

INVESTIGAÇÃO DE POLIMORFISMOS DO GENE PPARY² E SUA ASSOCIAÇÃO À PARÂMETROS DA SÍNDROME METABÓLICA EM UMA POPULAÇÃO DE JOVENS UNIVERSITÁRIOS

Mayara Martins Pereira de Araujo (IC) e Ana Paula Pimentel Costa (Orientador)

Apoio: PIBIC CNPq

RESUMO

A síndrome metabólica (SM), entendida como um conjunto complexo de fatores de risco cardiovascular, que estão relacionados à disposição central de gordura e à resistência à insulina que por sua vez está fortemente associada a um agrupamento de fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares (Saboya et al, 2016). Sua prevalência vem sendo estudada em adultos, onde estima-se que no mundo aproximadamente 20% a 25% da população adulta apresenta a síndrome metabólica (TANNER et al, 2012). Esta síndrome vem se tornando também um grave problema de saúde em crianças e adolescentes e a prevalência da obesidade e consequentemente da síndrome metabólica parece estar aumentando nesta população e vem sendo caracterizada como uma verdadeira epidemia mundial (Poyrazoglu et al, 2014, Friend et al, 2013). Para manifestar a síndrome é preciso ter susceptibilidade metabólica. Esta última por sua vez pode ser conferida por exemplo, por fatores genéticos, atividade física, composição da dieta (O'SULLIVAN et al., 2010). De acordo com Dongxia et al (2008) ainda não foi possível identificar o gene responsável pela susceptibilidade a síndrome metabólica, porém alguns genes foram eleitos candidatos para estudos. Um forte candidato de predisposição à síndrome metabólica é o PPAR γ (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama) (CECIL et al., 2006). Esta pesquisa tem por objetivo associar o gene PPAR gama 2 de jovens universitários com parâmetros de risco de Síndrome metabólica.

Palavras-chave: PPARgama 2, síndrome metabólica, universitários

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS), understood as a complex set of cardiovascular risk factors, which are related to central fat disposition and insulin resistance, which in turn is strongly associated with a group of risk factors for the development of cardiovascular diseases (Saboya et al, 2016). Its prevalence has been studied in adults, where it is estimated that approximately 20% to 25% of the adult population worldwide has the metabolic syndrome (TANNER et al, 2012). This syndrome has also become a serious health problem in children and adolescents and the prevalence of obesity and consequently the metabolic syndrome seems to be increasing in this population and has been characterized as a true worldwide epidemic (Poyrazoglu et al, 2014, Friend et al, 2013). In order to manifest the syndrome, it is necessary to have metabolic susceptibility. The latter can in turn be checked, for example, by genetic factors, physical activity, diet composition (O'SULLIVAN et al., 2010). According to Dongxia et al (2008) it has not yet been possible to identify the gene responsible for the susceptibility to metabolic syndrome, however some genes have been chosen as candidates for studies. A strong candidate for predisposition to the metabolic syndrome is PPAR γ (Gamma Peroxisome Activated Receptor) (CECIL et al., 2006). This research aims to associate the PPAR γ 2 gene of young university students with altered biochemical and anthropometric parameters with their chance of developing the metabolic syndrome.

Keywords: PPAR γ 2, Metabolic Syndrome, university students

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome metabólica é caracterizada pela associação de alterações metabólicas interconectadas que aumentam o risco de doenças cardiovasculares e de diabetes mellitus (DM2) (GRUNDY, 2008). As características clínicas e bioquímicas da síndrome metabólica como as anormalidades do metabolismo da glicose, dos lipídeos e a hipertensão arterial em conjunto com a resistência a insulina, também estão incluídos a dislipidemia aterogênica, onde temos os triglicerídeos aumentados, uma diminuição da lipoproteína de alta densidade (HDL), aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL), entre outros. (BRUCE; BYRNE, 2009)

Essa doença tem aumentado em prevalência no mundo todo, mas este resultado pode variar nos diferentes estudos desenvolvidos em razão das diferenças na composição das populações estudadas (sexo, idade, raça e etnia). (CORNIER et al, 2008). Alguns estudos realizados em populações de países latino-americanos observou uma prevalência geral de 24,9 com um intervalo variável entre 18,8 e 43,3% e no Brasil uma análise sistemática estabeleceu uma prevalência que é em torno de 29,6% da população. (ALBERTI et al, 2005)

O PPAR gama é um gene conhecido por induzir a adipogênese pela interação com outros fatores de transcrição sendo também responsável por controlar a expressão de enzimas chave do metabolismo de lipídeos, assim como a sua relação com a regulação da glicose e sua sensibilidade à insulina. O polimorfismo Pro12Ala do gene PPAR Gama 2 pode ser relacionado com diferentes componentes da síndrome metabólica e com a resistência a insulina (DEEB et al, 1998; CECIL et al., 2006).

