

# UFBA

Universidade Federal da Bahia  
Instituto de Ciências da Saúde



**LUAMA ARAUJO DOS SANTOS**

**ASSOCIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO COM NÍVEIS  
SÉRICOS DE PROTEÍNA C REATIVA E COM POLIMORFISMOS DE  
TRAÇOS ANTROPOMÉTRICOS EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME  
METABÓLICA.**

Salvador

2021

**LUAMA ARAUJO DOS SANTOS**

**ASSOCIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO COM NÍVEIS SÉRICOS  
DE PROTEÍNA C REATIVA E COM POLIMORFISMOS DE TRAÇOS  
ANTROPOMÉTRICOS EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA.**

Tese apresentada ao Programa de Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia, para fins de qualificação, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas

**Orientadora:** Prof. Dra. Edilene Maria Queiroz Araújo

Salvador

2021

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Araujo dos Santos, Luama

Associação da circunferência do braço com níveis séricos de Proteína C Reativa e com polimorfismos de traços antropométricos em indivíduos com Síndrome Metabólica / Luama Araujo dos Santos. -- Salvador, 2021.

80 f.

Orientadora: Edilene Maria Queiroz Araujo.

Tese (Doutorado - Programa de Pós Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) -- Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, 2021.

1. Síndrome Metabólica. 2. Circunferência do braço. 3. polimorfismos genéticos. I. Queiroz Araujo, Edilene Maria. II. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
Instituto de Ciências da Saúde



---

**TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE TESE**

**LUAMA ARAÚJO DOS SANTOS**

**ASSOCIAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO COM PROTEÍNA C REATIVA E  
POLIMÓRFISMOS DE TRAÇOS ANTROPOMÉTRICOS EM INDIVÍDUOS COM  
SÍNDROME METABÓLICA**

**Salvador, Bahia, 20 de dezembro de 2021.**

COMISSÃO EXAMINADORA:

DocuSigned by:  
*Edilene Maria Queiroz Araújo*

359084044076406

---

PROFA DRA EDILENE MARIA QUEIROZ ARAÚJO (Examinadora Interna)

DocuSigned by:  
*Rosângela Passos de Jesus*

098708663039428

---

PROFA DRA ROSÂNGELA PASSOS DE JESUS (Examinadora Interna)

DocuSigned by:  
*Viviane Saade Souza*

58229588E46A406

---

PROFA DRA VIVIANE SAHADE SOUZA (Examinadora Interna)

DocuSigned by:  
*Luciana Ferreira da Silva*

6794EE88B9E046C

---

PROFA DRA LUCIANA FERREIRA DA SILVA (Examinadora Externa)

DocuSigned by:  
*Juliana Côrtes de Freitas*

07C0E3200CC04E6

---

PROFA DRA JULIANA CÔRTEZ DE FREITAS (Examinadora Externa)

A você, Tônio (*in memoriam*).

## AGRADECIMENTOS

Ao Dono de toda ciência.

À minha família pelo cuidado e preocupação sempre presentes. Por cada ligação e por cada mensagem de incentivo que me fortaleceram nessa jornada. De forma especial, a minha mãe e meus irmãos. Desculpem minhas inúmeras ausências ou presenças incompletas. Que eu seja sempre motivo de orgulho para vocês. Amo-vos demais.

À Rafa que esteve comigo nos meus piores momentos e me segurou todas as vezes que eu caí; e a Leila e Edson que me adotaram e cuidam sempre de mim como filha que sou 😊. Finha, sou imensamente grata a Deus por sua amizade e por ter você na minha vida. Agradeço por sermos família.

Aos amigos que fizeram muitas vezes questão de mudar a data dos encontros para que eu pudesse estar presente. Tenho plena consciência que Deus é sempre muito bom comigo, mas vocês são essa lembrança constante.

Às instituições que foram parceiras diretas neste projeto: à UNEB, onde o cerne desta pesquisa ocorre e uma Universidade que eu tenho extremo carinho e amor; ao Hospital Geral Roberto Santos; e à APAE.

À CAPES pelo financiamento e ao Programa em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. Agradeço de forma especial a Carlos, Célia, Tarcísio e Alisson, sempre dispostos ajudar, e cujo carinho pelo Programa fica claro no cuidado com cada demanda. Vocês são 10! O PIOS é bom, mas é melhor por ter vocês.

À toda a equipe do GENUT, os que passaram e os que permanecem, pelo zelo com cada paciente, pela atenção com os colegas e pelo cuidado com os processos e a pesquisa. Agradeço em especial a Radamés e Najara, companheiros antigos dessa jornada e peças – chave no funcionamento da pesquisa.

À minha ORIENTADORA! Dila, você sabe a minha gratidão a você e os motivos são muitos. Mas não poderia deixar de agradecer pela sua sensibilidade e por aceitar me orientar no meio do caminho, e em todos os momentos estar disponível para sanar minhas dúvidas, discutir a pesquisa e fazê-la dar certo. Sigo agradecendo por você ser meu bom exemplo.

## APRESENTAÇÃO

O presente documento é produto do trabalho de Doutorado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia, conforme recomenda o Colegiado do Programa desde 2019, para a Banca de Defesa.

O modelo aqui apresentado se difere de uma monografia tradicional, pois apresenta os resultados na forma de dois artigos. De acordo com o modelo estipulado pelo Programa, a tese deve ser iniciada com uma introdução geral que seja capaz de contemplar os temas dos dois artigos. Segue-se à introdução, a justificativa, objetivos e revisão de literatura. Todos esses tópicos devem trazer a temática dos dois artigos apresentados e devem se dedicar a justificar o produto da tese (ambos artigos).

Em seguida, é apresentada a seção Material e Métodos que, ao contrário do modelo normalmente visto nas monografias tradicionais, não se propõe a explicar os métodos do trabalho de forma detalhada, mas se preocupa em explicar de forma sucinta a seção Resultados a que se segue. Uma vez que os resultados são apresentados na forma de artigos, o Material e Métodos foca em trazer à tona essa explicação e clareza.

Assim seguindo para os resultados, os artigos dispõem de Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, em formato padrão. Ainda conforme orientações do Programa, os manuscritos são apresentados sem a seção “Referências” que deve vir ao final do documento. Na sequência, é apresentada uma nova discussão que considera, de forma resumida, ambos os artigos, visando articular e integrar os resultados apresentados na tese, que é finalizada com as Referências Bibliográficas, abrangendo todas as seções do trabalho.

Por fim, elenco a minha produção científica, realizada durante o período do doutorado, incluindo artigo, trabalhos apresentados em congressos, capítulos de livros.



SANTOS, Luama Araújo dos. **Associação da circunferência do braço com níveis séricos de Proteína C Reativa e com polimorfismos de traços antropométricos em indivíduos com Síndrome Metabólica.** 2021. 80f. (Tese) Doutorado em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo que inclui obesidade abdominal, associado a outros fatores de risco cardiovascular e inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR). O excesso de tecido adiposo subcutâneo (que pode ser medido pela circunferência do braço - CB) pode aumentar a inflamação e consequentemente o risco cardiovascular em pessoas com SM. Nesse sentido, é importante verificar a associação entre CB e PCR (artigo 1); e se polimorfismos genéticos ligados a parâmetros antropométricos podem ser usados como forma de prever o risco de obesidade em indivíduos com SM (artigo 2). **Métodos:** Trata-se de estudo transversal de abordagem quantitativa com adultos de ambos os sexos com SM. Foram realizados dois estudos. Num primeiro momento (artigo 1) foi aferida a circunferência do braço (CB), parâmetros para diagnóstico da SM (glicemia em jejum, HDL-c, triglicerídeos, pressão arterial e circunferência da cintura – CC), PCR, outros indicadores de risco cardiovascular (índice de conicidade e razão cintura-estatura) e índice de massa corporal (IMC) dos pacientes, a fim de verificar a correlação entre a CB e os parâmetros citados. Em segundo lugar (artigo 2), foram selecionados cinco polimorfismos (rs4081724, rs12446632, rs11847697, rs11583200 e rs17405819) para identificar a associação entre tais polimorfismos e a CB e os parâmetros para diagnóstico da SM. A genotipagem dos SNPs foi realizada pela tecnologia de ensaios TaqMan. Os dados foram analisados pelo programa SPSS ver 20.0 e a adequação das frequências genotípicas dos polimorfismos através do programa Arlequin ver 2000. **Resultados:** A população do estudo foi majoritariamente do sexo feminino (84%); adulta (60,5%); de cor de pele preta (57,1%); e com elevado risco cardiovascular segundo PCR (49,4%). Foi encontrada associação entre CB níveis séricos de PCR e a regressão logística multivariada bruta mostrou que cada cm de CB aumentava em 10% a chance de apresentar risco cardiovascular elevado segundo a PCR. De acordo com a classificação vigente da CB, apenas 19% dos indivíduos estudados possuíam obesidade. Nenhum polimorfismo avaliado foi associado com CB e

IMC, e dentre os polimorfismos estudados, apenas o rs17405819 teve correlação com triglicerídeos e rs11847697 com pressão arterial diastólica. **Conclusão:** A CB foi associada com níveis séricos de PCR em indivíduos com SM, porém, os polimorfismos genéticos estudados nesse trabalho não foram capazes de mostrar correlação com parâmetros antropométricos e clínicos.

**Palavras – chave:** Síndrome Metabólica, Circunferência do braço, polimorfismos genéticos

SANTOS, Luama Araújo dos. **Association of middle upper arm circumference with serum levels of C-Reactive Protein and with polymorphisms of anthropometric traits in individuals with Metabolic Syndrome.** 2021. 80f. (Thesis) Doctorate degree in Processos Interativos de Órgãos e Sistemas – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Metabolic Syndrome (MS) is a complex disorder that includes abdominal obesity, associated with other cardiovascular and inflammatory risk factors such as C-Reactive Protein (CRP). Excess subcutaneous adipose tissue (which can be measured by middle upper arm circumference - MUAC) can increase inflammation and consequently cardiovascular risk in people with MS. In this sense, it is important to verify the association between MUAC and CRP (article 1); and whether genetic polymorphisms linked to anthropometric parameters can be used as a way to predict obesity in individuals with MS (article 2). **Methods:** This is a cross-sectional study with a quantitative approach with adults of both sexes with MS. Two studies were carried out. At first (article 1), MUAC, parameters for the diagnosis of MS (fasting glucose, HDL-c, triglycerides, blood pressure and waist circumference - WC), CRP, other indicators of cardiovascular risk were measured (conicity index and waist-to-height ratio) and body mass index (BMI) of patients, in order to verify the correlation between MUAC and the aforementioned parameters. Second (article 2), five polymorphisms (rs4081724, rs12446632, rs11847697, rs11583200 and rs17405819) were selected to identify the association between such polymorphisms and MUAC and the parameters for the diagnosis of MS. Genotyping of SNPs was performed by TaqMan assay technology. Data were analyzed by the SPSS ver 20.0 and the adequacy of genotypic frequencies of polymorphisms through the Arlequin ver 2000. **Results:** The study population was mostly female (84%); adult (60.5%); of black skin color (57.1%); and with high cardiovascular risk according to CRP (49.4%). An association was found between MUAC and serum CRP levels and crude multivariate logistic regression showed that each cm of MUAC increased by 10% the chance of presenting high cardiovascular risk according to CRP. According to the current classification of the MUAC, only 19% of the individuals studied were obese. No polymorphism evaluated was associated with MUAC and BMI, and among the polymorphisms studied, only rs17405819 was correlated with triglycerides and

rs11847697 with diastolic blood pressure. **Conclusion:** MUAC was associated with serum CRP levels in individuals with MS, however, the genetic polymorphisms studied in this work were not able to show a correlation with anthropometric and clinical parameters.

