5% e 47,1% respectivamente, com 2,1 bilhões de indivíduos sendo assim classificados (NG et al., 2014). As prováveis causas para esta condição são as tendências nutricionais ocidentalizadas, ricas em gorduras, açúcares e alimentos refinados, associadas à diminuição de atividades físicas pela população em nível mundial (FRANCISCHI et al., 2000).

Com o tempo, a obesidade pode vir associada a outras doenças crônicas, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), intimamente conectada à obesidade (JUNG, 1997), uma vez que o excesso de gordura abdominal pode gerar um aumento do nível de glicose no sangue e levar à resistência à insulina e, segundo a International Diabetes Federation (2017), o DMT2 pode ser caracterizado pela resistência à insulina e relativa deficiência da produção desta.

Segundo Hossain, Kawae e Nahas (2007), aproximadamente 90% dos casos de diabetes tipo 2 podem ser atribuídos ao excesso de peso, além de se estimar que 5,4% da população adulta mundial tenha DMT2 (DONG et al., 2015). Com o agrave da qualidade de vida, em países em desenvolvimento, como os da América Latina, a incidência de DMT2 prevalece em faixas etárias mais jovens e, juntamente com a obesidade, apresentam a cada ano um aumento vertiginoso no número de casos de pessoas com ambas as doenças (SARTORELLI; FRANCO, 2003).

Acredita-se que além de hábitos alimentares e sedentarismo, fatores genéticos também tenham um importante papel na incidência destas desordens metabólicas (DONGXIA et al., 2008). Os polimorfismos do gene do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissomo γ (PPAR γ) vêm sendo estudados devido a sua relevante atuação na regulação do metabolismo de lipídios e glicose, juntamente com a diferenciação de adipócitos, cujo aumento de número e tamanho são as características primárias da obesidade (JENINGA; GURNELL e KALKHOVEN, 2009; QUEIROZ et al., 2009).

Um destes polimorfismos é o Pro12Ala, em que há uma substituição da Prolina pela Alanina no exon B do gene. Outro polimorfismo é o C161T, em que há uma substituição

sinônima de uma base Citosina por uma Timina no exon 6 do PPAR γ (DONGXIA et al., 2008). No entanto, os resultados acerca da influência destes polimorfismos em condições como obesidade e resistência à insulina são controversos, embora seja notável sua associação com o desenvolvimento de transtornos metabólicos na população em nível mundial (BUZZETTI et al., 2004; DONG et al., 2015).

No Brasil, no entanto, apesar de cerca de 52% da população estar acima do peso e considerando que o acúmulo de gordura abdominal pode aumentar em dez vezes a ocorrência de diabetes tipo 2 (MARIATH et al., 2007), poucos trabalhos que tentassem relacionar estes distúrbios metabólicos com os polimorfismos de PPAR γ foram realizados.

Dentro deste contexto, o objetivo deste trabalho foi estudar os polimorfismos Pro12Ala e C161T encontrados no gene PPAR γ , tendo como base sua detecção e frequência em amostras de DNA de sujeitos saudáveis da população presente na Universidade Presbiteriana Mackenzie, em São Paulo, Brasil. Foi investigada nesta população a possível relação entre estes polimorfismos com a obesidade e o risco de diabetes tipo 2 por meio da análise de fatores bioquímicos e antropométricos relacionados a ambas as doenças.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Os Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissomo são um subgrupo gênico de fatores de transcrição dependentes de ligante pertencentes a uma superfamília de receptores nucleares. Até o momento, três proteínas codificadas por diferentes genes deste subgrupo foram identificadas, PPAR α , PPAR δ , também chamado de PPAR β , e PPAR γ (BERGER; MOLLER, 2002).

Descrito pela primeira vez em 1990, os PPARs atualmente são alvo de uma série de fármacos sintéticos utilizados no tratamento de diabetes e dislipidemias, uma vez que o papel principal destas proteínas é regular o metabolismo da glicose, de ácidos graxos e de lipoproteínas, além de agir no balanço energético, proliferação e diferenciação celular e processo inflamatório, atuando por meio da ligação a Elementos Responsivos a Proliferadores de Peroxissomo (PPREs) localizados em regiões promotoras de outros genes (TAVARES; HIRATA e HIRATA, 2007; DONG, 2015).

No caso do PPAR γ , seu gene, com aproximadamente 100kb, se encontra no cromossomo 3p25.2, e a proteína traduzida, devido a um processo de *splicing* alternativo, gera quatro isoformas: γ 1, expressa no coração, músculo, cólon, rins, pâncreas e baço; γ 2, a mais estudada, expressa principalmente no tecido adiposo, com 30 aminoácidos a mais do que o PPAR γ 1; γ 3, expressa em macrófagos, intestino grosso e tecido adiposo branco; e γ 4,

expressa em células endoteliais e cujo RNAm já foi identificado também em adipócitos (DONGXIA et al., 2008; TYAGI et al., 2011, ROOKI et al., 2013).

Tanto o PPAR γ 1 quanto o PPAR γ 2 são capazes de induzir a adipogênese e estão envolvidos no processo de gliconeogênese e captação, armazenamento, síntese e quebra de lipídios. Mais ainda, também regulam genes envolvidos na homeostase energética das células e medeiam mecanismos de sensibilidade à insulina, como por exemplo, por meio da expressão de adiponectina, hormônio que aumenta em resposta à ativação do PPAR γ (BERGER; MOLLER, 2002; JENINGA; GURNELL e KALKHOVEN, 2009; TYAGI et al., 2011).

Somando-se a isso, diversos polimorfismos do gene da proteína PPAR γ já foram descritos, com indicações de participação em processos de estabelecimento de síndrome metabólica e DMT2 (DONG et al., 2015). Um dos mais comuns é o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) Pro12Ala (rs1801282), em que há a troca de uma base citosina (CCA – alelo ancestral) por uma guanina (GCA – alelo mutado) no exon B, resultando na substituição do aminoácido Prolina pelo Alanina (NCBI, 2017a). Comparando-se diferentes estudos, as frequências deste SNP em populações asiáticas, europeias e afro-americanas foram similares, sendo o genótipo Pro12Pro mais frequente do que o Pro12Ala, e com raros indivíduos sendo classificados como Ala12Ala (ROOKI et al., 2013).