Neste contexto é interessante investigar a presença das variantes genéticas encontradas no gene PPAR gama, tendo como base a detecção e análise da frequência do polimorfismo em amostras de DNA de uma amostra brasileira (notadamente composta por diferentes grupos étnicos) e de faixa etária jovem (18-25 anos), e verificar a hipótese de sua associação com parâmetros de risco de Síndrome metabólica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A partir de uma maior compreensão das bases genéticas das doenças complexas e das interações entre os genes e o ambiente, se torna cada vez mais possível prever a susceptibilidade a doenças e fazer intervenções positivas nos indivíduos susceptíveis antes que danos irreparáveis ocorram em tecidos e órgãos (DUFF, 2006)

A Síndrome metabólica (SM), entendida como um conjunto complexo de fatores de risco cardiovascular, que estão relacionados à disposição central de gordura e à resistência à insulina que por sua vez, está fortemente associada a um agrupamento de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Saboya et al, 2016). Sua prevalência vem sendo amplamente estudada em adultos e é estimado que no mundo aproximadamente 20% a 25% da população adulta apresenta essa síndrome (TANNER et al, 2012). No Brasil não há dados nacionais, mas, há inquéritos epidemiológicos isolados que apontam para frequências similares às observadas mundialmente (PIMENTA et al, 2011)

Essa síndrome é altamente prevalente na população adulta e está se tornando cada vez mais comum esse grave problema em crianças e adolescentes. Com a prevalência da obesidade e conseqüentemente da síndrome metabólica que parece estar aumentando nesta população e ela vem sendo caracterizada como uma epidemia mundial (POYRAZOGLU et al, 2014, FRIEND et al, 2013). Este fato causa uma grande preocupação, pois ele se trata de um processo gradativo, que tem início geralmente com um ganho excessivo de peso e acúmulo de gordura, principalmente na região abdominal, isso engloba também um grupo grande de alterações do metabolismo que podem causar danos irreparáveis aos órgãos e tecidos (GUYTON e HALL, 2006).

As alterações metabólicas que são decorrentes da SM, como por exemplo a dislipidemia, a hipertensão e a intolerância a glicose que são considerados fatores de risco para o diabetes mellitus tipo 2 e para doenças cardiovasculares, que até alguns anos atrás eram observadas apenas em adultos, hoje em dia podem ser encontradas em uma população mais jovem (Zimmet et al, 2007, Poyrazoglu et al, 2014, Friend et al, 2013)

Algumas das principais causas para o desenvolvimento da síndrome metabólica são, o sobrepeso ou a obesidade. O excesso de tecido adiposo libera excesso de ácidos graxos e uma variedade de adipocinas que aparentemente provocam fatores de risco metabólicos que antecedem ao diabetes e as doenças cardiovasculares (DENG e SCHERER, 2010). Para que a síndrome se manifeste é preciso também que a pessoa apresente uma susceptibilidade metabólica. Esta última por sua vez pode ser conferida por exemplo, por fatores genéticos, atividade física, composição da dieta (O'SULLIVAN et al., 2010). Segundo a *International Diabetes Federation*, o papel dos fatores citados pode depender do grupo étnico envolvido e também as diferenças entre sexo e idade.

Segundo Dongxia et al (2008) ainda não foi possível identificar o gene responsável pela susceptibilidade à síndrome metabólica, porém, alguns genes foram escolhidos como candidatos para estudos. Um forte candidato de predisposição à síndrome metabólica é o PPAR gama (Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama) (CECIL et al., 2006). Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma são fatores de transcrição pertencentes à família de receptores nucleares que regulam a homeostase da glicose e a sensibilidade à insulina, metabolismo de lipídeos e inflamação (SPIELGMAN, 1998; GERVOIS et al., 2000; OLEFSKY, 2000; LATRUFFE et al., 1997; HAMADA et al., 2007). Os polimorfismos do gene do Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR Gama) são cada vez mais estudados, pois esses estudos mostram que algumas variantes desse gene podem estar relacionadas com o aumento do risco da Síndrome Metabólica (DONGXIA et al, 2008).

O polimorfismo Pro12Ala do gene PPAR Gama 2 pode ser relacionado com diferentes componentes da síndrome metabólica e com a resistência a insulina. Os estudos desse gene têm servido para esclarecer os mecanismos que a envolvem, principalmente por ser regulador do metabolismo de lipídeos e glicose (CHEN et al., 2010). Uma vez que é conhecido que a resistência a insulina está relacionada com distúrbios metabólicos da glicose e/ou lipídicos, muitos desses estudos investigam a hipótese da relação entre o polimorfismo do gene PPAR Gama 2 e o nível das concentrações séricas de glicose e de lipídeos (IWATA et al., 2001). Foi observado que indivíduos portadores do alelo Ala estão, de alguma forma, protegidos contra alguns dos efeitos da síndrome metabólica, apresentando melhor sensibilidade à

insulina e melhor perfil lipídico. Muitos dos estudos envolvendo o polimorfismo Pro12Ala do PPAR gama tem resultados contraditórios.

Neste contexto é interessante investigar a presença das variantes genéticas encontradas no gene PPAR Gama 2, tendo como base a detecção e análise da frequência do polimorfismo em amostras de DNA de uma amostra brasileira (notadamente composta por diferentes grupos étnicos) e de faixa etária jovem (18-25 anos), e verificar a hipótese de sua associação com parâmetros de risco de Síndrome metabólica.

3. METODOLOGIA

Foram colhidas amostras de sangue de alunos da Universidade Presbiteriana Mackenzie no Laboratório escola de Análises Clínicas e Toxicológicas (LEACT) que é mantido pelo Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Presbiteriana Mackenzie (São Paulo, SP). Foi aplicado para esses participantes um pequeno questionário sobre sua origem étnica e também todos os participantes tiveram suas medidas tomadas para o calculo do IMC.

Eles também assinaram uma autorização para o estudo bioquímico antropométrico e genético de cada estudante e em seguida tivemos o preenchimento do termo de consentimento livre e esclarecido. Após isto foram colhidas amostras de sangue periférico para a análise bioquímica e extração de DNA genômico para a genotipagem para variantes do gene em estudo.