**Key words:** Metabolic Syndrome, Arm circumference, genetic polymorphisms

## LISTA DE FIGURAS

Quadro 1	Critérios diagnóstico da SM de acordo com as principais entidades	19
Figura 1	Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na instalação e progressão da SM	21
Figura 2	Processo de aferição da Circunferência do Braço	26
Figura 3	Fluxograma resumido dos procedimentos metodológicos da tese	33
Figura 1	Artigo I - Fórmula para cálculo do Índice de Conicidade	37
Figura 2	Artigo I - Relação entre CB e CC em indivíduos com SM	45
Quadro 1	Artigo 2 - Caracterização dos polimorfismos estudados	51

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 – Artigo 1.</b> Características gerais dos sujeitos do estudo .....	39
<b>Tabela 2 – Artigo 1.</b> Características dos sujeitos de acordo com os tercis de CB.....	40
<b>Tabela 3 – Artigo 1.</b> Relação entre CB e outros parâmetros de acordo com o gênero .. .....	41
<b>Tabela 1 – Artigo 2.</b> Dados Clínicos e Demográficos da População de Estudo .....	52
<b>Tabela 2 – Artigo 2.</b> Distribuição alélica e genotípica da população de estudo .....	53
<b>Tabela 3 – Artigo 2.</b> Associação entre a CB e os polimorfismos estudados .....	53
<b>Tabela 4 – Artigo 2.</b> Associação entre cofatores da SM e polimorfismos estudados..... .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANOVA	Análise de Variância
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
C	Citosina
CB	Circunferência do Braço
CC	Circunferência da cintura
CEAD	Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
EUA	Estados Unidos da América
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
GSK3 $\beta$	<i>Glycogen synthase kinase 3 <math>\beta</math></i>
GWAS	<i>Genome-wide Association Study</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMUNOBIO	Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade
LGMH	Laboratório de Genética Molecular Humana
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C Reativa
RCQ	Razão cintura-quadril
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome Metabólica
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Timina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG	Triglicerídeos
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UNEB	Universidade do Estado da Bahia



## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	16
JUSTIFICATIVA.....	18
OBJETIVOS.....	19
REVISÃO DE LITERATURA .....	20
Síndrome Metabólica.....	20
Parâmetros de avaliação do risco cardiovascular .....	25
Circunferência do Braço.....	28
Polimorfismos genéticos associados ao perfil antropométrico.....	30
MATERIAL E MÉTODOS (Artigos 1 e 2) .....	34
RESULTADOS .....	37
ARTIGO 1 .....	37
Introdução.....	38
Material e métodos .....	39
Resultados.....	42
Discussão.....	45
ARTIGO 2 .....	49
Introdução.....	50
Material e métodos .....	51
Resultados.....	55
Discussão.....	56
DISCUSSÃO (Artigos 1 e 2) .....	61
CONCLUSÃO (Artigos 1 e 2) .....	63
REFERÊNCIAS .....	64
PRODUÇÕES CIENTÍFICAS .....	76

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é definida como um conjunto de disfunções metabólicas resultante de complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Dentre as alterações que compõem a SM, inclui-se o excesso de tecido adiposo (TA) visceral e total, a dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, hipertensão arterial sistêmica (HAS), resistência à insulina (RI) e diabetes *mellitus* (DM) (DI DANIELE, 2020; KAUR, 2014; ROCHLANI et al., 2017).

Estima-se que cerca de 20 a 25% da população mundial adulta tenha SM, considerando-a um importante problema de saúde pública (SAKLAYEN, 2018). Assim, a presença desse distúrbio é responsável por aumentar em aproximadamente duas vezes o risco de doenças cardiovasculares, e em até cinco vezes o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 (DM2) (ALBERTI et al., 2009; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; ALBERTI; ZIMMET, 1998; BALKAU et al., 2000; ROCHLANI et al., 2017).

Existem distintos parâmetros para diagnóstico da SM, porém todos concordam sobre o papel da obesidade e da resistência à insulina (RI) no seu desenvolvimento, especialmente pelo potencial inflamatório de ambas e por elevarem de forma significativa o risco cardíaco dos indivíduos. Dessa forma, avaliar o risco cardiovascular é de extrema importância, uma vez que permite reduzir a morbimortalidade provocada pela SM, e nesse sentido, a Proteína C Reativa (PCR) é um parâmetro bioquímico que tem sido indicado (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; FIOLET et al., 2020; IKEZAKI et al., 2019; LIU et al., 2020; QUISPE et al., 2020; RIBEIRO et al., 2014; SEVEN et al., 2015). Porém, uma vez que a dosagem da PCR apresenta limitações, é importante que haja outras estratégias para identificação de tal risco, que sejam de fácil aplicação e baixo custo, de forma que países emergentes tenham também facilidade de aplicá-las e que as mesmas possam ser implementadas em diferentes ambientes, especialmente em programas de Saúde Pública (HEIDARY; LATIFI; AFSHARI, 2021; LEMIEUX; DESPRÉS, 2020; THOR; YAU; RAMADAS, 2021). Dentre as formas de baixo custo de mensuração desse risco, a circunferência da cintura (CC) é bastante utilizada, especialmente pela estreita relação entre excesso de TA visceral e complicações metabólicas. Mais recentemente, porém, diversos autores têm identificado que não apenas o TA da região do abdômen, mas também o TA subcutâneo pode ser capaz de favorecer a inflamação e assim, a instalação de diferentes doenças metabólicas em indivíduos geneticamente suscetíveis (ALSALEH et al., 2011; DAS et al., 2020; HEIDARY; LATIFI; AFSHARI, 2021; JAO

et al., 2021; KOH et al., 2021; KUNDURACI; OZBEK, 2020; PERES VALGAS DA SILVA et al., 2021; ROSS et al., 2020; SCHMID-ZALAUDEK et al., 2021; WAKI et al., 2020).

Embora seja considerada como um dos melhores instrumentos antropométricos para identificação do risco cardiovascular, a aferição da CC, pode causar certo constrangimento, principalmente em indivíduos com excesso de TA na região abdominal, devido à necessidade de despir o paciente, ainda que discretamente. Ao mesmo tempo, outro fator que prejudica, em alguns casos, a correta medição da CC é a dificuldade de palpação de determinadas áreas anatômicas na região do abdômen, por conta do excesso de TA. Por isso, a utilização de outras ferramentas antropométricas pode ser importante em situações de impossibilidade de aferição da CC, e dessa maneira, a aferição da circunferência do braço (CB) parece ser uma alternativa viável, em virtude de seu baixo custo e facilidade de realização (DAS et al., 2020; DUNKLEY et al., 2009; GŁUSZEK et al., 2020; ROSS et al., 2020; ZDROJEWSKI et al., 2005).

Ao mesmo tempo, cabe ressaltar que diversos fatores são responsáveis pelo acúmulo e distribuição de lipídios no corpo, incluindo fatores genéticos. Assim, o conhecimento de variantes genéticas, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que influenciam o comportamento de parâmetros antropométricos é importante (BERNDT et al., 2013; GRAFF et al., 2020).

Dessa forma, dois estudos merecem destaque devido à variabilidade da população estudada e à descoberta de novos genes candidatos associados com excesso de peso e de gordura em diferentes grupos populacionais (LOCKE et al., 2015; SHUNGIN et al., 2015). No primeiro, Locke *et al* (2015) identificaram 97 *loci* com influência sobre o Índice de Massa Corporal (IMC), de forma que segundo os autores, cerca de 21% da variação do IMC pode ser devido a fatores genéticos. Por sua vez, Shungin *et al* (2015) foram além e investigaram a distribuição de gordura corporal. Nesse estudo os autores identificaram *loci* genéticos associados com a razão cintura-quadril (RCQ), CC e circunferência do quadril (CQ). Esses dois estudos foram pioneiros na investigação mais aprofundada da importância da variabilidade genética sobre parâmetros antropométricos, que são frequentemente utilizados na prática clínica devido à sua facilidade de aplicação.

Diante disso, os principais objetivos desse trabalho foram: verificar a associação entre CB e PCR em indivíduos com SM; e verificar se variantes genéticas ligadas a tais traços antropométricos estão associadas a diferentes medidas antropométricas de risco cardiovascular e aos cofatores da SM.

## JUSTIFICATIVA

A SM é uma desordem fortemente inflamatória e de elevado risco cardiovascular, e estes dois distúrbios podem ser confirmados pelas dosagens de PCR na corrente sanguínea. Acredita-se que os principais fatores para a gênese e progressão da SM sejam a RI e a obesidade visceral, de forma que existem muitas ferramentas disponíveis para avaliação desses parâmetros, e a CC merece destaque por sua facilidade de aplicação e baixo custo. Essa medida está entre as principais alternativas indicadas por entidades mundiais para avaliação do risco cardiovascular, uma vez que o excesso de TA visceral possui forte potencial pró-inflamatório e já é associado a níveis elevados de PCR. Porém, mais recentemente, tem sido identificado que não só o excesso de TA visceral, mas também o acúmulo de gordura subcutânea pode favorecer a instalação da inflamação e consequentemente facilitar o surgimento da SM.

Assim, a medida da CB pode ser indicada como alternativa à CC com o intuito de avaliar a obesidade e o risco cardiovascular, uma vez que tem as mesmas vantagens da CC, e sua aferição provoca menos constrangimento, principalmente em locais públicos, como feiras de saúde. Esses espaços são importantes pois como o acesso à saúde não é uniforme na população, especialmente do Brasil, nesses eventos muitos indivíduos são orientados e descobrem doenças e riscos de doenças, e a partir de então começam a fazer mudanças em fatores ambientais (exercício físico, alimentação, sono) que modulam a instalação da SM. Além dos fatores ambientais, características genéticas podem prever o risco de desenvolver distúrbios específicos. Embora não sejam modificáveis, a identificação precoce pode acender um alerta ao indivíduo e dessa forma, facilitar a prevenção mais recente.

Nesse sentido, investigar marcadores genéticos que possam estar relacionados com alteração de parâmetros antropométricos, principalmente envolvidos no aumento do risco cardiovascular, é importante para lançar mão de estratégias de prevenção do agravamento da SM. Ao mesmo tempo, compreender se a CB está associada a níveis de PCR, tal qual a CC, pode fornecer um novo marcador antropométrico em indivíduos com SM.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Gerais**

- Verificar a associação entre CB e níveis séricos de Proteína C Reativa em pessoas com SM
- Verificar se variantes genéticas ligadas a traços antropométricos (SNPs rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKD1*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*)) estão associadas a diferentes medidas antropométricas e aos cofatores da SM.

### **Objetivos Específicos**

- Verificar se a CB está associada a diferentes medidas de risco cardiovascular
- Identificar a prevalência de obesidade segundo a CB, em indivíduos com SM.
- Comparar a prevalência de obesidade segundo a CB com a prevalência de obesidade segundo a CC e IMC.
- Descrever as frequências alélicas e genóticas dos polimorfismos rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKD1*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*) em indivíduos com SM de Salvador – BA.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Síndrome Metabólica

A SM é um transtorno complexo que envolve diversos fatores de risco cardiovascular, tais como obesidade, dislipidemias, diabetes e hipertensão (HUANG, 2009; ROCHLANI et al., 2017; THOR; YAU; RAMADAS, 2021). A presença desse transtorno aumenta consideravelmente o risco de morte em comparação com pessoas sem SM e por isso, esse distúrbio é considerado um importante problema de saúde pública em todo o mundo (LEMIEUX; DESPRÉS, 2020; PRASUN, 2020; ROCHLANI et al., 2017).

A mudança de estilo de vida no mundo moderno, em grande parte, resultado do massivo processo de industrialização, aumento da jornada de trabalho e redução do tempo para lazer, é um importante promotor do aumento da prevalência de SM em todos os países. Embora complexa, a gênese da SM pode ser sintetizada como uma forte interação entre diversos fatores genéticos e ambientais que culminam no surgimento de diversas alterações metabólicas importantes (DI DANIELE, 2020; KUNDURACI; OZBEK, 2020; LEMIEUX; DESPRÉS, 2020; THOR; YAU; RAMADAS, 2021). No entanto, embora haja consenso sobre o envolvimento de transtornos metabólicos nessa síndrome, diferentes critérios para o seu diagnóstico têm sido propostos (Quadro 1).