Outro SNP frequente do PPAR γ é o C161T, também conhecido como C1431T ou His477His (rs3856806), localizado no exon 6, em que há uma substituição sinônima de uma citosina (CAC – alelo ancestral) por uma timina (CAT – alelo mutado), resultando na incorporação na proteína do mesmo aminoácido, Histidina (ROOKI et al., 2013; NCBI, 2017b). Assim como o genótipo Ala12Ala, o T/T costuma ser raro em todas as populações em que foi estudado e, em geral, como visto em diferentes trabalhos envolvendo indivíduos asiáticos, europeus e australianos, a frequência do C/C é maior do que a do C/T (ROOKI et al., 2013).

Tanto o polimorfismo Pro12Ala quanto o C161T têm se mostrado relevantemente associados à DMT2, resistência à insulina, obesidade e outros transtornos metabólicos, o que o fazem alvo de diversas pesquisas que buscam elucidar seu papel nos mecanismos patogênicos destas desordens (ROOKI et al., 2013).

Em um trabalho realizado com 792 pessoas de uma população chinesa de etnia Han, foi constatado que aqueles com genótipo Pro12Ala eram mais sensíveis à insulina e tinham um IMC maior, bem como aqueles que possuíam pelo menos um alelo T do polimorfismo C161T, sugerindo-se inclusive uma associação entre estes SNPs (DONGXIA et al., 2008).

Na Tunísia, Youssef et al. (2014) encontraram resultados similares em um estudo que envolveu 552 participantes quanto ao alelo Ala, sendo ele mais frequente em pacientes sem síndrome metabólica e, dentre aqueles com síndrome metabólica, o Ala se fazia mais presente em quem possuía melhor sensibilidade à insulina. No entanto, ao contrário do que foi descrito por Dongxia et al. (2008), os autores encontraram resultados que sugerem que o alelo T é mais frequente em pacientes com síndrome metabólica nesta população estudada, e que o genótipo C/C que estava conectado à maior sensibilidade à insulina.

Já em uma pesquisa com 821 indivíduos do norte da Índia, Prakash et al. (2012) encontraram o alelo Ala associado à obesidade e à resistência à insulina, enquanto o alelo T, em pessoas obesas, se mostrou relacionado a algum componente de resistência à insulina, seja % de gordura corporal, seja concentração de insulina.

Embora Evans et al. (2001) tenham visto que duas vezes mais pessoas com DMT2 tinham o genótipo Ala12Ala do que aqueles sem diabetes em um estudo na Alemanha com 410 pacientes, não foi um resultado estatisticamente significativo, além de não terem havido associações diretas do C161T com a doença. Entretanto, os autores sugerem que um haplótipo de Ala12Ala com C161C e mais uma terceira mutação poderiam se mostrar mais fortemente associados a DMT2, embora sugiram precaução ao trabalhar esta hipótese, já que seus resultados estão relacionados à amostra populacional estudada.

Trabalhando apenas com o Pro12Ala, Carlos et al. (2013) não constataram nenhuma associação deste polimorfismo com obesidade em um estudo com 194 mulheres portuguesas, diferente de Mattevi; Zembrzuski e Hutz (2007) que, em uma pesquisa com 355 indivíduos brasileiros, viram uma relação entre a presença do alelo Ala com alto IMC apenas em mulheres.

Já Vergotine et al. (2014), com 787 participantes da África do Sul, descreveram uma associação do alelo Pro com resistência à insulina e DMT2, bem como uma possível interação do alelo Ala com o Arg de outro polimorfismo (Gly972Arg de IRS1) em um quadro de maior sensibilidade à insulina. Buzzetti et al. (2004) também constataram, com 1215 indivíduos oriundos da Itália, uma maior sensibilidade à insulina com o alelo Ala.

Por fim, em uma meta-análise envolvendo 56 artigos – sendo dois aqui já mencionados – e totalizando 39.647 participantes de diferentes nacionalidades, Mansoori et al. (2015) concluíram que o alelo Ala está associado, em ambos os gêneros, a um maior IMC dentre aqueles caucasianos com obesidade, não sendo observada esta relação em asiáticos e populações miscigenadas. Estes resultados reforçam a multifatorialidade da obesidade e da DMT2 e a necessidade de se estudar mais o gene PPAR γ e seus polimorfismos, bem como suas interações.

3. METODOLOGIA

3.1. Casuística

Buscando cumprir os objetivos propostos, foram colhidas amostras de sangue de 29 indivíduos no Laboratório Escola de Análises Clínicas e Toxicológicas (LEACT) da Universidade Presbiteriana Mackenzie (São Paulo, SP), parte integrante do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), sendo 22 mulheres e 7 homens, com idades variando de 17 a 60 anos. No entanto, devido à impossibilidade de utilização das amostras de alguns desses sujeitos por falta de outros dados necessários à pesquisa, apenas 19 participantes foram utilizados de fato no trabalho. Para complementar então as análises, foram selecionados aleatoriamente os dados de outros 11 pacientes de um projeto anterior, sendo 7 mulheres e 4 homens, com idades variando de 18 a 48 anos, totalizando 30 participantes saudáveis. Ressalta-se que as pesquisadoras já possuíam o termo de consentimento livre e esclarecido destes indivíduos extras, e que para este trabalho nenhum material biológico deles foi utilizado, apenas dados teóricos previamente obtidos.

De cada participante, que estavam com 12 horas de jejum, foram colhidos 5mL de sangue periférico por punção venosa, tendo ele sido utilizado para a extração de DNA e para determinação bioquímica de glicemia, colesterol total, HDL e triglicérides, além de terem sido determinados o LDL e VLDL de cada indivíduo, bem como a altura e peso para estabelecimento do Índice de Massa Corporal – IMC e circunferência abdominal.

Fizeram parte da pesquisa professores, funcionários e alunos da Universidade Presbiteriana Mackenzie, tendo todos os sujeitos assinado o termo de consentimento livre e esclarecido após serem informados sobre os objetivos da pesquisa e seus procedimentos, juntamente com prováveis benefícios, eventuais desconfortos e possibilidade de desistência sem qualquer dano. Para garantir o anonimato, cada amostra recebeu um número e o nome dos pacientes não foi utilizado em nenhuma etapa do projeto. Salienta-se que esta pesquisa só teve seu início após aprovação da Plataforma Brasil, cuja aprovação se deu sob o parecer número 1.566.118.

3.2. Determinações bioquímicas

As concentrações séricas de colesterol total, HDL, triglicérides e glicose foram determinadas por métodos enzimático-colorimétricos (Invitro e Labtest), enquanto que as de LDL e VLDL foram determinadas por cálculos matemáticos (triglicérides/5 para VLDL e fórmula de Friedewald: $LDL = \text{colesterol total} - HDL - VLDL$ para o LDL). Os valores de referência se encontram no quadro 1.