Todas as amostras que foram coletadas e foram analisadas com o auxílio do corpo técnico do LEACT-Mack

Para determinação do perfil glicêmico e lipídico todos os pacientes estavam em jejum de 12 horas. Todas as amostras que foram coletadas e analisadas com o auxílio do corpo técnico do LEACT-Mack

3.1 Análise bioquímica

- Glicemia: As amostras de sangue foram analisadas pelo método colorimétrico de glicose oxidase em aparelho automatizado (LEACT-Mack)
- Colesterol total e frações: As determinações de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG) e da HDL-C (high density lipoprotein) foram realizadas pelo método colorimétricoenzimático. As concentrações do colesterol de LDL (low density lipoprotein) e VLDL (very low density lipoprotein) que foram destinadas segundo a fórmula de Friedewald (1972).
- Ácido úrico: as determinações de ácido úrico foram realizadas pelo método colorimétrico-enzimática Trinder e foram utilizados kits comerciais, a partir do soro dos participantes do estudo (LEACT-Mack)

3.2 Análise genética

- Extração de DNA:

Essa extração de DNA genômico foi realizada após a coleta por punção venosa de 5ml de sangue periférico colhidos com anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) através do método de extração orgânica (*salting out*)

- Análise do polimorfismo Pro12Ala do gene PPAR-gama

O polimorfismo Pro12Ala foi amplificado por reação em cadeia da polimerase (PCR), realizada usando dois diferentes primers específicos para os alelos a jusante e um iniciador a montante comum (Swarbrick et al, 2001). Os fragmentos resultantes foram separados por electroforese sobre um gel de agarose a 3% e visualizados por coloração com Syber Safe (Invitrogen). Um produto de 230 pb identifica o alelo Pro, e um produto de 250pb identifica o alelo Ala.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

Caracterização da população estudada

A Síndrome metabólica (SM) representa uma anormalidade metabólica, que se desenvolve em determinado indivíduo que depende de uma complexa interação entre uma predisposição genética e os fatores que estão ligados ao estilo de vida, como por exemplo o padrão dietético, sedentarismo e obesidade (MOURA et al, 2007)

No Brasil cerca de 8 milhões de pessoas possuem diabetes, aproximadamente 95% dessas pessoas que possuíam diabetes possuíam DM tipo 2. A síndrome metabólica em muitos países do mundo atinge cerca de 20% da população adulta em cidades e no campo, no Brasil é encontrado um quadro semelhante (PIMENTA et al., 2011). As concomitâncias de distúrbios metabólicos e hemodinâmicos como a hiperglicemia, HAS, obesidade abdominal e dislipidemia, que é definida por lipoproteína de baixa densidade (LDL) alta, triglicerídeos elevados e lipoproteína de alta densidade (HDL) baixa, compõem a síndrome metabólica (WHO, 1998)

Medidas antropométricas que são frequentemente utilizadas na avaliação de adipose corporal por causa de seu baixo custo e de sua praticidade. Como o Índice de massa corporal (IMC) que é a medida mais utilizada em estudos epidemiológicos (STEVENS et al, 1992), outras medidas também muito utilizadas são a, circunferência de cintura (CC) e a razão de cintura/quadril (RCQ), essas medidas tem se mostrado preditivas de distúrbios metabólicos, a CC é considerado o principal parâmetro diagnóstico da Síndrome metabólica segundo a International Diabetes Federation (IDF). (STEVENS et al, 1992)

Em um estudo foi observado que a população que também tinha uma predominância de pessoas do sexo feminino com idades entre 40 e 60 anos, apresentaram algumas medidas alteradas como a pressão arterial que se encontrava elevada, observou-se também que a maioria se encontrava obesa e a Síndrome Metabólica foi encontrada em cerca de 55,6% da população total de homens e mulheres. Foi observado nessa pesquisa que das mulheres a maioria apresentava de dois a três parâmetros da Síndrome Metabólica enquanto na população do sexo masculino a tendência era deles apresentarem cerca de 4 parâmetros da SM. No estudo também foi possível observar que dos componentes alterados nas mulheres os mais frequentes eram a obesidade e a pressão arterial elevada e entre os homens

os mais frequentes eram a pressão arterial elevada assim como as mulheres e a hipertrigliceridemia. (SOUZA LEÃO et al., 2010)

A International Diabetics Federation diz que os parâmetros marcadores para resistência a insulina se dão pela presença de obesidade abdominal e elas também precisam conter pelo menos duas destas alterações:

- Distúrbio no metabolismo glicêmico
- Intolerância a glicose ou DM
- Hipertensão arterial sistêmica (HAS)
- Hipertrigliceridemia
- HDL

Neste trabalho foram coletadas 29 amostras de uma população de jovens universitários do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Universidade Presbiteriana Mackenzie, estudantes do curso de farmácia, que foram atendidos pelo Laboratório de Análises Clínicas e Toxicologias (LEACT). Essas amostras foram colhidas após a aprovação do comitê de ética e após os jovens terem assinado um termo de consentimento e um outro documento contando um pouco sobre o seu histórico familiar. Dessas 29 pessoas 23 eram mulheres e 5 eram homens com idades entre 18 e 21 anos, sendo que uma das 29 amostras não tinha identificação e nem dados então ela não será contada, totalizando então 28 amostras.

Podemos observar que de 100% das amostras coletadas temos 82,14% sendo assim sua maioria do sexo feminino e apenas 17,86% do sexo masculino, isso pode ter a ver com o fato de que a farmácia é um curso que possui muito mais pessoas do sexo feminino do que do sexo masculino, o que pode ter causado essa quantidade de mulheres que foram voluntárias para o estudo.