O primeiro critério para a SM foi proposto em 1998, pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Para indicar que o indivíduo possuía SM, esta definição exigia um dos diversos marcadores de RI (glicemia de jejum, glicemia pós-prandial ou DM2) associada a dois fatores de risco adicionais: obesidade, HAS, hipertrigliceridemia, HDL baixo ou microalbuminúria (ALBERTI; ZIMMET, 1998; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1999). No ano seguinte, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), propôs algumas alterações nos critérios sugeridos pela OMS, dentre eles, a exclusão de indivíduos diabéticos, e sugeriu que a SM fosse chamada de “síndrome da resistência à insulina”, devido à importância da RI na progressão desse distúrbio (BALKAU et al., 2003).

Posteriormente, em 2001, outra organização internacionalmente reconhecida, o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) propôs novos critérios diagnósticos para a SM, sendo considerados como portadores

desta, os indivíduos com pelo menos três dentre cinco critérios, a saber: CC elevada, HDL-c baixo, triglicerídeos, glicemia e pressão arterial elevados, ou em uso de medicamentos para normalização de qualquer destes parâmetros (NCEP, 2001). A proposta indicada pelo NCEP-ATP III, passou então a ter um critério mais operacional, colocando em foco o risco cardiovascular da SM. Entre 2003 e 2005, três novos critérios para diagnóstico da SM foram propostos: o da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (EINHORN et al., 2003); o da *American Heart Association* juntamente com o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA - NHLBI) (GRUNDY et al., 2005); e o da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006). Dentre os três, merece destaque o critério criado pela IDF. De acordo com este parâmetro, é considerado com SM o indivíduo que possui obesidade abdominal medida pela CC associado a mais dois outros distúrbios metabólicos. Cabe ressaltar que a IDF estabelece valores de CC específicos para cada população (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006).

Por fim, no ano de 2009, com objetivo de padronizar o diagnóstico da SM, diversas instituições de pesquisa se reuniram (IDF, AHA, NHLBI, *American Heart Federation*, *International Atherosclerosis Society* e *International Association for the Study of Obesity*) e propuseram um novo critério para diagnóstico da SM (ALBERTI et al., 2009). Esse critério seria baseado no preconizado pela IDF, excluindo, porém, a obrigatoriedade da obesidade abdominal, uma vez que segundo o *Harmonizing*, 3 alterações metabólicas dentre as listadas já determinam o maior risco cardiovascular no indivíduo. Os autores reforçam ainda a importância de definir pontos de corte para a CC de acordo com cada população (ALBERTI et al., 2009). No decorrer do tempo, outros critérios foram criados por alguns países com o intuito de representar de maneira mais específica cada população. A maioria deles, porém, não possuem relevância mundial como os acima mencionados.

O Quadro 1 resume os critérios de diagnóstico da SM de acordo com cada instituição previamente citada.

Por conta da diversidade de critérios diagnósticos da SM, precisar sua prevalência não é possível. Apesar disso, a IDF estima que aproximadamente 25% da população adulta no mundo seja afetado pela SM e o NCEP afirma que mais de 20% dos adultos do ocidente possuem este distúrbio (BALKAU et al., 2003; ROCHLANI et al., 2017). Esses números podem variar de acordo com o local, o critério utilizado para diagnóstico da SM, a faixa etária, dentre outros; no entanto, diversos estudos têm mostrado que a prevalência

desse distúrbio varia de cerca de 13 a 50% (DU et al., 2020; GE et al., 2020; HEIDARY; LATIFI; AFSHARI, 2021; KRISHNAMOORTHY et al., 2020; KRUPP et al., 2020, 2020; XU; ZHU; HAN, 2020). No Brasil, um estudo de base populacional estimou a prevalência de SM em 38,4% de acordo com o critério *Harmonizing*, sendo essa prevalência maior em mulheres, idosos e indivíduos com baixa escolaridade (OLIVEIRA et al., 2020). Além dos fatores citados, populações com presença de doenças como Síndrome dos Ovários Policísticos, apneia do sono, doença hepática, doença renal, obesidade e cânceres, além dos cofatores da SM, podem apresentar prevalência de SM ainda maiores do que a população geral. Esse fenômeno acontece devido aos mecanismos fisiopatológicos em comum entre tais distúrbios. Embora complexa, a fisiopatologia da SM é resultado da forte interação entre meio ambiente e genética, e tem em sua gênese a influência da RI e o excesso de TA (ALSALEH et al., 2011; KAUR, 2014).

**Quadro 1.** Critérios diagnóstico da SM de acordo com as principais entidades

ENTIDADE/ ANO	OMS 1998	EGIR 1999	NCEP-ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	AHA-NHLB 2005	HARMONIZ ING 2009
Definido por	RI + 2:	RI + 2:	3 ou + de:	RI + 1:	CC + 2 de:	3 ou + de:	3 ou + de:
<b>RI</b>	Clamp Euglicêmico	Insulina > 75%	-	HGJ - ITG	-	-	-
<b>CC</b> ♂	RCQ > 0,90	≥ 90 cm	≥ 102 cm	-	≥ 94 cm	≥ 102 cm	≥ 94 cm
<b>CC</b> ♀	RCQ > 0,84	≥ 80 cm	≥ 88 cm	-	≥ 80 cm	≥ 88 cm	≥ 80 cm
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	> 30	-	-	> 25	-	-	-
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	≥ 150	≥ 150	≥ 150	≥ 150	≥ 150*	≥ 150*	≥ 150*
<b>HDL</b> ♂ (mg/dL)	< 35	< 39	< 40	< 40	< 40*	< 40*	< 40*
<b>HDL</b> ♀ (mg/dL)	< 39	< 39	< 50	< 50	< 50*	< 50*	< 50
<b>Pressão Arterial (mmHg)</b>	≥ 140/90	≥ 140/90*	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85*	≥ 130/85*	≥ 130/85*
<b>Glicemia</b>	HGJ, ITG ou DM2	HGJ ou ITG	≥ 110 mg/dL ou DM2*	HGJ ou ITG	≥ 100 mg/dL ou DM2*	≥ 100 mg/dL*	≥ 100 mg/dL ou DM2*
<b>Outros</b>	Malb	-	-	Outras característic as de RI	-	-	-

OMS: Organização Mundial da Saúde; EGIR: *European Group for the Study of Insulin Resistance*; NCEP-ATP III: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*; AACE: *American Association of Clinical Endocrinologists*; IDF: Federação Internacional de Diabetes; AHA-NHLB: *American Heart Association - National Heart, Lung, and Blood Institute*; RI: Resistência à Insulina; CC: Circunferência da Cintura; IMC: Índice de Massa Corporal; RCQ: razão cintura-quadril; HDL: lipoproteína de alta densidade; HGJ: hiperglicemia de jejum; ITG: intolerância à glicose; DM2: diabetes *mellitus* tipo 2

\*Ou em uso de medicamentos para controle deste parâmetro

A RI é, juntamente com a obesidade, um distúrbio chave no surgimento e progressão da SM, visto ambos estarem relacionados com diabetes, hipertensão,



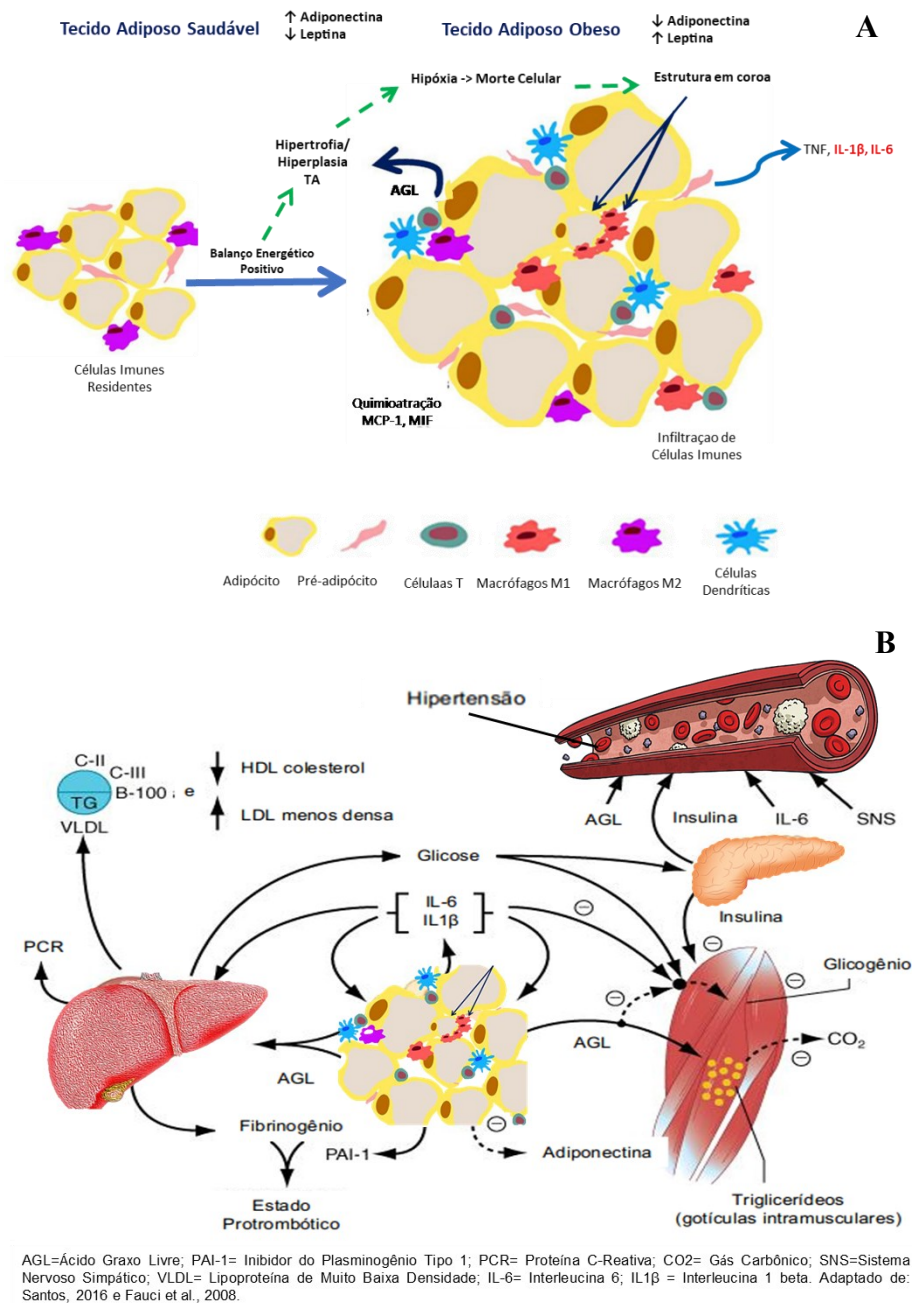
dislipidemias, inflamação de baixo grau e nível alterado de adipocinas. Todas essas anormalidades podem direta ou indiretamente acelerar o processo aterogênico e provocar prejuízo no metabolismo da glicose. A RI prejudica a entrada de glicose nas células, o que pode promover estado constante de hiperglicemia em alguns indivíduos. Essa hiperglicemia, por sua vez, estimula mais secreção de insulina, causando hiperinsulinemia, um dos principais responsáveis pela incidência de diabetes. Por fim, essa RI favorece também a aterosclerose e hipertensão. Ao mesmo passo, a RI favorece a lipólise no tecido adiposo, e dessa forma, a superprodução de ácidos graxos livres (AGL) no plasma e maior captação de AGL pelo fígado, estimulando o surgimento ou agravamento da dislipidemia e obesidade na SM.