Quadro 1. Valores de referência e método utilizado para determinação da glicose, triglicérides, colesterol total, HDL, VLDL e LDL.

EXAME	VALORES DE REFERÊNCIA
GLICOSE Método enzimático-colorimétrico	Desejável: 60 a 99 mg/dL Pré-diabético: 100 a 125 mg/dL Aumentada: ≥ 126 mg/dL
TRIGLICÉRIDES Método enzimático-colorimétrico	2 a 19 anos Desejável: < 100 mg/dL Limítrofe: 100 a 129 mg/dL Elevado: ≥ 130 mg/dL ≥ 20 anos Desejável: < 150 mg/dL Limítrofe: 150 a 199 mg/dL Elevado: ≥ 200 mg/dL
COLESTEROL TOTAL Método enzimático-colorimétrico	2 a 19 anos Desejável: < 150 mg/dL Limítrofe: 150 a 169 mg/dL Elevado: ≥ 170 mg/dL ≥ 20 anos Desejável: < 200 mg/dL Limítrofe: 200 a 239 mg/dL Elevado: ≥ 240 mg/dL
COLESTEROL – HDL Método enzimático-colorimétrico	Homens Desejável: ≥ 40 mg/dL Abaixo do desejável: < 40 mg/dL Mulheres Desejável: ≥ 50 mg/dL Abaixo do desejável: < 50 mg/dL
COLESTEROL – VLDL Cálculo matemático (TG/5)	< 9 anos Desejável: < 20 mg/dL Acima do desejável: ≥ 20 mg/dL 10 a 19 anos Desejável: < 26 mg/dL Acima do desejável: ≥ 26 mg/dL ≥ 20 anos Desejável: < 30 mg/dL Acima do desejável: ≥ 30 mg/dL
COLESTEROL – LDL Cálculo matemático (equação de Friedewald: LDL = CT – HDL – VLDL)	Ótimo: < 100 mg/dL Desejável: 100 a 129 mg/dL Limítrofe: 130 a 159 mg/dL Alto: 160 a 189 mg/dL Muito alto: > 190 mg/dL

3.3. Variáveis antropométricas

3.3.1. Peso e altura

As medidas de peso (em kilograma) e altura (em metros) foram obtidas em balança digital (capacidade de 150 kg, precisão de 10 g) e em estadiômetro portátil, respectivamente, com o mínimo de roupa possível e sem sapatos. O IMC foi obtido

dividindo-se o peso (Kg) pela altura (m) ao quadrado, utilizando-se a classificação do estado nutricional preconizada pela Organização Mundial da Saúde, e que se encontra no quadro 2.

Quadro 2. Classificação de estado nutricional quanto ao IMC.

IMC (Kg/m ²)	CLASSIFICAÇÃO
Abaixo de 18,5	Abaixo do peso
Entre 18,6 e 24,9	Peso ideal
Entre 25 e 29,9	Sobrepeso
Entre 30 e 34,9	Obesidade grau I
Entre 35 e 39,9	Obesidade grau II (severa)
A partir de 40	Obesidade grau III (mórbida)

3.3.2. Circunferência abdominal

A circunferência foi obtida utilizando-se uma fita métrica inelástica, tendo como ponto de referência o plano horizontal na altura da cicatriz umbilical, com o indivíduo em pé, abdômen relaxado, os braços ao longo do corpo e pés unidos. Para classificação da obesidade central foram considerados os pontos de corte para risco de complicações metabólicas (quadro 3).

Quadro 3. Classificação de obesidade central quanto ao risco de complicações metabólicas de acordo com a circunferência abdominal.

GÊNERO	CLASSIFICAÇÃO
HOMENS	Desejável: < 94 cm Acima do desejável: ≥ 94 cm Muito acima do desejável: ≥ 102 cm
MULHERES	Desejável: < 80 cm Acima do desejável: ≥ 80 cm Muito acima do desejável: ≥ 88 cm

3.4. Análises genéticas

3.4.1. Extração de DNA

Foi utilizado o kit Wizard® Genomic DNA Purification (Promega) de acordo com o protocolo fornecido para a extração do material genético a partir de 300µL de sangue total. Todos os DNAs foram quantificados pelo Quantus™ Fluorometer (Promega) e submetidos à eletroforese em gel de agarose 0,8% (10µL de DNA + 4µL de Gel Loading Buffer (LGC Biotecnologia)), e depois visualizados por meio de coloração com SYBR Safe DNA gel stain (Invitrogen) em transiluminador UV.

3.4.2. Análise do polimorfismo Pro12Ala

Foi realizada a amplificação por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) do segmento do gene que engloba o polimorfismo Pro12Ala, com os iniciadores a jusante P1 (5'-GTGTATCAGTGAAGGA ATCGCTTTCTTG-3'), específico para o alelo C (Pro), P2 (5'-TTGTGATATGTTTGCAGACAAGGTATCAGTGAAGGAATCGCTTTGTGC-3'), que se liga ao alelo G (Ala), e com o iniciador comum a montante P3 (5'-TTTCTGTGTTTATTCCCATCTCTCCC-3').

Cada reação de PCR foi realizada em um volume final de 25µL contendo 5µL de DNA genômico; 1µL dos iniciadores P1 e P3 a 10pmol cada; 1µL do iniciador P2 a 5 pmol; 1µL de DNTPs a 200mmol/L; 3µL de MgCl₂ a 25mM; 5µL do tampão da enzima a 5mM; 0,2µL de GoTaq® DNA Polymerase (Promega) e 7,8µL de água Milli-Q para completar o volume final. As condições da PCR foram desnaturação inicial de 94°C por 3 minutos, seguido de 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 45 segundos, anelamento a 62°C por 45 segundos e extensão de 72°C por 45 minutos, com a extensão final de 3 minutos a 72°C.

Os produtos da PCR foram submetidos e separados por eletroforese em gel de agarose 2% (18µL de DNA + 7µL de Gel Loading Buffer (LGC Biotecnologia)), acompanhados com 50bp DNA Ladder (BioLabs), e visualizados por meio de coloração com SYBR Safe DNA gel stain (Invitrogen) em transiluminador UV. Um produto de 230bp identificava o alelo Pro, e um produto de 250bp identificava o alelo Ala.

3.4.3. Análise do polimorfismo C161T

Foi realizada a amplificação do segmento do gene que engloba o polimorfismo C161T por meio da PCR com os iniciadores P1 (5'-CAAGACAACCTGCTACAAGC-3') a jusante e P2 (5'-TTCTTGATAGATCTCCTGCAG-3') a montante.