Observando as idades e separando por sexo, as mulheres que foram voluntárias no estudo possuem idades entre 18 e 21 anos e já os homens entre 18 e 20 anos, como mostra a tabela 1. Podemos observar também que muitas pessoas tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino que possuem 18 anos, uma quantidade menor que apresenta 19 anos e poucas pessoas com idades entre 20 e 21 anos. Ou

seja nessa população que apresenta um total de 28 amostras com dados temos 53,57% (15) de pessoas com 18 anos, 21,43% (6) de pessoas com 19 anos, 21,43% (6) de pessoas com 20 anos e 3,58% (1) da população possui 21 anos.

Tabela 1: Parâmetros bioquímicos da população analisada

NUMERO	DATA DE COLETA	SIGLA	SEXO	IDADE	IMC	PA	GENÓTIPO PRO12ALA	GLICEMIA	COLESTEROL TOTAL	HDL	LDL	VLDL	TRIGLICERIDEOS
17	23/04/19	AGASS	F	19	16,99	104/70	Ala	94	121	53	56	12	60
18	23/04/19	GMTC	F	19	24	114/74	Pro	82	177	64	89	24	120
19	23/04/19	ECL	M	20			Pro						
20	23/04/19	SA	F	18			Pro						
21	23/04/19	GPV	M	18	24	153,66	Pro	78	122	36	75	11	54
22	22/05/19	MGS	F	20	25,6	105/70,5		90	179	75	90	14	70
23	22/05/19	MCSS	F	19	21,2	94/61,5	Ala	82	197	76	106	15	74
24	22/05/19	BNP	F	18	15,6	113,5/67	Ala	83	121	71	42	8	40
25	22/05/19	JMM	F	18	28,8	109/69,5	Ala	76	111	50	44	17	85
26	22/05/19	LG	F	18	25,6	107/63	Ala	85	183	66	90	19	93
27	22/05/19	JCM	F	19	23,8	131/91	Ala	83	215	93	96	26	128
28	22/05/19	NAK	F	18	16,5	100/58		79	184	92	76	16	80
29	22/05/19	TOM	F	18	23,3	116/61,5	Ala	76	145	61	78	6	31
30	22/05/19	IFA	F	20	22,02	109/78	Ala	74	167	65	78	24	120
31	22/05/19	GR	F	20	25	106/66,5	Pro	81	259	79	139	41	204
32	22/05/19	NFN	F	19	18,8	104/65,5	Pro	88	159	78	73	8	40
33	22/05/19	MCSS	F	18	23,6	111/71	Pro	86	176	73	88	15	73
34	22/05/19	MJBL	M	20	33,4	135/80	Pro	82	172	57	94	21	104
35	22/05/19	KHY	F	18	20,5	85,5/65,5	Pro	82	185	77	98	10	48
36	22/05/19	CBGM	F	18	22,15	109/73,5	Pro	86	177	67	87	23	115
37	22/05/19	JSS	F	18	22,48	131,5/83	Pro	89	131	41	81	9	45
38	22/05/19	MGS											
39	22/05/19	BRFT	M	18	18,06	93,5/43,5		87	140	56	66	18	91
40	22/05/19	CBM	F	21	20,5	108/69		81	216	68	130	18	91
45	17/06/19	APS	F	19	23,92	114,5/71,5		79	187	69	103	15	77
46	17/06/19	BBS1	F	18	23,86	108,5/66		86	150	60	78	12	61
47	17/06/19	BBS2	F	20	30,34	114,5/82		81	272	53	188	31	156
48	17/06/19	GHRN	M	18	26,8			82	131	55	66	10	51
49	17/06/19	VYTH	F	18	21,5	117,5/74		79	144	63	67	14	72

Tabela 2: Valores de referência para os parâmetros bioquímicos

GLICEMIA	COLESTEROL TOTAL	LDL	HDL	VLDL	TRIGLICERIDEOS
Inferior a 99 mg/dL	inferior a 190 mg/Li	inferior a 130 mg/dL	superior a 40 mg/dL	não há valores	menor que 150 mg/dL (em jejum)

Tabela 3: valores de referência para cálculo de IMC

IMC	Diagnóstico
menor que 18,5	baixo peso
entre 18,5 e 24,9	intervalo normal
entre 25 e 29,9	sobrepeso
entre 30 e 34,9	obesidade classe I
entre 35 e 39,9	obesidade classe II
maior que 40	obesidade classe III

De todas as 28 amostras femininas e masculinas segundo os valores de referência para as análises bioquímicas presentes na tabela 2 e IMC na tabela 3, na população presente neste estudo notou-se que as amostras de mulheres mostravam valores para glicemia superiores a 80 mg/dL, em uma amostra pudemos observar que a glicemia chegou a 94 mg/dL entre os homens os resultados obtidos variam entre 78 e 82 mg/dL, mostram que todos eles apresentam valores próximos ou a baixo da referência.

Das 28 amostras analisadas pudemos observar que apenas 5 amostras atingiram níveis normais de colesterol total baseando-se nos valores de referência (tabela 2) que apresentam valores entre 197 e 272 as outras 23 amostras apresentam valores que se encontram dentro da normalidade, baseando-se nos valores de referência. Ao observar os valores de HDL todos eles se encontram dentro da referência, no entanto, uma das amostras apresentou um valor de 41 mg/dL o que mostra que ela está bem no limite do valor de referência, sendo que o considerado normal para HDL é superior a 40 mg/dL (essa pessoa que apresentou esse valor é do gene Pro/Pro e é do sexo feminino), para os valores de LDL analisados foram observados que nas 28 amostras apenas 23 encontram-se dentro dos valores de referência, essas 23 amostras são mistas tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino e em 3 amostras foram encontrados valores de LDL que se encontram anormais se comparados com os valores de referência presentes na tabela 2, duas das amostras não apresentavam nenhum valor para LDL que possa servir de comparação com os valores de referência na tabela 2.