O TA possui intensa atividade metabólica e apenas um terço desse tecido é constituído por adipócitos. As demais células são representadas por fibroblastos, macrófagos, células do estroma, monócitos e pré-adipócitos. Em virtude dessa variedade de tipos celulares, o TA atua de forma autócrina, parácrina e endócrina para controlar diversas funções no organismo, podendo essas funções serem classificadas em três aspectos principais. O primeiro está relacionado ao metabolismo lipídico incluindo estoque de triglicerídeos e liberação de ácidos graxos (AG); em segundo lugar esse tecido cataboliza triglicerídeos, a fim de liberar glicerol e AGs que participam do metabolismo da glicose no fígado e em outros tecidos; e por fim, o adipócito secreta adipocinas que atuam em diversos sistemas corporais (KUMARI; KUMAR; KANT, 2019; LEMIEUX; DESPRÉS, 2020; PICKHARDT et al., 2021).

Em indivíduos magros ou com adequado percentual de gordura, o TA possui atividade metabolicamente favorável à homeostase. No entanto, o excesso de TA, especialmente (mas não apenas) na região abdominal é capaz de desencadear uma série de mudanças fisiológicas e hormonais no organismo (JAO et al., 2021; KOBAYASHI et al., 2020; PICKHARDT et al., 2021). É globalmente reconhecido que o TA tende a ser distribuído em diferentes padrões. Ou seja, alguns indivíduos tendem a estocar maior quantidade de gordura na região abdominal, enquanto em outros indivíduos, esse tecido deposita-se mais na região do quadril. Durante muito tempo, esse padrão de distribuição foi conhecido como obesidade androide e ginoide, baseado na tendência geral de mulheres terem mais gordura na região periférica, e homens, na região central (JAO et al., 2021; PICKHARDT et al., 2021). Porém, é bem estabelecido atualmente que a distribuição de gordura é um processo complexo, e que independente do sexo, o excesso

de tecido adiposo na região do abdômen é capaz de desencadear respostas metabólicas negativas, como a RI. Embora tenha sido apresentada uma via para explicação da fisiopatologia da SM a partir do excesso de tecido adiposo e da RI, cabe reforçar que este distúrbio tem etiologia diversa e que todas alterações presentes se relacionam direta e indiretamente, podendo qualquer uma delas ser gatilho para as demais (Figura 1A e B).

**Figura 1.** Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na instalação e progressão da SM



Independentemente do mecanismo etiológico, o custo da SM é elevado em todos os países, sendo mais alto à medida que o quadro clínico se agrava. Definir de maneira exata

esses valores é difícil, porém, trabalhos que estimam esse custo sugerem que a SM é capaz de aumentar em até 75% os custos com tratamento, medicações e mudanças no estilo de vida dos indivíduos. Embora a maioria dos estudos estimem o custo individual, muitas pessoas não são capazes de arcar com os custos do tratamento da SM, e assim dependem de políticas públicas, e os valores do tratamento são repassados ao Estado (CURTIS et al., 2007; PASSIAS et al., 2020; RICCI et al., 2017).

Por esse motivo, a prevenção e o tratamento precoce da SM são de extrema importância e lançar mão de estratégias que possam ser aplicadas a nível populacional e de baixo custo é a alternativa mais adequada. Nesse sentido, o uso de índices e indicadores antropométricos capazes de prever o risco cardiovascular dos indivíduos têm sido utilizados na clínica e em programas de Saúde Pública.

### **Parâmetros de avaliação do risco cardiovascular**

A avaliação do risco cardiovascular é de extrema importância, uma vez que essas são as principais causas de morte em todo o mundo. De acordo com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS), estima-se que em 2016, cerca de 17,9 milhões de pessoas morreram decorrentes dessas doenças, o que representa 31% de todas as mortes em nível global. Ainda segundo a OPAS, mais de três quartos dessas mortes acontecem em países de média e baixa renda, como o Brasil, o que justifica ainda mais tal acompanhamento (CAMPBELL et al., 2021; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Diversos parâmetros para avaliação do risco cardiovascular são utilizados em todo o mundo, com diferentes abordagens, custos e graus de dificuldade de determinação. Dentre esses parâmetros, a dosagem da Proteína C Reativa (PCR) é um dos métodos de menor custo e maior facilidade de dosagem (LIU et al., 2020; SEO et al., 2013).

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em resposta ao aumento de interleucinas 6 e 1 e fator de necrose tumoral (TNF), decorrente de processos inflamatórios crônicos ou agudos. Sua função fisiológica está baseada principalmente na ligação a patógenos e células lesadas e/ou apoptóticas com consequente ativação da via clássica do sistema complemento. Também possui a capacidade de potencializar a produção de interleucinas como a IL-1 $\beta$  e IL-6, bem como TNF por macrófagos

periféricos e monócitos sanguíneos (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; IKEZAKI et al., 2019; SEO et al., 2013).

Especialmente o excesso de tecido adiposo – com infiltração de macrófagos - e a resistência à insulina e hiperglicemia são potentes estimuladores da secreção de interleucina – 6 e TNF. Uma vez na corrente sanguínea, estas substâncias são responsáveis por promover a secreção da PCR no fígado. A PCR, além de atuar como sinalizador inflamatório tem também forte influência na progressão da aterosclerose. Plaquetas ativadas podem se ligar à PCR pentamérica (com potencial anti-inflamatório), e assim resultar na produção da forma monomérica desta proteína. Ao contrário da PCR pentamérica, a monomérica é bastante pró-inflamatória e aumenta a adesão de plaquetas no endotélio, além de estimular a formação de agregados plaquetas-neutrófilos e estimular assim a atividade protrombótica (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; RIBEIRO et al., 2014; SEVEN et al., 2015).

Esta proteína tem sido extensivamente estudada como preditora da doença arterial coronariana inclusive em indivíduos com SM dado o já conhecido risco cardiovascular desta síndrome. Estudos demonstram que a alteração nos níveis séricos de PCR está relacionada com todos os parâmetros da SM individualmente ou em conjunto e com o risco cardiovascular, motivo pelo qual a mesma tem sido utilizada nas pesquisas e na prática clínica para avaliar a inflamação e o risco cardíaco dos indivíduos. Para indicação de risco cardiovascular, a forma mais indicada de dosagem de PCR é a ultrasensível. Nesse caso, a PCR é classificada da seguinte forma:  $< 1$  mg/L (baixo risco); 1 a 2,99 mg/L (risco médio) e  $\geq 3$  mg/L (alto risco). Cabe ressaltar que devido à sua baixa especificidade, valores muito elevados (maiores que 8 mg/L) podem indicar infecção ou inflamação aguda (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; FIOLET et al., 2020; IKEZAKI et al., 2019; LIU et al., 2020; QUISPE et al., 2020; RIBEIRO et al., 2014; SEVEN et al., 2015).

Mesmo a despeito de seu baixo custo, em muitas circunstâncias a dosagem da PCR é inviável, bem como a realização de outros exames bioquímicos, principalmente em locais mais longínquos e de menor renda. Por esse motivo, a utilização de parâmetros antropométricos é também indicada por entidades de saúde de todo o mundo como alternativa de avaliação do risco cardiovascular de indivíduos com e sem diagnóstico de doenças (ASHWELL; HSIEH, 2005; DUNKLEY et al., 2009; ROSS et al., 2020).

O primeiro parâmetro antropométrico para indicar obesidade, e consequentemente, risco cardiovascular foi o Índice de Massa Corporal (IMC). Este índice é obtido dividindo-se o peso pelo quadrado da altura do indivíduo, e é interessante para indicar se a proporção entre essas duas variáveis está harmônica. Porém, o IMC não é capaz de indicar a composição corporal, e não permite identificar se o “excesso de peso” é proveniente de gordura ou massa muscular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Por esse motivo, após pesquisadores identificarem que o excesso de gordura na região abdominal era o responsável pelo aumento do risco cardiovascular, outros parâmetros foram criados para identificar o risco metabólico das pessoas. Dentre esses, a CC é atualmente a mais utilizada (ADEGBIJA; HOY; WANG, 2015; ASHWELL; GIBSON, 2020; ROSS et al., 2020; WAKI et al., 2020).

A aferição da CC é um instrumento válido, e para ser tomada, deve-se palpar o rebordo intercostal (última costela) e a crista ilíaca e medir o ponto médio entre essas duas regiões anatômicas. Nesse ponto médio, a fita deve ser posicionada e circundado o abdômen do indivíduo para obter a CC (ASHWELL; GIBSON, 2020; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011; ROSS et al., 2020; WAKI et al., 2020). No entanto, nem sempre essa medida é fácil de ser realizada, principalmente em indivíduos com excesso de peso e de gordura abdominal dada a dificuldade em palpar essas regiões. Nesses casos, algumas opções à CC têm sido sugeridas como a marcação da cintura natural e a cicatriz umbilical (denomina circunferência abdominal – CA), as quais também apresentam desafios à sua aplicação. Os pontos de corte indicados para a CC variam de acordo com a população estudada, e para a população da Bahia, utiliza-se o ponto de corte indicado para populações europeias e africanas (94 cm para homens e 80 cm para mulheres), em virtude do processo histórico de construção do Estado e consequente carga genética da população estudada (MILAGRES et al., 2019; RORIZ et al., 2014; ROSS et al., 2020; VIDAL MARTINS et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). No entanto, estudos prévios do nosso grupo demonstraram que os valores de CC podem diferir de forma significativa dos valores de CA, o que chama a atenção sobre a importância da padronização das medidas, a fim de verdadeiramente estimar o risco cardiovascular.

De forma complementar, entendendo que a CC isolada não é o parâmetro mais indicado para indicação do risco cardíaco dos indivíduos, outros índices baseados na CC foram sugeridos. O primeiro deles foi a razão cintura-quadril (RCQ) que tem se mostrado pouco efetivo na indicação desse risco e cujo uso tem sido cada vez mais desestimulado

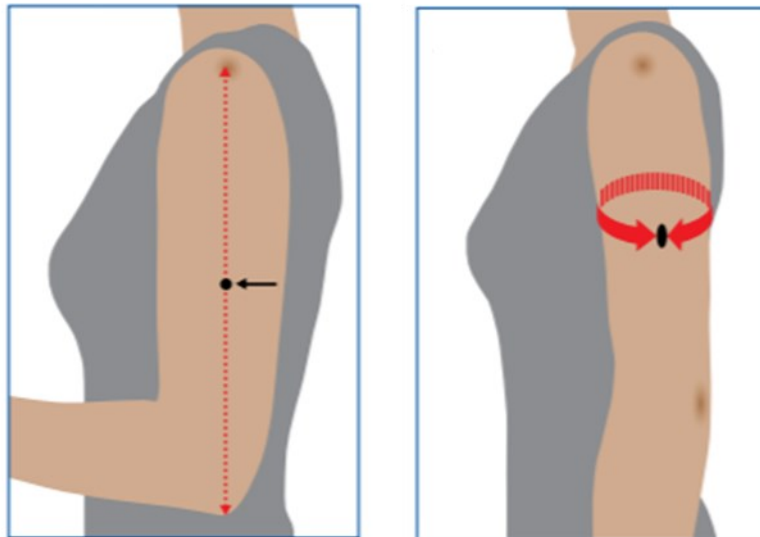
(RORIZ et al., 2014; VIDAL MARTINS et al., 2015). Dessa forma, outros dois índices propostos que também consideram a medida da CC em seu cálculo e objetivam detectar a obesidade e distribuição de gordura corporal, são o índice de conicidade (IC) e a razão cintura-estatura (RCE). O IC é uma medida bem aceita de avaliação do risco cardiovascular e é determinado com base na medida de massa corporal, estatura e perímetria abdominal. Este índice parte do princípio de que algumas pessoas acumulam gordura ao redor do abdômen, o que provoca uma mudança na estrutura corporal da forma de um cilindro (encontrado em pessoas com menor adiposidade abdominal) para um duplo-cone (dois cones com uma base em comum), dispostos um sobre o outro (MILAGRES et al., 2019; PITANGA; LESSA, 2004; RORIZ et al., 2014; VALDEZ, 1991). A RCE, por sua vez, objetiva avaliar a proporcionalidade corporal entre a região abdominal e a altura do indivíduo, e apresenta vantagem quando comparada à CC isolada, inclusive por permitir um ponto de corte único independentemente da idade, sexo e ancestralidade (ASHWELL; HSIEH, 2005; MILAGRES et al., 2019; PITANGA; LESSA, 2006; RORIZ et al., 2014). Ambos os parâmetros são reconhecidos como bons indicadores de obesidade central, e têm sido indicados como preditores do risco cardiometabólico em diferentes faixas etárias. Mais recentemente a circunferência do braço (CB) tem sido também sugerida como uma alternativa à CC na indicação do risco cardiovascular, uma vez que o excesso de tecido adiposo periférico também pode resultar em aumento do risco cardiovascular.