A reação da PCR foi realizada em um volume final de 25 µl contendo 5µL de DNA genômico; 1µL dos iniciadores P1 e P2 a 10pmol cada; 1,5µL de DNTPs a 200mmol/L; 3µL de MgCl₂ a 25mM; 5µL do tampão da enzima a 5mM; 0,25µL de GoTaq® DNA Polymerase (Promega) e 8,25µL de água Milli-Q para completar o volume final. A desnaturação inicial foi de 94°C por 3 minutos, seguido de 32 ciclos de desnaturação a 94°C por 45 segundos, anelamento a 57,7°C por 45 segundos e extensão de 72°C por 60 segundos, com a extensão final de 5 minutos a 72°C.

Os produtos da PCR foram submetidos à digestão enzimática a 37°C por 30 minutos, em uma reação contendo 10µL de DNA; 2µL do tampão da enzima; 1µL da enzima *Eco72I* e 17µL de água Milli-Q para completar o volume final de 30 µL. Os produtos de restrição foram analisados por eletroforese em gel de agarose 1,5% (18µL de DNA + 7µL de Gel Loading Buffer (LGC Biotecnologia)) juntamente com 50bp DNA Ladder (BioLabs), e visualizados por

meio de coloração com SYBR Safe DNA gel stain (Invitrogen) em transiluminador UV. O homocigoto CC produzia dois fragmentos, um de 120bp e outro de 80bp; o heterocigoto CT produzia três fragmentos, de 200, 120 e 80bp, e para o homocigoto TT só foi observado um fragmento de 200bp.

3.5. Análise dos resultados

Foi feito tratamento estatístico e análise dos dados genotípicos juntamente com as medidas antropométricas de cada participante e dados bioquímicos utilizando o programa Past3 (University of Oslo, Noruega). O teste Shapiro-Wilk foi empregado para avaliar a normalidade das amostras, e o t de Student, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram utilizados para comparar as variáveis bioquímicas e antropométricas entre os grupos genotípicos (Pro/Pro e Pro/Ala; C/C e C/T+T/T) com nível de significância de 5%, expressos em média e desvio padrão. As distribuições genotípicas foram calculadas para testar se estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg e as frequências alélicas e genotípicas foram comparadas por meio do teste do Qui-quadrado com nível de significância de 5%.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

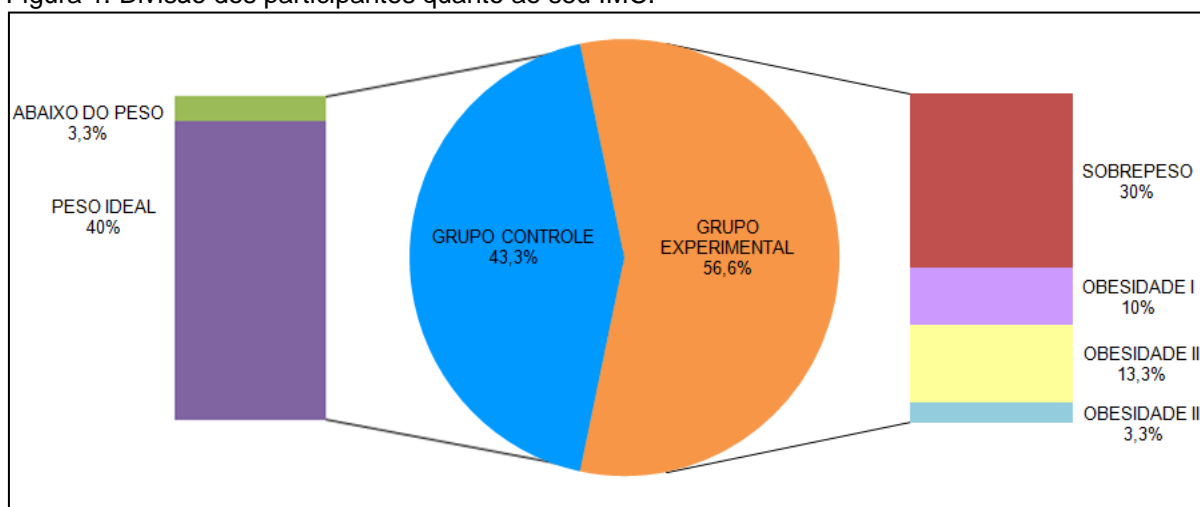
4.1. Caracterização bioquímica e antropométrica da amostra

O presente trabalho contou com a participação de 30 indivíduos que tiveram mensurados o seu peso e altura, para cálculo do IMC, e assim serem classificados de acordo com seu estado nutricional; a circunferência abdominal, para determinação de obesidade central quanto ao risco de problemas metabólicos; glicemia, para avaliar se a glicose circulante em jejum estava de acordo com os parâmetros estabelecidos em não diabéticos; e triglicérides, colesterol total, HDL, VLDL e LDL, visando determinar se os valores estavam em conformidade com o esperado, considerando que podem estar alterados em situação de obesidade e são marcadores da síndrome metabólica.

Destes participantes, 23 eram mulheres, com idades variando entre 17 e 60 anos (\bar{X} = 33,13, S= 13,65), e 7 eram homens, com idades entre 18 e 54 anos (\bar{X} =32,86, S= 12,95). Do total, 6 indivíduos tinham entre 17 e 19 anos, e 24 tinham mais de 19.

Quanto ao IMC, 1 indivíduo estava abaixo do peso (3,3%), 12 estavam em seu peso ideal (40%), 9 estavam em sobrepeso (30%), 3 estavam em obesidade grau I (10%), 4 estavam em obesidade grau II (13,3%) e 1 estava em obesidade grau III (3,3%). Quando divididos em dois grupos, “controle” (abaixo do peso e peso ideal) e “experimental” (sobrepeso e obesidade I, II e III), as frequências ficam em 13 indivíduos (43,3%) e 17 (56,6%) respectivamente, como visto na figura 1.

Figura 1. Divisão dos participantes quanto ao seu IMC.



Em relação à circunferência abdominal, de 23 mulheres (76,7% da amostra), 9 estavam com a circunferência desejável (39,1%), 5 estavam com ela acima do desejável (21,7%) e 9 estavam com ela muito acima do desejável (39,1%). Quanto aos homens, 7 indivíduos (23,3%), 3 apresentam uma circunferência abdominal desejável (42,9%), 1 estava com ela acima do desejável (14,2%) e 3 estavam muito acima do desejável (42,9%). Quando agrupados apenas em “desejável” e “fora do desejável”, 12 indivíduos pertenciam à primeira categoria (40%) e 18 pertenciam à segunda (60%).