Nota-se que as amostras que foram retiradas de pessoas do sexo feminino possuem a maior taxa de colesterol total alto sendo de 23 amostras 21,74% apresentam colesterol total acima do normal e os outros 78,26% apresentam um colesterol total próximo ou inferior a 190 mg/dL, já os indivíduos do sexo masculino de 5 amostras coletadas um total de 100% apresentou valores de colesterol normais ou seja dentro do padrão dos valores de referência.

Os valores presentes na tabela 1 mostram que o HDL das amostras que apresentaram valores para essa medida, tanto entre público feminino quanto no público masculino em sua maioria se mantiveram dentro dos valores de referência, porém tivemos apenas 1 das amostras do sexo masculino que apresentava um valor de HDL de 36 mg/dL ou seja menos do que os valores de referência e para os valores de LDL observamos que as taxas anormais se encontram dentro da população feminina que apresenta um total de 23 amostras porém apenas 22 apresentam valores para LDL ou seja de 100% das amostras com valores para LDL 2 amostras se encontravam com valores acima do valor de referência e 1 das amostras foi encontrada com um valor no limite do valor de referência ou seja 9,09% (2) das amostras tinham um valor acima do valor de referência e 4,54% (1) das amostras tinham valores no limite dos valores de referência para LDL.

Os valores pra VLDI como não apresentam valores de referência, das 28 amostras observadas apenas 2 não apresentavam nenhum valores para VLDL, dessas 26 amostras com valores de VLDL 21 tanto femininas quanto masculinas apresentavam valores de VLDL muito próximos que variam entre 10 e 31 mg/dL, dentre elas 5 amostras apresentavam valores abaixo de 10 mg/dL ou acima de 31 mg/dL. De um total de 26 amostras mistas com valores para VLDL, 17 amostras femininas apresentavam valores próximos que variavam entre 10 e 31 mg/dL ou seja 65,38% das amostras apresentavam valores próximos, das 4 amostras masculinas que apresentaram valores para VLDL, todos esses valores estavam entre 10 e 31 mg/dL, as amostras femininas que apresentaram valores abaixo dos 10 mg/dL e acima de 31 mg/dL, 4 foram encontradas com valores abaixo de 10 mg/dL e apenas 1 foi encontrada com um valor acima de 31 mg/dL, ou seja, de um total de 5 amostras fora dos valores de referência 80% foram encontradas com valores abaixo de 10 mg/dL e 20% das amostras foram encontradas com valores acima dos valores de referência.

Dos valores observados nos triglicerídeos sendo que um total de 100% das amostras de sangue foram coletadas em jejum, das 26 amostras tanto do sexo masculino quanto do sexo feminino que apresentaram valores de triglicerídeos apenas duas apresentava valores acima dos valores de referência e dessas duas amostras as duas eram de mulheres, então com isso foi observado que de todas as amostras femininas que apresentaram dados para triglicerídeos que totalizaram 22 amostras apenas 7,69% apresentaram valores acima dos valores de referência, já na população masculina onde foram obtidos dados de apenas 4 amostras para triglicerídeos os resultados variaram de 51 a 104 mg/dL que em comparação com os valores de referência foi observado que os valores ficaram dentro dos parâmetros de referência bioquímicos para triglicerídeos.

Observando os itens da tabela 1 há também a glicemia que é um parâmetro bioquímico que pode se encontrar alterado em casos de síndrome metabólica, no caso desta população em comparação com os valores de referência de todas as 26 amostras analisadas que obtiveram resultado para glicemia nenhuma delas foi encontrada glicemia elevada. Das 22 amostras femininas que obtiveram resultados para glicemia apenas 1 delas tinha um valor que se aproximava do valor de referência para glicemia elevada que é de 99 mg/dL e essa amostra apresentou 94 mg/dL ou seja de 100% das amostras femininas que obtiveram resultados para glicemia apenas

4,54% dessas amostras apresentou um valor próximo ao valor de referência. Dentre as amostras masculinas que obtiveram valores para glicemia, podemos dizer que 100% delas (4 amostras) apresentou valores que estavam dentro dos valores de referência.

Dentre os dados apresentados pode ser observado que na Tabela 1 em comparação com os valores de referência presentes na Tabela 2 notou-se que a população feminina apresenta uma maior chance de desenvolver a síndrome metabólica, pois se observam valores anormais em 3 amostras num total de 22 que apresentam todos os valores para parâmetros bioquímicos ou seja de 100% das amostras femininas que apresentam todos valores dos parâmetros bioquímicos apenas 13,63% foram observados valores anormais em todos os parâmetros bioquímicos, ou seja essas 13,63% das amostras apresentam uma maior chance de desenvolver a síndrome metabólica. Na população masculina foi observado que há uma menor chance de desenvolvimento da síndrome pois das 4 amostras que foram coletadas e obtiveram resultados em todos os parâmetros bioquímicos um total de 100% delas apresentaram valores que se encontravam dentro dos valores de referência para parâmetros bioquímicos mostrados na tabela 2.