### **Circunferência do Braço**

A CB é uma ferramenta de baixo custo e já bem estabelecida como importante identificador do risco nutricional (principalmente desnutrição moderada e severa) nos indivíduos de diferentes faixas etárias e sexo. Mais recentemente, a CB tem sido indicada como medida para avaliação da obesidade e sobrepeso e doenças metabólicas, e inclusive ganho de peso gestacional (MAALOUF-MANASSEH et al., 2020; NG et al., 2019).

Para a aferição dessa medida, é recomendado que o examinado esteja com o braço relaxado ao longo do corpo, e a medida deve ser tomada circundando a fita inelástica no ponto médio entre o processo acromial da escápula e o olécrano da ulna (Figura 2).

**Figura 2.** Processo de aferição da Circunferência do Braço



A CB representa a soma das áreas constituídas pelos tecidos ósseo, muscular e adiposo na região superior do corpo é um parâmetro antropométrico indicado e validado pela OMS, sendo inclusive indicada pela Associação Britânica de Nutrição Enteral e Parenteral, como alternativa ao uso do IMC em indivíduos impossibilitados de pesar ou medir, a fim de identificar desnutrição ( $CB < 23,5$  cm) ou obesidade ( $CB > 30$ cm) (BAPEN, 2011; DAS et al., 2020; MAALOUF-MANASSEH et al., 2020). Embora seja consenso que o volume de tecido adiposo na região abdominal é responsável pelas doenças associadas à obesidade, outros autores têm sugerido que o excesso de tecido adiposo subcutâneo também pode ser interessante no aumento desse risco, uma vez que o excesso de tecido adiposo subcutâneo na região superior do corpo tem sido associado ao volume de tecido adiposo visceral. Assim, como referência à classificação da CB, é utilizada tabela por percentil proposta por Frisancho (1990), na qual valores inferiores ao percentil 5 indicam risco de doenças e distúrbios associados à desnutrição, enquanto que valores superiores ao percentil 95 indicam risco de doenças relacionadas à obesidade. Essa tabela varia de acordo com idade e sexo do indivíduo. No entanto, a classificação desses fatores considerando os pontos de corte propostos inicialmente por Frisancho podem superestimar os valores ideais para avaliação do risco cardiovascular,

principalmente em indivíduos com SM. A partir dos valores da CB é possível calcular o volume muscular e de gordura na região do braço, valores esses que podem fornecer ainda mais subsídios para identificação do risco de doenças cardiovasculares.

Diante do exposto, o uso da CB como alternativa a outros parâmetros como IMC e CC para estimar o grau de obesidade dos indivíduos é uma estratégia interessante uma vez que sua aferição é fácil de ser realizada e não confere nenhum tipo de constrangimento ao paciente em caso de impossibilidade da realização dessa avaliação nutricional em ambientes com menos privacidade para atendimento do público.

### **Polimorfismos genéticos associados ao perfil antropométrico**

A influência da genética sobre a SM e sobre seus cofatores individualmente já está bem estabelecida. No entanto, medir a influência do fator genético no desenvolvimento das enfermidades que compõem a SM é uma tarefa difícil, e fazê-lo na SM em si representa um desafio ainda maior. Diversos polimorfismos em todos os sistemas corporais têm sido investigados e associados ao desenvolvimento e progressão da SM, e essa influência tem sido cada vez mais documentada.

A herdabilidade representa qual a proporção de variação em um traço fenotípico que é explicado pela genética. Tradicionalmente, a herdabilidade tem sido estimada por estudos familiares ou com gêmeos, embora estudos de associação genômica ampla (GWAS, do inglês, *genome-wide association study*) sejam consideradas excelentes estratégias para identificar novos genes relacionados com a gênese de diversas doenças. Um estudo GWAS busca investigar todas as bases do código genético de milhares de indivíduos e a partir desses dados, fazer testes estatísticos de associação a fim de descobrir polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês, *Single Nucleotide Polymorphism*) relacionados com as alterações estudadas (CHEN et al., 2019; HECHMI et al., 2020; MAROTT et al., 2016; SONG; LEE, 2018). Diversos estudos GWAS têm sido desenvolvidos com a SM e seus componentes individualmente. Dentre esses, dois importantes GWAS foram realizados com o objetivo de compreender a influência da genética sobre parâmetros antropométricos ligados à obesidade e cofatores da SM. O primeiro deles, realizado por Locke e colaboradores (LOCKE et al., 2015), foi realizado com 339.224 indivíduos de ancestralidade europeia, asiática e afro-americana e identificou 97 *loci* relacionados com o IMC. Esses *loci* se mostraram responsáveis por



aproximadamente 2,7% de variação do IMC e sugerem que cerca de 21% da variação no IMC pode ser devido à variação genética. O segundo estudo foi realizado por Shungin e colaboradores (SHUNGIN et al., 2015) e objetivou determinar a arquitetura genética da distribuição de gordura e aumentar a compreensão das conexões moleculares com características cardiometabólicas. Esse estudo foi realizado com 224.459 indivíduos de ancestralidade europeia, do leste e sul asiático e afro-americana e identificou 49 *loci* associados com RCQ ajustado por IMC e 19 *loci* adicionais associados à CC e CQ.

Destes quantitativo de polimorfismos, cinco merecem destaque na população de Salvador – BA: rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKDI*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*).

O gene *CEBPA* (do inglês CCAAT/enhancer binding protein alpha) é responsável pela produção de proteínas ligantes ao amplificador CCAAT alfa e está localizado no cromossomo 19 (q13.1). Esse gene atua como importante fator de transcrição em células de linhagem mielomonocítica, além de supressão tumoral, bloqueando o processo de proliferação celular. Por isso diversos estudos têm mostrado que mutações nesse gene estão relacionadas ao surgimento de tumores, especialmente em células da linhagem mieloide. Por sua vez, no tecido adiposo esse gene é um dos principais fatores de transcrição responsáveis por estimular a adipogênese e camundongos *knockout* para esse gene têm dificuldade em promover acúmulo de lipídios nos adipócitos. Além disso, estudos em modelos murinos demonstram também que no fígado, o *CEBPA* é essencial para homeostase de glicose e lipídios e regula diversos genes metabólicos (BENGOECHEA-ALONSO; ERICSSON, 2010; BOUGHANEM et al., 2019; HONG et al., 2018; OLOFSSON et al., 2008; TCHKONIA et al., 2002; TCHOUKALOVA et al., 2010). Em humanos, pesquisa realizada por Dasilio (DASILIO, 2013), a autora identificou que a expressão de *CEBPA* em tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas é maior que no tecido adiposo visceral.

O gene *GPRC5B* (Receptor acoplado à proteína G, família C, grupo 5, membro B) está localizado no cromossomo 16 (16p12.3) e faz parte da família de receptores acoplados à proteína G. Esses receptores são componentes críticos da membrana envolvidos em processos celulares fundamentais, como sensibilidade ao ambiente e vias adaptativas de transdução de sinal. Os tecidos com maior expressão desse gene são os tecidos cerebral, adiposo, renal e glândulas mamárias e pesquisas em modelos animais têm mostrado que o mesmo está envolvido no processo de proteção contra a obesidade e

RI induzidas pela dieta, principalmente por sua ação no controle da termogênese. Camundongos *knockout* para este gene apresentam fenótipo magro, independente da densidade energética da dieta e distribuição de macronutrientes. Além disso, outra evidência sugere que *GPRC5B* medeia o processo inflamatório principalmente em fibroblastos e coração dos animais estudados (BRÄUNER-OSBORNE; KROGSGAARD-LARSEN, 2000; HIRABAYASHI; KIM, 2020; KIM et al., 2012; KURABAYASHI; NGUYEN; SANADA, 2013; ZAMBRANO et al., 2019).

A PRKD1 (proteína quinase serina/treonina D1) é uma proteína que faz parte da família das proteínas quinases D, e cujo gene homônimo é codificado no cromossomo 14 (14q12). Os membros da família PRKD são efetores da sinalização do diacilglicerol e são ativados a jusante da proteína quinase C por uma variedade de estímulos, incluindo fatores de crescimento e hormônios. A PRKD1, especificamente desempenha um papel em vários processos, como a regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose, reações imunológicas, contração cardíaca, angiogênese e desenvolvimento de câncer. Além disso, essa enzima contribui para a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e auxilia no controle do diabetes *mellitus* tipo 2 (KATABI; XU, 2021; LIU et al., 2021; MUSAMBIL; SIDDIQUI, 2019; QI et al., 2013; RATHMANN; BONGAERTS, 2021).

O entendimento do papel do fígado como órgão central do metabolismo permite compreender, ainda que parcialmente o papel do fator nuclear hepatocitário 4 gama (HNF4G) na SM. Essa proteína é membro da superfamília do receptor de hormônio esteroide, e seu gene é codificado no cromossomo 8 (8q21.13). Sítios de ligação para o *HNF4G* têm sido encontrados em regiões regulatórias de diversos genes expressos no fígado, rins, cérebro e pâncreas e o mesmo, juntamente com o *HNF4A* ativa diretamente genes que regulam a oxidação de ácidos graxos. Polimorfismos nesse gene têm sido associados a diversos transtornos como diabetes, gota, hiperuricemia, distúrbios cognitivos e neoplasias (CHEN et al., 2020; HARA et al., 2000; NAKAHARA et al., 2018; OZEKI et al., 2003; RAMAYO-CALDAS et al., 2014; WANG et al., 2021; ZHU; DENG; ZHOU, 2018). Por fim, a proteína 4 ligadora de RNA semelhante à ELAV (também chamada de antígeno Hu) é codificada pelo gene *ELAVL4* localizado no braço curto do cromossomo 1 (p32.3). Essa proteína possui ligação neuro específica de RNA, sendo altamente expressa no tecido cerebral, e em humanos já foi associada à obesidade, porém o mecanismo envolvido nesse processo permanece bastante incerto

(BEAUMONT et al., 2016; INMAN et al., 1998; LI et al., 2017; WANG; SPEAKMAN, 2016; WANG et al., 2017).

A via pela qual cada um desses genes pode estar envolvido no desencadeamento da SM é diferente, no entanto compreender o efeito individual, mas também conjunto desses genes pode ser mais uma alternativa importante para o tratamento e prevenção desta síndrome.

## MATERIAL E MÉTODOS (Artigos 1 e 2)

A presente tese é dividida em dois objetivos principais, aqui apresentados na forma de artigos. Inicialmente, objetivou-se verificar a associação entre CB e níveis séricos de Proteína C Reativa em pessoas com SM.