Sobre a taxa de glicemia, 27 indivíduos (90%) estavam com ela desejável e 3 (10%) foram classificados como pré-diabéticos. Como ninguém estava com a glicemia elevada (≥ 126 mg/dL), todos foram agrupados em “desejável”. Já quanto aos triglicérides, 27 participantes estavam com o nível desejável (90%), 1 estava com ele limítrofe (3,3%) e 2 estavam com ele elevado (6,7%). Assim, 27 indivíduos foram classificados como “desejável” (90%) e 3 foram classificados em “fora do desejável” (10%).

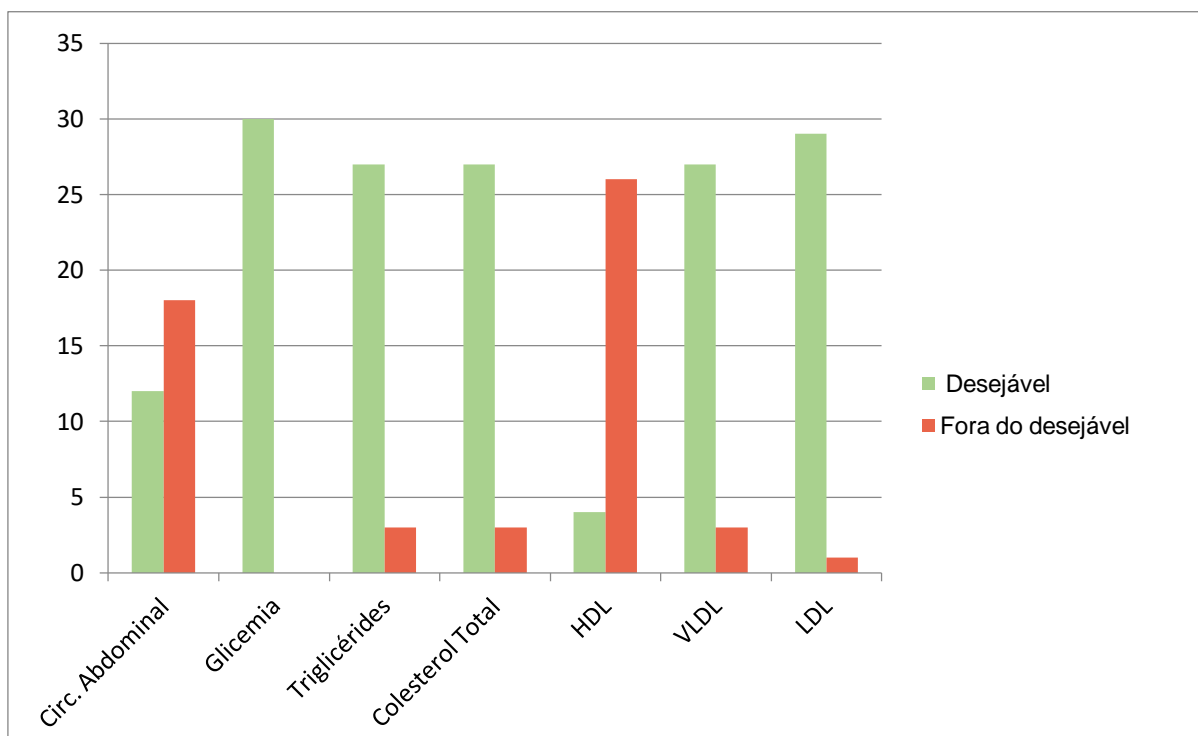
Em relação ao colesterol total, este foi encontrado desejável em 21 pessoas (70%), limítrofe em 8 (26,7%) e elevado em 1 (3,3%). Dessa forma, 27 estavam com o valor “desejável” (90%) e 3 estavam “fora do desejável” (10%).

O HDL foi tido como desejável em 4 mulheres (17,4%) e abaixo do desejável em 19 (82,6%). Todos os homens estavam com o HDL abaixo do desejável (7 indivíduos, 100%). Assim, 4 indivíduos tinham o valor considerado “desejável” (13,3%) e 26 (86,7%) estavam “fora do desejável”. Quanto ao VLDL, 27 pessoas estavam com ele “desejável” (90%) e 3 estavam com os valores acima do desejável – “fora do desejável” (10%).

Por fim, o LDL foi tido como ótimo em 12 participantes (40%), desejável em 12 (40%), limítrofe em 5 (16,7%) e muito alto em 1 (3,3%). Nenhum indivíduo tinha o LDL apenas elevado. Separando em dois grupos, 29 pessoas foram categorizadas em “desejável” (96,7%), enquanto 1 foi tida como “fora do desejável” (3,3%).

Todos estes dados estão sintetizados na figura 2. A categorização foi feita de modo que aqueles classificados como pré-diabéticos e com triglicérides, colesterol total e LDL limítrofes foram agrupados como “desejável”, uma vez que não se encontravam fora do esperado.

Figura 2. Número de participantes quanto aos dados bioquímicos e antropométricos em cada categoria, “desejável” e “fora do desejável”.



4.2. Frequências alélicas e genotípicas

Neste trabalho, foram analisados tanto o polimorfismo Pro12Ala quanto o C161T do gene PPAR γ . Quanto às frequências do Pro12Ala, dentre os 30 participantes, 22 apresentavam o genótipo Pro/Pro (73,3%) e 8 apresentavam o genótipo Pro/Ala (26,7%), não tendo nenhum indivíduo o genótipo Ala/Ala. A frequência do alelo Pro ficou em 86% (0,86) e a do Ala, em 14% (0,14), em concordância com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Esses dados corroboram com o descrito por Rooki et al. (2013), de que o homozigoto Pro/Pro costuma ser mais frequente nas populações analisadas do que o heterozigoto Pro/Ala, e sendo o genótipo Ala/Ala consideravelmente raro.

Já quanto ao polimorfismo C161T, 23 participantes apresentavam o genótipo C/C (76,7%), 6 apresentavam o C/T (20%) e 1 apresentava o T/T (3,3%). As frequências alélicas ficaram em 87% (0,87) para o C e 13% (0,13) para o T, similar ao encontrado com o Pro12Ala, e também obedecendo ao equilíbrio de Hardy-Weinberg. De acordo com Rooki et al. (2013), em variadas populações ao redor do mundo, o genótipo C/C aparece mais

frequentemente do que o C/T, e o T/T aparece de forma mais restrita, assim como foi encontrado neste trabalho.