Um dos indicadores para síndrome metabólica o IMC também foi medido e das 26 amostras que obtiveram valores de IMC tanto femininas quanto masculinas apenas 2 foram encontrados valores que são colocados como obesidade tipo 1. Dessas 26 amostras 3 delas apresentaram valores que indicam sobrepeso e as restantes apresentaram valores considerados dentro do intervalo normal de IMC.

Análise da frequência dos polimorfismos na população estudada.

Das amostras de DNA coletadas tanto do sexo feminino quanto do sexo masculino obteve-se 28 amostras sendo elas 23 do sexo feminino e 5 do sexo masculino para determinar e identificar os genótipos a partir do sítio polimórfico Pro12Ala do gene PPAR γ . As frequências genotípicas estão expressas em porcentagem e se encontram na tabela abaixo. É importante lembrar que não foi possível determinar o genótipo de todas as amostras, isso pode ser observado na tabela 1.

Tabela 4: frequência genotípica (Pro12Ala)

	Frequência genotípica		
	Pro/Pro	Ala/Ala	Pro/Ala
TOTAL (28)	38,28% (11)	28,57% (8)	0
MULHERES (23)	34,78% (8)	34,78% (8)	0
HOMENS (5)	60% (3)	0	0

Tabela 5 – parâmetros bioquímicos e antropométricos correlacionados com o genótipo PPARgama2 (Pro12Ala)

GENÓTIPO	glicemia elevada	colesterol elevado	triglicerídeos alterados	IMC	PA
PRO (11)	0	9,09% (1)	9,09% (1)	18,18% (2)	27,27% (3)
ALA (8)	0	25% (2)	0	50% (4)	12,5% (1)
PRO/ALA (0)	0	0	0	0	0

Neste trabalho foi identificado que aproximadamente 9,09% da população que contém o genótipo Pro possui o colesterol elevado e a mesma quantidade possui os triglicerídeos alterados, quando observados os valores de IMC pode ser observado que 18,18% da população obteve resultados com este parâmetro alterado e 27,27% obteve a pressão arterial (PA) alterada, mas nenhuma das amostras do genótipo Pro obteve a glicemia elevada como mostram os resultados da tabela acima (tabela 5)

Já o genótipo Ala que foi identificado em 8 amostras, assim como o genótipo Pro foram obtidos resultados negativos para glicemia elevada. O colesterol elevado pode ser observado em 25% da população que apresenta este genótipo, pode ser observado também que não houve alteração de triglicerídeos. Nos dados antropométricos como o IMC e a PA de 100% da população 50% apresentou um IMC alterado e 12,5% da população apresentou uma pressão arterial fora dos valores de referência.

O genótipo Pro/Ala não foi identificado em nenhuma das amostras estudadas totalizando um total de 0% da população analisada. Isto deve ser decorrente do pequeno número de amostras analisadas. Deve-se ressaltar que em apenas 19 amostras tanto de homens quanto de mulheres foi possível determinar se apresentavam o genótipo Pro/Pro, Ala/Ala ou Pro/Ala.

Comparando as tabelas 1 com a tabela 5 pode ser observado que há uma maioria de pessoas que possuem o genótipo Pro, porém das 11 amostras identificadas com

esse genótipo apenas 9 delas possuem dados para colesterol, ou seja, apenas 81,81% das amostras possuem dados para comparação do genótipo com a tabela 1, com isso, nessas 9 amostras foi observado que apenas 1 delas se encontra com o colesterol elevado e essa única amostra com o colesterol elevado do gene Pro é de um indivíduo do sexo feminino, todas as amostras restantes do gene Pro se encontraram dentro dos valores de referência para colesterol total. Do genótipo Ala das 8 amostras encontradas todas as 8 ou seja 100% das amostras obtiveram valores para colesterol total e apenas 2 dessas 8 amostras apresentaram colesterol elevado dessas duas amostras do gene Ala, ambas são de indivíduos do sexo feminino, ou seja, podemos considerar que todas as amostras em que foi encontrado o colesterol total elevado tanto do gene Pro quanto do gene Ala eram do sexo feminino, isso pode se dar ao fato de que nessa pesquisa há mais homens do que mulheres.

De todas as amostras que foram identificados o genótipo Pro/Pro ou Ala/Ala nenhuma delas apresentou glicemia elevada, apenas 1 das amostras do genótipo Ala/Ala de uma mulher obteve um valor de glicemia que chegou próximo ao valor de referência de 94 mg/dL. Das amostras onde os genes foram identificados apenas 1 amostra do genótipo Pro/Pro foi observada com valores de triglicerídeos alterados, essa amostra apresentou um valor de 204 mg/dL e era de uma mulher. Já as amostras do genótipo Ala/Ala não foram identificados nenhum indivíduo com triglicerídeos alterados.

Os valores de IMC das 11 amostras em que do genótipo Pro/Pro foi identificado em apenas 9 delas foram coletados valores de IMC, dessas 9 amostras apenas 2 foram encontrados valores de IMC acima do normal um deles foi identificado como sobrepeso com valor de 25 e a outra amostra que foi identificada como obesidade classe I com valor de 33,4 de IMC, já para os valores de IMC do genótipo Ala/Ala todas as amostras apresentaram valores de IMC, apenas 4 apresentaram valores de IMC alterados 2 com um índice de IMC de baixo peso e 2 com índice de IMC de sobrepeso.