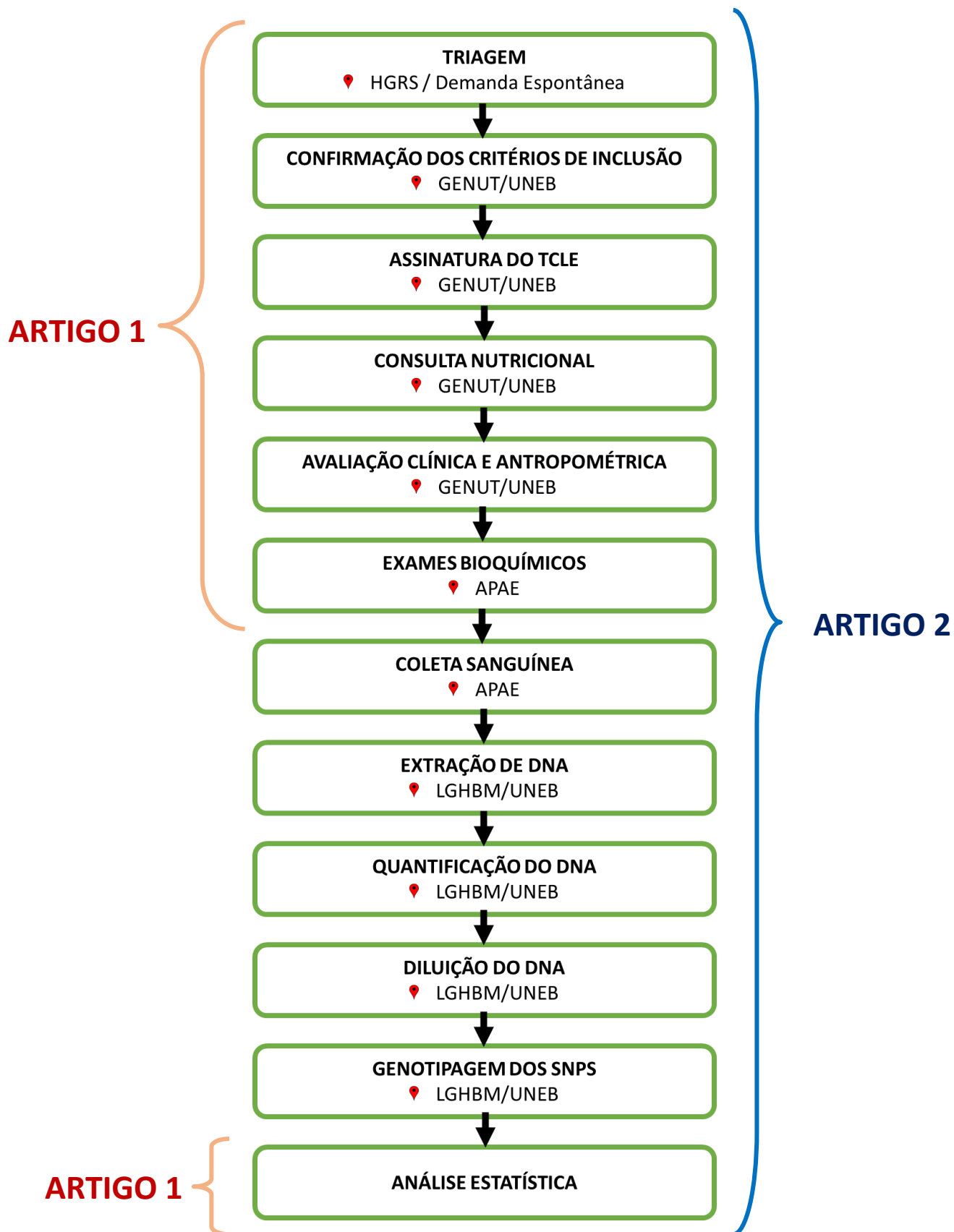
Para o cumprimento desse primeiro objetivo (**ARTIGO 1**) foram analisados os dados antropométricos, clínicos e bioquímicos de pessoas com SM atendidas no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). A abordagem foi quantitativa e analítica. Para definição da SM foi utilizado o preconizado pela IDF (2005). A CB foi feita no ponto médio entre o acrômio e o olécrano e os valores médios dessa medida foram comparados entre os grupos de acordo com alteração ou não dos cofatores da SM, sexo, faixa etária e medidas de risco cardiovascular (RCE, IC e PCR). Os níveis séricos de PCR, para estratificação do risco cardiovascular, foram classificados com base na recomendação do próprio laboratório e em dados da literatura. A medida de associação entre CB e CC foi feita com teste de correlação, uma vez que segundo critério para diagnóstico da SM, todos os indivíduos possuíam alteração desse parâmetro, não sendo possível categorizar em grupos diferentes.

No **ARTIGO 2**, o objetivo principal foi identificar a associação entre CB e cinco polimorfismos genéticos, fortemente associados com IMC, RCQ e CC. Os polimorfismos estudados foram obtidos a partir de 2 artigos *GWAS* com padrão populacional diverso, selecionados os que apresentaram maiores valores de beta e que possuíam maior prevalência em afrodescendentes, a fim de se aproximar mais do perfil da população estudada, mista brasileira. Dessa forma, foram incluídos os polimorfismos rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKDI*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*) nessa pesquisa. A abordagem desse segundo artigo foi também descritiva e analítica e foram comparados os valores médios de CB em cada genótipo dos polimorfismos estudados.

Para a realização do segundo artigo, foram considerados também indivíduos com SM, dos quais foram coletados dados antropométricos, clínicos e bioquímicos. Com relação às análises genéticas, inicialmente foi extraído DNA de todas as amostras, com o método de extração salina adaptado de Miller, Dykes e Polesky (1989), e em seguida os

mesmos foram quantificados com auxílio de Nanodrop One® (*Thermo Fisher Scientific Inc.*) e diluídos à concentração de 10ng/mmol. Após diluídas, as amostras foram genotipadas pelo método de Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) com o uso de aparelho Quantstudio 6 Flex® (*Thermo Fisher Scientific Inc.*). Os procedimentos relacionados com as análises dos polimorfismos estudados, foram realizados no Laboratório de Genética Humana e Biologia Molecular (LGHBM) da UNEB com base nos protocolos especificados pela *Thermo Fisher Scientific*.

Ambos artigos ainda não submetidos a periódicos, estão abaixo apresentados em sua totalidade e o Fluxograma a seguir (Figura 3) resume os principais procedimentos metodológicos dos mesmos.



**Figura 3.** Fluxograma resumido dos procedimentos metodológicos da tese

## RESULTADOS

Dois artigos foram originados a partir desta tese.

### ARTIGO 1

#### Associação entre Circunferência do Braço e Proteína C Reativa em indivíduos com Síndrome Metabólica

##### Resumo

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é uma desordem que está associada a altos níveis de Proteína C Reativa (PCR) devido a seu alto risco cardiovascular e potencial inflamatório, em parte, pelo excesso de tecido adiposo visceral, mas também subcutâneo. Uma vez que a gordura abdominal nem sempre é fácil de ser medida, pensar novas ferramentas de baixo custo e de fácil aplicação para quantificação de gordura em indivíduos com SM é necessário, e a medida da circunferência do braço (CB) pode ser uma alternativa viável. **Objetivo:** verificar a associação entre CB e níveis séricos de PCR. **Métodos:** estudo observacional, transversal, com indivíduos com SM de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF). Investigou-se a associação entre CB e sexo, faixa etária, cor da pele, cofatores da SM, níveis séricos de PCR, índice de massa corporal (IMC) e parâmetros antropométricos de risco cardiovascular (índice de conicidade - IC e razão cintura-estatura – RCE). A associação entre CB e CC foi medida por meio de teste de correlação. As associações com variáveis categóricas foram testadas por meio do teste T de *Student* e com variáveis numéricas, por meio de correlação de *Spearman*. Regressão logística multivariada foi calculada para identificar a CB e risco cardiovascular. **Resultados:** Foram avaliados 504 indivíduos de ambos os sexos. A CB foi associada a faixa etária, triglicérides, IMC, RCE, PCR e resistência à insulina (RI) e correlacionada com a CC. O resultado bruto da regressão logística multivariada mostrou que cada cm de CB aumentava em 10% a chance de alto risco cardiovascular (IC 95%: 1,057 – 1,144), porém esse resultado não se confirmou após ajuste por idade e IMC (IC 95%: 0,946 – 1,083). **Conclusão:** A medida da CB esteve associada com níveis séricos de PCR, RCE, CC, RI, faixa etária e triglicérides.

**Palavras-chave:** Proteína C Reativa; Circunferência do Braço; Síndrome Metabólica

## Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição clínica caracterizada pela obesidade aliada a outros fatores de risco cardiovascular (como diabetes, hipertensão e dislipidemias). Estima-se que a prevalência dessa síndrome na população adulta mundial seja em torno de 25%, configurando assim um importante problema de saúde pública (SAKLAYEN, 2018).

Embora a etiologia e a fisiopatologia da SM ainda não estejam completamente elucidadas, tem sido postulado que a resistência à insulina (RI) e o excesso de tecido adiposo, especialmente na região abdominal, estejam envolvidos na gênese deste transtorno. O tecido adiposo é um tecido de intensa atividade metabólica e imunológica, e pode estar distribuído de forma variada ao longo do corpo (BOVOLINI et al., 2021; LEMIEUX; DESPRÉS, 2020; THOR; YAU; RAMADAS, 2021). O tecido adiposo visceral, armazenado na região do abdômen, é medido pela circunferência da cintura (CC) e quando em excesso está comprovadamente associado com o surgimento de doenças metabólicas (como as que compõem a SM) e maiores níveis de Proteína C Reativa (PCR) (KAUR, 2014; QUISPE et al., 2020).

A PCR é um agente inflamatório inespecífico produzido pelo fígado, está relacionada com a prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana e menor inflamação e menor risco cardiovascular. Quando os valores de PCR estão acima de 3 mg/L é observado maior risco cardiovascular, enquanto que a redução desses valores têm sido associados com menos mortalidade em indivíduos com e sem doenças metabólicas (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; FIOLET et al., 2020; QUISPE et al., 2020).

Apesar dessas associações, o uso desta proteína apresenta algumas limitações, dentre elas, o fato de ser um exame invasivo e a baixa inespecificidade. Assim, além da dosagem de PCR, o uso da antropometria tem sido indicado para mensuração do risco cardiovascular. Para identificar esse risco de forma precoce, a estratégia recomendada é por meio da aferição da CC, porém, outros índices e indicadores antropométricos têm sido sugeridos, como a razão cintura-estatura (RCE) e o índice de conicidade (IC) (ASHWELL; GIBSON, 2020; WONG et al., 2021). O IC é uma medida determinada com base na gordura abdominal, massa corporal e estatura, e a RCE considera os valores de CC e estatura, e possui vantagem em relação à CC isolada, uma vez que é regulado diretamente pela altura do indivíduo e possui um ponto de corte único, independente de



sexo, idade e etnia (ASHWELL; GIBSON, 2020; ASHWELL; HSIEH, 2005; VALDEZ, 1991). Ambos os parâmetros representam bons indicadores de obesidade central.

De forma alternativa, estudos recentes têm mostrado que o excesso de gordura na parte superior do corpo, está associado ao aumento de gordura visceral e, portanto, relacionada com distúrbios metabólicos (independente de outras variáveis antropométricas como o Índice de Massa Corporal – IMC) (DAS et al., 2020; KAMIYA et al., 2016; LIANG et al., 2013). Dentre as medidas antropométricas que avaliam a quantidade de gordura na parte superior do corpo, a circunferência do braço (CB) foi recentemente sugerida como alternativa à CC, especialmente porque a medição da CC nem sempre é uma estratégia viável, seja devido à ausência de padrão para sua aferição, seja devido à dificuldade de realizar a medida em indivíduos com obesidade (DAS et al., 2020; KAMIYA et al., 2016; WU et al., 2017; ZHU et al., 2020). Dentre as vantagens do uso da CB como indicador do risco cardiovascular, duas principais podem ser citadas: o baixo custo, tal qual a aferição da CC; e a facilidade de aferição em qualquer ambiente sem risco de constrangimento ao avaliado.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho é verificar a associação entre CB e PCR numa população com SM; e identificar se a CB está associada a diferentes medidas de risco cardiovascular.

## **Material e métodos**

### *Delineamento e População do Estudo*

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, de delineamento transversal, realizado com indivíduos de ambos os sexos, com SM. A amostragem foi do tipo não probabilística, por conveniência. Os sujeitos foram recrutados para este estudo entre abril de 2013 e dezembro de 2019.