4.3. Relação Pro12Ala com os dados bioquímicos e antropométricos

Visando avaliar se há diferença estatística dos dados bioquímicos e antropométricos entre os genótipos do polimorfismo Pro12Ala, os indivíduos foram separados em dois grupos, Pro/Pro e Pro/Ala. Os resultados obtidos se encontram na tabela 1.

Tabela 1. Média e desvio padrão dos dados bioquímicos e antropométricos de acordo com os genótipos do polimorfismo Pro12Ala, e valores de p com nível de significância de 5%.

	Pro/Pro		Pro/Ala		p
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
IMC (Kg/m ²)	26,7	5,6	27,9	9,2	0,89**
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm)	86,4	15,4	87,8	18	0,93**
GLICOSE (mg/dL)	87,9	7,7	89,9	10,2	0,60**
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)	108,5	51,6	96	34,8	0,54**
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	168	38,3	180	22,5	0,42*
HDL (mg/dL)	42	13,7	41,5	5,5	0,48**
VLDL (mg/dL)	21,3	10,4	19,1	6,9	0,66**
LDL (mg/dL)	103,4	31,2	119,4	24	0,20*

* Valores estabelecidos pelo teste t de Student

** Valores estabelecidos pelo teste Mann-Whitney

Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre os dados bioquímicos e antropométricos com os genótipos do polimorfismo Pro12Ala. Estes resultados diferem do que foi encontrado, com análises semelhantes, no trabalho de Dongxia et al. (2008), que verificaram que aqueles com genótipo Pro/Ala eram mais sensíveis à insulina e tinham um IMC maior, e também diferem do que foi descrito por Prakash et al. (2012) como sendo uma associação entre obesidade e resistência à insulina com o alelo Ala.

Um dos motivos dessa falta de associação, seja para um efeito protetor, seja para um efeito intensificador do Pro12Ala, pode ter sido devido ao baixo número de indivíduos nesta pesquisa e, além disso, uma baixa quantidade de participantes com pelo menos um alelo Ala, não tendo os grupos ficados pareados. Mais ainda, são comumente encontradas

associações variadas entre os genótipos e os dados bioquímicos e antropométricos em diferentes populações, como no caso de Carlos et al. (2013), que não constataram nenhuma relação do polimorfismo com obesidade em um estudo em Portugal, feito apenas com mulheres. Essas diferenças populacionais se tornam mais evidentes com Mattevi; Zembrzuski e Hutz (2007) que, diferentemente de Carlos et al. (2013), viram de fato uma relação entre a presença do alelo Ala com alto IMC em mulheres brasileiras.

Mansoori et al. (2015), em uma meta-análise envolvendo 56 artigos com populações distintas, concluíram que deve haver sim alguma relação do Pro12Ala com IMC e obesidade, o que mostra que os dados acerca de sua influência ainda são controversos, reforçando a necessidade de serem feitas mais pesquisas envolvendo este polimorfismo e como ele pode ser caracterizado em uma amostra brasileira, visando entender melhor seu mecanismo de ação em transtornos metabólicos como obesidade e DMT2.

4.4. Relação C161T com os dados bioquímicos e antropométricos

Com o objetivo de verificar se há diferença estatística dos dados bioquímicos e antropométricos entre os genótipos do polimorfismo C161T, os indivíduos foram separados em dois grupos, C/C e x/T, este último sendo aquele em que ficaram agrupados tanto os C/T quanto o T/T. Os resultados obtidos se encontram na tabela 2.

Tabela 2. Média e desvio padrão dos dados bioquímicos e antropométricos de acordo com os genótipos do polimorfismo C161T, e valores de p com nível de significância de 5%.

	C/C		x/T		p
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
IMC (Kg/m ²)	26,9	5,9	27,2	9,1	0,73**
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm)	88,1	16,1	87,4	16,2	1**
GLICOSE (mg/dL)	87,4	7,5	91,7	10,6	0,20**
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)	106	52,1	102,1	30,4	0,98**
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	170,3	38,7	174,3	19,1	0,79**
HDL (mg/dL)	40,5	10,7	46,3	15,7	0,40**
VLDL (mg/dL)	20,9	10,4	20,1	6,1	0,96**
LDL (mg/dL)	107,6	32,7	107,9	20	0,98*

* Valor estabelecido pelo teste t de Student

** Valores estabelecidos pelo teste Mann-Whitney

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos com os dados mensurados, similar aos resultados encontrados por Evans et al. (2001). Apesar de ser menos estudado do que o Pro12Ala e de não ter tido sua ação no organismo inteiramente elucidada, foram vistas algumas associações do C161T com obesidade e síndrome metabólica como, por exemplo, Dongxia et al. (2008), que sugeriram que o alelo T levaria a uma maior sensibilidade à insulina, mas também poderia estar relacionado à obesidade. Diferentemente deles, Youssef et al. (2014), encontraram resultados que indicam que o genótipo C/C que estaria mais conectado à sensibilidade à insulina do que a presença de um alelo T.

Neste trabalho, no entanto, não foram encontradas associações, e isso pode ter se dado devido ao baixo número de participantes na pesquisa. Além disso, como se trata de uma substituição sinônima, o fenótipo associado pode ser mais leve do que no caso do Pro12Ala, em que há a troca de aminoácido na proteína, e por isso a relação do polimorfismo C161T com transtornos metabólicos seria mais sutil (ROOKI et al., 2013; NCBI, 2017b). Há também a possibilidade da existência de um haplótipo de Ala12Ala com C161C e possivelmente uma terceira mutação, como sugerido por Evans et al. (2001), e assim contribuindo mais decisivamente para a incidência ou para um efeito protetor à obesidade e DMT2.

4.5. Relação entre Pro12Ala e C161T com os dados bioquímicos e antropométricos

Foi realizada análise estatística dos dados bioquímicos e antropométricos de acordo com a divisão dos participantes em quatro grupos: um com aqueles com genótipos Pro/Pro e C/C, que correspondem a 21 indivíduos (70%); outro com aqueles Pro/Pro e com pelo menos um alelo T, correspondendo a 1 indivíduo (3,3%); aqueles Pro/Ala e C/C, que correspondem a 2 indivíduos (6,7%); e aqueles Pro/Ala e com pelo menos um alelo T, correspondendo a 6 indivíduos (20%). Os dados se encontram na tabela 3.