Entre os valores de PA encontrados no genótipo Pro/Pro apenas 9 obtiveram valores de PA apenas 4 valores foram encontrados alterados nesse parâmetro bioquímico e no genótipo Ala/Ala onde todas as amostras obtiveram valores de PA

apenas uma das amostras obteve esse parâmetro alterado. Dessas amostras alteradas do genótipo Pro/Pro 2 elas pertenciam a indivíduos do sexo masculino e duas pertenciam a indivíduos do sexo feminino e a única amostra alterada do genótipo Ala/Ala era de um indivíduo do sexo feminino.

O polimorfismo mais frequente do PPAR gama 2, que é o Pro12Ala, foi associado a uma melhora pela sensibilidade pela ação da insulina (FREDERIKSEN et al, 2002) assim como a proteção contra o desenvolvimento da Diabetes Mellitus tipo 2 (MORI et al, 2001). Alguns estudos relacionam a interação entre este gene, nutrientes e a diabetes tipo 2 que mostram que pacientes que são portadores do genótipo Pro12Ala apresentam uma maior incidência de Diabetes tipo 2 quando são expostos a elevados consumos de gordura saturada e trans (PISABARRO et al, 2004).

Estudos mostram que pessoas que apresentam sobrepeso e a diabetes mellitus tipo 2 e também apresentam o genótipo Pro teriam mais chances de desenvolver uma síndrome metabólica do que indivíduos que possuem o genótipo Ala com um índice de massa corpórea dentro dos parâmetros e referência (NELSON et al, 2007). Em outro estudo realizado com voluntários da cidade de São Paulo, onde foram encontrados os três genótipos Pro/Pro, Ala/Ala e Pro/Ala, foi reportado que a presença do alelo Ala nesta população geralmente se encontra baixa em comparação com os outros dois genótipos. (COSTA, comunicação pessoal)

Portanto após essas observações pode-se dizer que as pessoas que apresentam o genótipo Pro/Pro teriam uma maior tendência a desenvolver a síndrome metabólica do que as pessoas que tem o genótipo Ala/Ala, pois mesmo possuindo uma população maior o genótipo Pro/Pro apresenta uma maior quantidade de parâmetros bioquímicos e antropométricos alterados do que os que apresentam o genótipo Ala/Ala. A população que possui o genótipo Pro/Ala não foi identificada neste estudo.

Um fator importante a ser lembrado é que o tamanho da amostra analisada foi muito reduzido, pois se trata de um projeto piloto do MackVida, para resultados mais concretos para que ocorresse a associação do gene PPARgamma 2 com a síndrome metabólica seriam necessárias uma maior quantidade de amostras. Outro fator que

deve ser levado em conta é que o curso de farmácia de onde vem as amostras é um curso de maioria feminina e com poucos indivíduos do sexo masculino, para que as associações fossem melhor analisadas o número de indivíduos do sexo feminino e masculino deveria ser parecido. Uma alternativa para que esse número de amostras aumentasse seria expandir o projeto e fazer associações com sistemas públicos de saúde, onde o número de voluntários poderia ser maior e poderiam ser obtidas mais amostras masculinas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi realizada a caracterização da população de jovens universitários da Universidade Presbiteriana Mackenzie, onde foram analisados o parâmetros antropométricos, bioquímicos e de genotipagem dessa população. Foi observado que o número de indivíduos do sexo feminino foi maior do que o número de indivíduos do sexo masculino, o que deve ter ocorrido pelo fato de que no curso de farmácia que é o curso que os universitários que doaram as amostras de sangue pertencem tem essa maior incidência de mulheres, o que causou alguns problemas estatísticos para análise, talvez uma associação com serviços públicos de saúde seria uma opção para ampliar o número de pessoas analisadas e assim melhorar a equidade das amostras em relação ao gênero.

Pode ser observado que os indivíduos que possuem os alelos Pro/Pro que são a maioria neste estudo possuem um maior número de indivíduos com a pressão arterial alterada e possuem a maioria dos parâmetros bioquímicos e antropométricos alterados do que os indivíduos que possuem os alelos Ala/Ala. Pode ser observado também que neste estudo não foi possível identificar nenhum indivíduo Pro/Ala, isso talvez se deva ao fato de que o número de amostras foi baixo e que em muitas delas não foi identificado o possível gene, como pode ser observado nas tabelas 1 e 5.

Esse número baixo de amostras talvez se deva porque este estudo é um projeto piloto do MackVida que acompanha os calouros que entram no curso de farmácia ao longo dos anos em que eles estão no curso. Por esse motivo também que o número de amostras de mulheres é maior que o número de amostras de homens, por causa

do fato do curso de farmácia na Universidade Presbiteriana Mackenzie ter uma predominância de mulheres. Além disso algumas das amostras não obtiveram todos os resultados dos parâmetros antropométricos e bioquímicos.

Para futuras análises seria necessário que houvesse um número maior de indivíduos analisados e também precisaria ser feita uma ampliação e uma diversificação da população estudada, para que houvesse um número maior de dados associados as análises o que resultaria num melhoramento desses dados e um maior embasamento dessas análises. Assim a possibilidade de analisar a distribuição dos genótipos deste polimorfismo na população e suas possíveis correlações com os parâmetros antropométricos e bioquímicos o que ajudaria a verificar melhor a possibilidade da sua relação com o risco de síndrome metabólica nessa população de jovens universitários.

Ressalta-se aqui, portanto, a necessidade de mais trabalhos que envolvam os polimorfismos do gene PPAR gama e sua associação com os componentes da síndrome metabólica, de forma a tentar melhorar o entendimento da ação dos polimorfismos no organismo. Estes dados podem gerar importantes subsídios para a prevenção e diagnóstico precoce da síndrome metabólica.