Os participantes foram provenientes de demanda espontânea ou do ambulatório de endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos seguindo os seguintes critérios: idade maior que 18 anos; diagnóstico de SM de acordo com o preconizado pela IDF (ZIMMET et al., 2005); sem uso de medicamentos para controle do apetite ou corticoide; não gestante; e sem diagnóstico de: doenças inflamatórias intestinais crônicas, insuficiência renal crônica, doenças hepáticas crônicas, à exceção de esteatose hepática, e nem doenças autoimunes. Os voluntários foram atendidos no Núcleo de Pesquisa em Genômica

Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Foram excluídos dessa pesquisa os indivíduos que a qualquer tempo declinaram de sua participação e retiraram a autorização de uso dos dados.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado da Bahia sob CAAE: 03409712.9.0000.0057 e as diretrizes da Declaração de Helsinque foram seguidas em todas as etapas do estudo. O anonimato, a confidencialidade das informações e a participação voluntária dos participantes foram garantidos. Antes da realização de qualquer procedimento, os voluntários receberam esclarecimentos e os que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### *Dados antropométricos e clínicos*

O peso dos indivíduos foi medido com auxílio de balança digital da marca Toledo®, com capacidade para 150 kg, e a altura com estadiômetro vertical portátil da marca Welmy® com amplitude de 2,20m. A partir dessas medidas foi calculado IMC dividindo-se o peso do indivíduo pelo quadrado de sua altura, e classificado de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2004), em caso de adultos, e de acordo com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (OPAS; SALUD, 2002), em caso de indivíduos idosos.

As circunferências foram aferidas com fita inelástica de fibra de vidro, com dois metros de comprimento, próprias para avaliações antropométricas. A CB foi medida circundando a fita inelástica no ponto médio entre o acrômio o olécrano, e a CC foi aferida no ponto médio entre o rebordo intercostal e a crista íliaca, e quando não possível, na altura da cicatriz umbilical. A RCE foi calculada dividindo-se a CC pela altura do indivíduo e o IC pela seguinte fórmula (Figura 1):

$$\text{Índice C} = \frac{\text{Circunferência Cintura (m)}}{0,109 \sqrt{\frac{\text{Peso Corporal (kg)}}{\text{Estatura (m)}}}}$$

**Figura 1.** Fórmula para cálculo do Índice de Conicidade

Considerou-se o ponto de corte do IC de 1,25 para homens (PITANGA; LESSA, 2004; TARAŠTCHUK et al., 2008) e de 1,36 para mulheres (PAULA, 2009). Para a RCE, o ponto de corte de 0,5 representa o melhor equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para ambos os sexos, indicando que a RCE maior ou igual a este valor está relacionada a

maior risco cardiovascular (ASHWELL; HSIEH, 2005). A aferição da pressão arterial sistêmica foi feita com auxílio de estetoscópio (Littmann®) e tensiômetro (Bic®), seguindo as orientações da VI Diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2010.

A classificação da CB seguiu o proposto por Frisancho (1990) que classifica a CB de acordo com idade e sexo, em diferentes percentis. Foram considerado com obesidade os indivíduos cuja CB esteve acima do percentil 95 (P95).

### *Exames Bioquímicos*

Os exames bioquímicos foram realizados na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador-BA. A glicemia em jejum e os triglicerídeos foram medidos pelo método enzimático, enquanto a insulina de jejum foi realizada pelo método de quimioluminescência; o HDL-c por método colorimétrico e a Proteína C Reativa ultrasensível, por imunoturbidimetria. No que diz respeito à resistência à insulina – calculada pelo índice HOMA – IR (*homeostatic model assessment - insulin resistance*), os valores foram obtidos a partir de um cálculo matemático que utiliza os valores de glicemia e insulina de jejum (MATTHEWS et al., 1985; OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2006). Os valores de glicemia em jejum, triglicerídeos e HDL-c, foram classificados de acordo com a recomendação da IDF (2005), enquanto que a estratificação da PCR ultrasensível para indicação do risco cardiovascular, foi definida da seguinte forma: < 1 mg/L (baixo risco); entre 1 e 2,99 mg/L (risco médio);  $\geq 3$  mg/L (alto risco). Por sua vez, a presença de RI foi avaliada por meio do índice HOMA-IR sendo que, valores > 2,71 indicaram presença de RI. Nessa análise, foram excluídos aqueles indivíduos que faziam uso de insulina exógena para normalização dos índices glicêmicos.

### *Análise Estatística*

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%). Testes de assimetria e curtose foram realizados para verificar se as variáveis estudadas possuíam distribuição normal. A CB apresentou distribuição normal, e por conta disso, as associações entre essa medida e os cofatores da SM e fatores associados foram realizadas com auxílio do Teste T de *Student* ou Análise de Variância (ANOVA) seguida do *post hoc* de Tukey. Uma vez que a CC não pôde ser categorizada e apresentou distribuição não normal, a associação entre essa medida e a CB foi feita com auxílio da Correlação de *Spearman*. A fim de verificar de que forma as variáveis se associavam à CB

individualmente entre os sexos, testes de correlação de *Spearman* foram realizados, uma vez que as variáveis não apresentaram distribuição normal.

Foi testado o modelo de regressão logística multivariada bruta e ajustada, tendo como variável dependente risco cardiovascular de acordo com a PCR, e variável independente, CB. Para entrar no modelo multivariado final de regressão, as variáveis independentes com  $p < 0,20$  foram selecionadas e para permanecer no modelo trabalhou-se com significância de 5%.

Todos os dados foram tabulados em Microsoft Excel® 15.0 (Office 2013) e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for Social Sciences* para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 22.0.

## Resultados

A amostra do estudo foi formada por 504 indivíduos com SM atendidos na Clínica de Nutrição da UNEB. De modo geral, os indivíduos eram adultos (59,9%), do sexo feminino (83,9%), com alteração da pressão arterial (96,6%), da glicemia (80,4%), dos triglicerídeos (74%) e dos níveis séricos de HDL-c (86,9%). Todos os indivíduos apresentavam CC elevada conforme determina a IDF (2006).

Com relação à classificação do risco cardiovascular de acordo com os níveis séricos de PCR, 49,4%, apresentaram risco cardiovascular elevado. Por outro lado, sobre os parâmetros antropométricos de risco cardiovascular, 78,6% da população apresentou alteração no índice de conicidade e 63,5% possuía RCE elevada. Outros dados clínicos e demográficos da população do estudo estão apresentados na Tabela 1.

**Tabela 1.** Dados Clínicos e Demográficos da População de Estudo com SM

	<b>Caraterística</b>	<b>n (%)</b>
<b>SEXO</b>	Feminino	425 (84%)
	Masculino	81 (16 %)
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	Adulto	306 (60,5%)
	Idoso	200 (39,5%)
<b>RAÇA/COR*</b>	Preto	247 (57,1%)
	Pardo	129 (29,8%)
	Branco	57 (13,2%)
<b>COFATORES DA SM</b>	Alteração da Pressão Arterial	486 (96,4%)
	Alteração da Glicemia	408 (80,6%)
	Alteração de Triglicerídeos	377 (74,5%)
	Alteração do HDL-c	440 (87%)
<b>IMC</b>	Eutrofia	66 (12,9%)
	Sobrepeso	104 (20,4%)
	Obesidade	341 (66,7%)

<b>RCE</b>	Risco Cardiovascular Ausente	184 (36,5%)
	Risco Cardiovascular Presente	320 (63,5%)
<b>IC</b>	Risco Cardiovascular Ausente	108 (21,4%)
	Risco Cardiovascular Presente	396 (78,6%)
<b>PCR</b>	Baixo Risco	105 (20,7%)
	Médio Risco	152 (29,9%)
	Elevado Risco	251 (49,4%)

\* 73 pessoas incluídas nesse estudo não quiseram responder sobre raça/cor.

Ao classificar a CB, segundo tabela proposta por Frisancho (1990), notou-se que apenas 19% dos voluntários analisados foram classificados com obesidade, e esse percentual não variou muito entre homens (17,3% de obesidade segundo CB) e mulheres (19,3% de obesidade segundo CB).

A medida da CB foi associada nesse estudo com a faixa etária, alteração de triglicerídeos, IMC, RI e risco cardiovascular, tanto pela PCR quanto pela RCE. É possível perceber pelos nossos resultados, que indivíduos com triglicerídeos dentro dos padrões adequados possuíam maiores médias de CB do que aqueles com tal variável alterada (Tabela 2). Com o objetivo de tentar entender esse comportamento, foi realizada nova análise excluindo os usuários de hipolipemiantes e foi comparado a CB de indivíduos com níveis elevados de triglicerídeos e os que possuíam níveis adequados. Nessa nova análise não foi encontrada associação entre CB e triglicerídeos, de modo que indivíduos com triglicerídeos dentro da normalidade apresentaram CB média de  $34,8 \pm 4,8$ , e o grupo com níveis altos de triglicerídeos apresentaram mesma média e desvio padrão ( $p=0,960$ ).

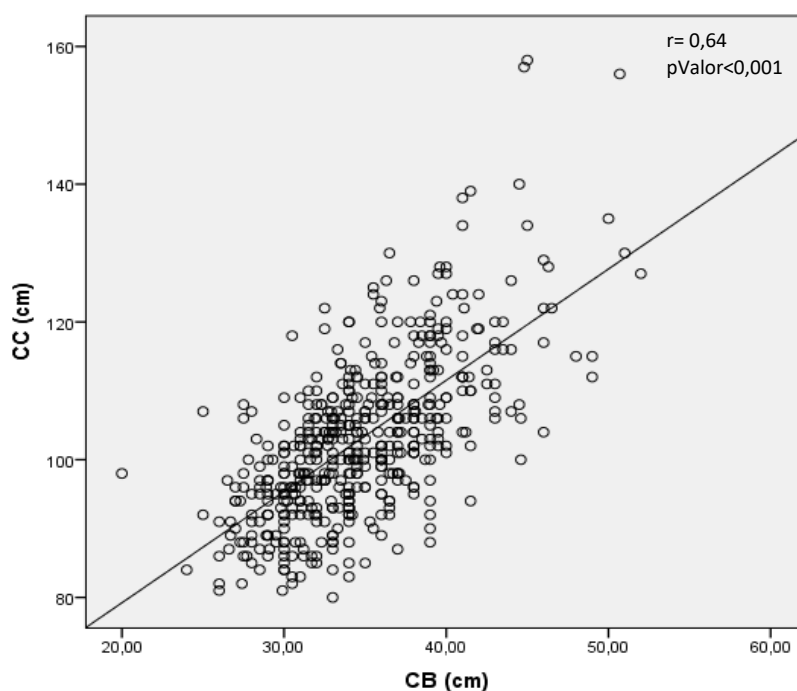
**Tabela 2.** Associação de CB com parâmetros clínicos, antropométricos e sociais.

	<b>Caraterística</b>	<b>CB<sub>cm</sub> média (DP)</b>	<b>pValor</b>
<b>SEXO</b>	Masculino (81)	33,9 (4,1)	0,063
	Feminino (423)	35 (4,9)	
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	Adulto (304)	36,1 (4,9)	<0,001
	Idoso (200)	32,9 (3,9)	
<b>RAÇA/COR*</b>	Preto (244)	35,2 (4,7)	0,197
	Pardo (129)	34,3 (4,7)	
	Branco (57)	34,1 (4,4)	
<b>GLICEMIA</b>	Euglicemia (98)	35,4 (5,4)	0,147
	Disglicemia (406)	34,7 (4,6)	
<b>PRESSÃO ARTERIAL</b>	Normal (18)	33,7 (5,8)	0,306
	Alterada (485)	34,8 (4,8)	
<b>TRIGLICERÍDEOS</b>	Normal (127)	35,7 (5,2)	0,016
	Alterados (377)	34,5 (4,6)	
<b>HDL-c</b>	Normal (64)	34,9 (5,4)	0,813
	Alterada (440)	34,8 (4,7)	
<b>IMC</b>	Eutrofia (65)	29,2 (1,9)	

	Sobrepeso (103)	31,6 (2,4)	<0,001
	Obesidade (336)	36,9 (4,8)	
<b>RCE</b>	Risco Cardiovascular Ausente (183)	32,0 (3,5)	<0,001
	Risco Cardiovascular Presente (317)	36,3 (4,7)	
<b>IC</b>	Risco Cardiovascular Ausente (106)	34,9 (4,6)	0,680
	Risco Cardiovascular Presente (394)	34,7 (4,9)	
<b>PCR</b>	Baixo Risco (102)	33,1 (4,3)	<0,001
	Médio Risco (152)	34,2 (4,7)	
	Elevado Risco (249)	35,9 (4,8)	
<b>RI</b>	Normal (195)	33,8 (4,6)	<0,001
	Alterado (240)	35,9 (4,9)	

\* 73 pessoas incluídas nesse estudo não quiseram responder sobre raça/cor. Em todos os cofatores da SM, o uso de medicamentos foi considerado para indicar alteração do parâmetro. Legenda: HDL -c: lipoproteína de alta densidade; IMC: Índice de Massa Corporal; RCE: Razão Cintura – Estatura; IC: Índice de Conicidade; PCR: Proteína C Reativa; RI: Resistência à Insulina; CB: Circunferência do Braço; DP: Desvio Padrão. Teste T de *Student*.