Não foi encontrada nenhuma associação estatisticamente significativa entre os dados e os genótipos, embora tenha sido possível observar algumas similaridades, como o fato de que todos os homens ficaram na categoria Pro/Pro + C/C, e de que a maioria dos que eram heterozigotos para um polimorfismo também era para o outro (de 8 participantes Pro/Ala, 6 tinham também pelo menos um alelo T). Os três indivíduos com triglicérides fora do desejável, e que estavam com o valor de VLDL na mesma condição, além de um participante de dois com colesterol total também fora do desejável, ficaram no primeiro grupo.

Tabela 3. Média e desvio padrão dos dados bioquímicos e antropométricos de acordo com a combinação dos genótipos dos polimorfismos Pro12Ala e C161T, e valores de p com nível de significância de 5%.

	PRO/PRO C/C		PRO/PRO x/T		PRO/ALA C/C		PRO/ALA x/T		p
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	
IMC (Kg/m ²)	26,6	5,7	28,7	-	30,5	9,2	27	10	0,72*
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (cm)	87,8	15,8	93	-	91,5	26,2	86,5	17,5	0,96*
GLICOSE (mg/dL)	87,6	7,8	93	-	85	-	91,5	11,6	0,53*
TRIGLICÉRIDES (mg/dL)	109,4	52,7	89	-	71	38,2	104,3	32,7	0,53*
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	167	38,9	189	-	204,5	3,5	171,8	19,6	0,30*
HDL (mg/dL)	40,2	11,1	80	-	44	5,7	40,7	5,7	0,23*
VLDL (mg/dL)	21,5	10,6	17	-	14,5	7,8	20,7	6,5	0,58*
LDL (mg/dL)	103,9	31,9	92	-	146	5,7	110,5	20,6	0,14*
n	21		1		2		6		-

* Valores estabelecidos pelo teste Kruskal-Wallis

Um dos motivos para não terem sido encontradas associações significativas pode ser por causa, novamente, do baixo número de participantes na pesquisa, tendo sido este um dos maiores limitantes do trabalho. No entanto, não deve ser excluída a possibilidade de uma possível conexão entre ambos os polimorfismos e a possibilidade de um efeito protetor ou aumentado em relação aos parâmetros utilizados, assim como proposto por Evans et al. (2001), uma vez que já foram vistas associações em outras populações, como na chinesa, por Dongxia et al. (2008), na tunisiana, por Youssef et al. (2014) e na indiana, por Prakash et al. (2012), embora os resultados difiram entre eles.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo avaliar os polimorfismos Pro12Ala e C161T do gene PPAR γ , bem como a interação entre eles, e sua relação com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 em uma amostra populacional brasileira, contando com um n de 30 indivíduos, entre homens e mulheres.

Não foram encontradas associações estatisticamente significantes entre os dados analisados, e um dos fatores mais limitantes do trabalho, e que pode ter interferido nos resultados obtidos, foi o baixo número de participantes, o que ocasionou em grupos genotípicos, nos quais as análises foram divididas, muito desproporcionais. Entretanto, não se deve excluir a possibilidade de uma relação entre os fatores citados como objetivo da pesquisa, uma vez que já foram vistas associações em outras populações estudadas ao redor do mundo.

Ressalta-se aqui, portanto, a necessidade de mais trabalhos que envolvam os polimorfismos do gene PPAR γ e sua associação com os componentes da síndrome metabólica, com a necessidade de um alto número de indivíduos para que assim seja caracterizada a população estudada. Estes dados podem gerar importantes subsídios para a prevenção e diagnóstico precoce de transtornos metabólicos.

6. REFERÊNCIAS

BERGER, J.; MOLLER, D. E. The mechanisms of action of PPARs. **Annual Review of Medicine**, v. 53, p. 409-435, 2002.

BUZZETTI, R.; PETRONE, A.; RIBAUDO, M. C.; ALEMANNI, I.; ZAVARELLA, S.; MEIN, C. A.; MAIANI, F.; TIBERTI, C.; BARONI, M. G.; VECCI, E.; ARCA, M.; LEONETTI, F.; MARIO, U. The common PPAR-c2 Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. **European Journal of Human Genetics**, v. 12, n. 12, p. 1050-1054, 2004.

CARLOS, F. F.; SILVA-NUNES, J.; FLORES, O.; BRITO, M.; DORIA, G.; VEIGA, L.; BAPTISTA, P. V. Association of FTO and PPARG polymorphisms with obesity in Portuguese women. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 6, p. 241-245, 2013.

DONG, C.; ZHOU, H.; SHEN, C.; YU, L. G.; DING, Y.; ZHANG, Y. H.; GUO, Z. R. Role of peroxisome proliferator-activated receptors gene polymorphisms in type 2 diabetes and metabolic syndrome. **World Journal of Diabetes**, v. 6, n. 4, p. 654-661, 2015.

DONGXIA, L.; QI, H.; LISONG, L.; JINCHENG, G. Association of peroxisome proliferator-activated Receptor Gene Pro12Ala and C161T polymorphisms With Metabolic Syndrome. **Circulation Journal**, v. 72, p. 551-557, 2008.

EVANS, D.; DE HEER, J.; HAGEMANN, C.; WENDT, D.; WOLF, A.; BEISIEGEL, U.; MANN, W. A. Association between the P12A and c1431t polymorphisms in the peroxisome proliferator activated receptor g (PPARg) gene and type 2 diabetes. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 109, p. 151-154, 2001.

FRANCISCHI, R. P. P.; PEREIRA, L. O.; FREITAS, C. S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R., C.; VIEIRA, P.; LANCHA JÚNIOR, A. H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 13, n.1, p. 17-28, 2000.

HOSSAIN, P.; KAWAE, B.; NAHAS, M. E. Obesity and diabetes in the developing world – a growing challenge. **The New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 213-215, 2007.

International Diabetes Federation – IDF. **About diabetes**. Disponível em:
<<http://www.idf.org/about-diabetes>>. Acesso em: 12 jul. 2017.

JENINGA, E. H.; GURNELL, M.; KALKHOVEN, E. Functional implications of genetic variation in human PPAR γ . **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 8, p. 380-387, 2009.

JUNG, R. T. Obesity as a disease. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 307-321, 1997.

MANSOORI, A.; AMINI, M.; KOLAHDOOZ, F.; SEYEDREZAZADEH, E. Obesity and Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 67, p. 104-118, 2015.

MARIATH, A. B.; GRILLO, L. P.; SILVA, R. O.; SCHMITZ, P.; CAMPOS, I. C.; MEDINA, J. R. P.; KRUGER, R. M. Obesidade e fatores de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis entre usuários de unidade de alimentação e nutrição. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 4, p. 897-905, 2007.