6. REFERÊNCIAS

ALBERTI, K. George MM; ZIMMET, Paul; SHAW, Jonathan. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005.

BRUCE, K. D.; BYRNE, C. D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. **Postgraduate medical journal**, v. 85, n. 1009, p. 614-621, 2009.

CECIL, Joanne E. et al. Energy balance and food intake: the role of PPAR γ gene polymorphisms. **Physiology & behavior**, v. 88, n. 3, p. 227-233, 2006.

CHEN, Elizabeth Suchi et al. Association of PPAR α gene polymorphisms and lipid serum levels in a Brazilian elderly population. **Experimental and molecular pathology**, v. 88, n. 1, p. 197-201, 2010.

CORNIER, Marc-Andre et al. The metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 7, p. 777-822, 2008.

DEEB, Samir S. et al. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature genetics**, v. 20, n. 3, p. 284-287, 1998.

DENG, Yingfeng; SCHERER, Philipp E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1212, p. E1, 2010.

DONGXIA, Liu et al. Association of peroxisome proliferator-activated receptor gene Pro12Ala and C161T polymorphisms with metabolic syndrome. **Circulation Journal**, v. 72, n. 4, p. 551-557, 2007.

DUFF, Gordon W. Evidence for genetic variation as a factor in maintaining health. **The American journal of clinical nutrition**, v. 83, n. 2, p. 431S-435S, 2006.

FREDERIKSEN, Laura et al. Studies of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene in the Danish MONICA cohort: homozygosity of the Ala allele confers a decreased risk of the insulin resistance syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 8, p. 3989-3992, 2002.

FRIEND, Amanda; CRAIG, Leone; TURNER, Steve. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 11, n. 2, p. 71-80, 2013.

GERVOIS, Philippe et al. Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)**, v. 38, n. 1, p. 3-11, 2000.

GRUNDY, Scott M. Metabolic syndrome pandemic. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 28, n. 4, p. 629-636, 2008.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 11^a edição. **Rio de Janeiro, RJ: Elsevier Editora**, 2006.

HAMADA, Taku et al. Association of Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 gene with small dense low-density lipoprotein in the general population. **Metabolism**, v. 56, n. 10, p. 1345-1349, 2007.

International Diabetes Federation – IDF. Disponível em: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf.

IWATA, E. et al. Mutations of the peroxisome proliferator-activated receptor [gamma](PPAR [gamma]) gene in a Japanese population: the Pro12Ala mutation in PPAR [gamma] 2 is associated with lower concentrations of serum total and non-HDL cholesterol. **Diabetologia**, v. 44, n. 10, p. 1354, 2001.

LATRUFFE, N.; VAMECQ, J. Peroxisome proliferators and peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) as regulators of lipid metabolism. **Biochimie**, v. 79, n. 2-3, p. 81-94, 1997.

MORI, Hiroyuki et al. The Pro12→ Ala substitution in PPAR-γ is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 50, n. 4, p. 891-894, 2001.

MOURA, Ery Catarina et al. Risk and protective factors for chronic non-communicable diseases: the VIGITEL telephone disease surveillance system, Brazil, 2007. **Cadernos de saúde pública**, v. 27, n. 3, p. 486-496, 2011.

NELSON, Tracy L. et al. The PPARγ Pro12Ala polymorphism is not associated with body mass index or waist circumference among hispanics from Colorado. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 51, n. 3, p. 252-257, 2007.

O'SULLIVAN, T. A. et al. Dietary glycaemic carbohydrate in relation to the metabolic syndrome in adolescents: comparison of different metabolic syndrome definitions. **Diabetic medicine**, v. 27, n. 7, p. 770-778, 2010.

OLEFSKY, Jerrold M. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists. **The Journal of clinical investigation**, v. 106, n. 4, p. 467-472, 2000.

PIMENTA, Adriano Marçal; GAZZINELLI, Andréa; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, Gustavo. Prevalência da síndrome metabólica e seus fatores associados em área rural de Minas Gerais (MG, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3297-3306, 2011.

PISABARRO, Raul Eduardo et al. High incidence of type 2 diabetes in peroxisome proliferator-activated receptor γ2 Pro12Ala carriers exposed to a high chronic intake of trans fatty acids and saturated fatty acids. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, p. 2251-2252, 2004.

POYRAZOGLU, Sukran; BAS, Firdevs; DARENDELILER, Feyza. Metabolic syndrome in young people. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 21, n. 1, p. 56-63, 2014.

SABOYA, Patrícia Pozas et al. Metabolic syndrome and quality of life: a systematic review. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq. bras. cardiol**, p. 3-28, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Consenso brasileiro sobre diabetes 2002: diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2. 2003.

SPIEGELMAN, Bruce M. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. **Diabetes**, v. 47, n. 4, p. 507-514, 1998.

STEVENS, J. et al. Body mass index and body girths as predictors of mortality in black and white men. **American journal of epidemiology**, v. 135, n. 10, p. 1137-1146, 1992.

TANNER, Rikki M.; BROWN, Todd M.; MUNTNER, Paul. Epidemiology of obesity, the metabolic syndrome, and chronic kidney disease. **Current hypertension reports**, v. 14, n. 2, p. 152-159, 2012.

WHO OBESITY. Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation on Obesity. 1998.

ZIMMET, Paul et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. **Pediatric diabetes**, v. 8, n. 5, p. 299-306, 2007.

Contatos:

Contato da aluna: Mayara.mpa@gmail.com

Contato da orientadora: anapaula.costa@mackenzie.br