MATTEVI, V. S.; ZEMBRZUSKI, V. M.; HUTZ, M. H. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 927-932, 2007.

NCBI. **SNP**. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1801282>. Acesso em: 11 jul. 2017a.

NCBI. **SNP**. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=3856806>. Acesso em: 11 jul. 2017b.

NG, M.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C.; MULLANY, E. C.; BIRYUKOV, S.; ABBAFATI, C.; ABERA, S. F.; ABRAHAM, J. P.; ABU-RMEILEH, N. M. E.; ACHOKI, T.; ALBUHAIRAN, F. S.; ALEMU, Z. A.; ALFONSO, R.; ALI, M. K.; ALI, R.; GUZMAN, N. A.; AMMAR, W.; ANWARI, P.; BANERJEE, A.; BARQUERA, S.; BASU, S.; BENNETT, D. A.; BHUTTA, Z.; BLORE, J.; CABRAL, N.; NONATO, I. C.; CHANG, J.-C.; CHOWDHURY, R.; COURVILLE, K. J.; CRIQUI, M. H.; CUNDIFF, D. K.; DABHADKAR, K. C.; DANDONA, L.; DAVIS, A.; DAYAMA, A.; DHARMARATNE, S. D.; DING, E. L.; DURRANI, A. M.; ESTEGHAMATI, A.; FARZADFAR, F.; FAY, D. F. J.; FEIGIN, V. L.; FLAXMAN, A.; FOROUZANFAR, M. H.; GOTO, A.; GREEN, M. A.; GUPTA, R.; HAFEZINEJAD, N.; HANKEY, G. J.; HAREWOOD, H. C.; HAVMOELLER, R.; HAY, S.; HERNANDEZ, L.; HUSSEINI, A.; IDRISOV, B. T.; IKEDA, N.; ISLAMI, F.; JAHANGIR, E.; JASSAL, S. K.; JEE, S. H.; JEFFREYS, M.; JONAS, J. B.; KABAGAMBE, E. K.; KHALIFA, S. E. A. H.; KENGNE, A. P.; KHADER, Y. S.; KHANG, Y.-H.; KIM, D.; KIMOKOTI, R. W.; KINGE, J. M.; KOKUBO, Y.; KOSEN, S.; KWAN, G.; LAI, T.; LEINSALU, M.; LI, Y.; LIANG, X.; LIU, S.; LOGROSCINO, G.; LOTUFO, P. A.; LU, Y.; MA, J.; MAINOO, N. K.; MENSAH, G. A.; MERRIMAN, T. R.; MOKDAD, A. H.; MOSCHANDREAS, J.; NAGHAVI, M.; NAHEED, A.; NAND, D.; NARAYAN, K. M. V.; NELSON, E. L.; NEUHOUSER, M. L.; NISAR, M. I.; OHKUBO, T.; OTI, S. O.; PEDROZA, A.; PRABHAKARAN, D.; ROY, N.; SAMPSON, U.; SEO, H.; SEPANLOU, S. G.; SHIBUYA, K.; SHIRI, R.; SHIUE, I.; SINGH, G. M.; SINGH, J. A.; SKIRBEKK, V.; STAPELBERG, N. J. C.; STURUA, L.; SYKES, B. L.; TOBIAS, M.; TRAN, B. X.; TRASANDE, L.; TOYOSHIMA, H.; VIJVER, S. V.; VASANKARI, T. J.; VEERMAN, J. L.; VELASQUEZ-MELENDEZ, G.; VLASSOV, V. V.; VOLLSET, S. E.; VOS, T.; WANG, C.; WANG, X. R.; WEIDERPASS, E.; WERDECKER, A.; WRIGHT, J. L.; YANG, Y. C.; YATSUYA, H.; YOON, J.; YOON, S.-J.; ZHAO, Y.; ZHOU, M.; ZHU, S.; LOPEZ, A. D.; MURRAY, C. J. L.; GAKIDOU, E. Global, regional, and national prevalence of overweight

and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

POPKIN, B. M.; ADAIR, L. S.; NG, S. W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. **Nutrition reviews**, v. 70, n. 1, p. 3-21, 2012.

PRAKASH, J.; SRIVASTAVA, N.; AWASTHI, S.; AGARWAL, C.; NATU, S.; RAJPAL, N.; MITTAL, B. Association of PPAR- γ gene polymorphisms with obesity and obesity-associated phenotypes in North Indian population. **American Journal of Human Biology**, v. 24, n. 4, p. 454-459, 2012.

QUEIROZ, J. C. F.; ALONSO-VALE, M. I. C.; CURI, R.; LIMA, F. B. Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 582-594, 2009.

ROOKI, H.; HAERIAN, M. S.; AZIMZADEH, P.; EBRAHIMI, M.; MIRHAFEZ, R.; FERNS, G.; GHAYOUR-MOBARHAN, M.; ZALI, M. R. Distribution and genotype frequency of the C1431T and pro12ala polymorphisms of the peroxisome proliferator activator receptor gamma gene in an Iranian population. **Indian Journal of Human Genetics**, v. 19, n. 4, p. 423-429, 2013.

SARTORELLI, D. S.; FRANCO, L. J. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, p. s29-s36, 2003.

TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007.

TYAGI, S.; GUPTA, P.; SAINI, A. S.; KAUSHAL, C.; SHARMA, S. The peroxisome proliferator-activated receptor: a family of nuclear receptors role in various diseases. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 2, n. 4, p. 236-240, 2011.

VERGOTINE, Z.; YAKO, Y. Y.; KENGNE, A. P.; ERASMUS, R. T.; MATSHA, T. E. Proliferator-activated receptor gamma Pro12Ala interacts with the insulin receptor substrate 1 Gly972Arg and increase the risk of insulin resistance and diabetes in the mixed ancestry population from South Africa. **BMC Genetics**, v. 15, n. 10, p. 1-8, 2014.

WANG, Y.; BEYDOUN, M. A.; LIANG, L.; CABALLERO, B.; KUMANYIKA, S. K. Will all americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. **Obesity**, v. 16, n. 10, p. 2323-2330, 2008.

YOUSSEF, S. M.; MOHAMED, N.; AFEF, S.; KHALDOUN, B. H.; FADOUA, N.; MOHAMED, N.; NACEUR, S. M. Combined effects of the C161T and Pro12Ala PPAR γ 2 gene variants with insulin resistance on metabolic syndrome: a case-control study of a Central Tunisian population. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 52, p. 487-492, 2014.

Contatos: giovannactolezano@gmail.com e appcosta@mackenzie.br