Uma vez que todos os indivíduos apresentaram CC elevada conforme critério diagnóstico da IDF, a associação entre obesidade visceral e CB foi medida por meio do teste de correlação de *Spearman*. Nesse caso, foi encontrada correlação positiva moderada com a CB, indicando que o excesso de TA visceral, se correlaciona com o excesso de TA subcutâneo (Figura 2).



**Figura 2.** Relação entre CB e CC em sujeitos com SM. CB: Circunferência do Braço; CC: Circunferência da Cintura. Teste de Correlação de *Spearman*.

Além disso, por entender as variações fisiológicas entre os sexos que podem influenciar na medida da CB e de outros parâmetros clínicos, decidimos avaliar a associação entre as variáveis de acordo com o sexo dos indivíduos. Como resultado, em nosso trabalho, encontramos que no sexo feminino houve correlação positiva da CB com IMC, CC, pressão arterial sistólica e diastólica, PCR, HOMA – IR e RCE, e correlação negativa entre CB e idade. Por outro lado, no masculino, a correlação positiva entre CB foi encontrada com IMC, CC, triglicerídeos, HOMA-IR e RCE; e correlação negativa entre CB e HDL-c, pressão arterial sistólica e idade. Os dados das correlações estão mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3.** Relação entre CB e outros parâmetros, de acordo com o sexo, em sujeitos com SM

Variáveis	CB (cm)			
	Sexo Feminino		Sexo Masculino	
	r	pValor	r	pValor
CC (cm)	0,680	<0,001	0,642	<0,001
Glicemia (mg/dL)	-0,084	0,084	-0,098	0,216
PA Sistólica (mmHg)	0,100	0,041	-0,257	0,001
PA Diastólica (mmHg)	0,216	<0,001	-0,047	0,555
Triglicerídeos (mg/dL)	0,018	0,712	0,312	<0,001
HDL-c (mg/dL)	0,015	0,763	-0,178	0,023
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,831	<0,001	0,740	<0,001
RCE	0,432	<0,001	0,642	<0,001
Índice de Conicidade	0,018	0,720	0,076	0,336
HOMA – IR	0,175	<0,001	0,237	0,003
PCR (mg/L)	0,313	<0,001	0,078	0,325

Legenda: CC: Circunferência da Cintura; PA: Pressão Arterial; CB: Circunferência do Braço; IMC: Índice de Massa Corporal; RCE: Razão Cintura-Estatura; HOMA-IR: *homeostatic model assessment - insulin resistance*; PCR: Proteína C Reativa. Teste de Correlação de Spearman

Os resultados da análise de regressão logística multivariada bruta apresentaram que cada cm de CB aumentava em 10% a chance de apresentar alto risco cardiovascular de acordo com os níveis séricos de PCR (IC 95%: 1,057 – 1,144). Porém, após ajuste para IMC e idade, esse resultado não permanecia (IC 95%: 0,946 – 1,083).

## Discussão

O presente estudo encontrou associação positiva entre CB e níveis séricos de PCR. A PCR é uma ferramenta bastante utilizada na prática, e além de marcador de inflamação, inclusive subclínica, é também importante no processo de desenvolvimento da aterosclerose. Em ambiente inflamatório como a SM, a forma pentamérica dessa proteína, naturalmente presente no organismo, sofre dissociação e tem maior facilidade de adesão

a vários tecidos, inclusive ao endotélio. Além disso, a PCR, em sua forma monomérica, estimula a agregação plaquetária no tecido vascular, contribuindo assim para a inflamação e maior risco cardíaco (CARDOSO; LEITE; SALLES, 2016; FIOLET et al., 2020; IKEZAKI et al., 2019; LIU et al., 2020; QUISPE et al., 2020; SEO et al., 2013). Dessa forma, CB elevada pode ser investigado como indicador de risco cardiovascular e de inflamação em indivíduos com SM.

Estudos prévios em diferentes sujeitos demonstraram que a concentração de gordura na região abdominal foi correlacionada com diferentes doenças cardiovasculares e maior risco de mortalidade (DAS et al., 2020; HOU et al., 2019; LIANG et al., 2013; ZANUNCIO et al., 2021). De maneira semelhante, nesse estudo, a medida da CB, que avalia a gordura subcutânea, foi associada a uma série de parâmetros cardiometabólicos como obesidade abdominal, RI, RCE e triglicerídeos.

O uso de um parâmetro antropométrico de avaliação do risco cardiovascular é estimulado por diversas entidades científicas mundiais. No caso de indivíduos com SM, estes sujeitos comumente apresentam obesidade abdominal, e a identificação do risco cardiovascular por meio da CC é dificultada em decorrência do excesso de tecido adiposo. Esse excesso pode impedir a palpação de regiões anatômicas necessárias para sua medição, como o rebordo intercostal; ou pode provocar queda da marcação da cicatriz umbilical. Como resultado, encontrar um método apropriado e mais facilmente conduzido para identificar obesidade abdominal pode favorecer o controle e reduzir a mortalidade em decorrência da SM.

Em estudo realizado por Shi et al (2020) com 9787 indivíduos acima de 40 anos, os autores encontraram forte correlação da CB com CC, parâmetros lipídicos, pressão arterial, e insulina, além de uma associação significativa com SM. Por sua vez, Hou et al (2019), além de detectarem associações positivas entre CB e distúrbios cardiometabólicos, sugerem que a CB possa ser usada como indicador de estratificação de risco na detecção precoce e prevenção de doença cardiovascular (DCV), por ser uma medida fácil, conveniente e de baixo custo, principalmente quando comparada com outras medidas antropométricas. No entanto, esses estudos citados não foram realizados apenas com sujeitos que possuíam SM. Em nosso estudo nós encontramos que a CB pode servir como ferramenta simples e prática para identificar a obesidade abdominal em indivíduos com SM e acompanhar a progressão do risco metabólico do mesmo. Como mostrado nos resultados, maiores valores de CC foram encontrados nos indivíduos com maiores valores



de CB, o que indica que há correlação entre tecido adiposo subcutâneo e visceral em pacientes com SM. Adicionalmente, CB foi bem correlacionada com outras medidas antropométricas como IMC e RCE em ambos os sexos, podendo assim ser uma ferramenta efetiva para indicar obesidade abdominal, obesidade homogênea e risco cardiovascular.

Além do excesso de tecido adiposo, outro elemento que está envolvido na gênese da SM e no risco cardiovascular é a RI. Ao avaliar a associação entre CB e RI, o resultado encontrado permite indicar que a aferição da CB pode ser usada também como um indicador de RI em pessoas com SM (DULLOO, 2005; REED; BAIN; KANAMARLAPUDI, 2021; YANG et al., 2016).

De forma semelhante, a CB foi associada aos triglicerídeos. No entanto, em nosso estudo, indivíduos que apresentavam alteração desse parâmetro, apresentavam menores médias de CB. Porém, ao excluir os indivíduos em uso de hipolipemiantes, esse resultado não se manteve. Assim, é possível sugerir que o resultado inicial seja decorrente do efeito dos hipolipemiantes na redução de gordura e peso corporal, visto que, o uso de medicamentos hipolipemiantes tem objetivo de reduzir triglicerídeos periféricos e inflamação (HYUN et al., 2019; PARISI et al., 2019; RILEY et al., 2008; TAYLOR et al., 2017).

Com relação à associação entre CB e faixa etária, indivíduos mais velhos apresentaram menores valores de CB que os adultos mais jovens. A principal causa para esse resultado pode ser a obesidade sarcopênica. Embora nosso trabalho não tenha se proposto a avaliar a presença de sarcopenia em pessoas com SM, sabe-se que o envelhecimento promove perda de massa muscular involuntária a qual pode ser agravada pelo excesso de tecido adiposo (GORT-VAN DIJK et al., 2021; HOPSTOCK et al., 2021; HU et al., 2021). Em virtude desses e de outros motivos, esses indivíduos demandam mais atenção no que diz respeito ao acompanhamento da evolução da SM, uma vez que a sarcopenia prediz desfechos negativos como morte em pessoas idosas. Além disso, a presença de sarcopenia isolada é também mais um importante fator de risco para doenças cardiovasculares, agravando ainda mais a situação clínica do idoso com SM (TAN et al., 2021; XUE et al., 2021).

É importante ressaltar que de acordo com a classificação proposta por Frisancho (1990), apenas 19% dos indivíduos apresentaram obesidade de acordo com a medida da CB. Esse resultado é importante, pois com isso, é possível perceber que o uso dessa

classificação para obesidade na SM não é adequado. Dessa forma, é indicado a criação de novos pontos de corte para classificação dessa variável, a fim de garantir melhores resultados e interpretações mais precisas. A criação de um ponto de corte para a CB, a fim de identificar obesidade e risco cardiovascular na SM, deve considerar principalmente as diferenças de idade. E para melhor precisar a composição dessa região, é interessante identificar outros parâmetros, como a área muscular do braço.

O uso da CB como alternativa para investigar risco cardiovascular no contexto da obesidade e da SM tem sido sugerido por pesquisadores. No Brasil, no entanto, essa investigação ainda é incipiente. Nesse quesito, esse trabalho é pioneiro, fornecendo uma alternativa à CC para investigação do risco cardiovascular em indivíduos com SM. Por outro lado, esse trabalho apresentou algumas limitações. Primeiramente, a ausência de um grupo sem SM impede a identificação, ou pelo menos a sugestão de valores mais adequados de CB para indicar o risco cardiovascular. Em segundo lugar, o fato de não avaliarmos a composição da CB, por fórmulas específicas, como área muscular do braço corrigida e área de gordura do braço, não permite garantir que maiores valores de CB são realmente por excesso de tecido adiposo em populações com SM. No entanto, apesar das limitações, nossos resultados fornecem evidência de que a CB pode ser uma ferramenta importante para avaliar risco cardiovascular em pessoas com SM.

## **Conclusão**

Em conclusão, a CB foi associada com obesidade central, RI, inflamação e risco cardiovascular, excesso de peso, triglicérides e idade em adultos com SM. Isso sugere que o uso da CB tem grande potencial de aplicação futura na clínica e na Saúde Pública por sua simplicidade e eficácia. Cabe ressaltar, porém que o objetivo não é substituir a CC ou outros parâmetros já bem estabelecidos de avaliação do risco cardiovascular dos indivíduos pela CB, mas fornecer mais um parâmetro de avaliação clínica dos indivíduos.

## ARTIGO 2

### Novos polimorfismos relacionados com parâmetros antropométricos e circunferência do braço em indivíduos com Síndrome Metabólica.

#### Resumo

**Introdução:** Diferentes polimorfismos em diversos genes têm sido investigados e descobertos em associação com a Síndrome Metabólica (SM) e com seus cofatores isoladamente. Dentre esses, cinco foram recentemente descobertos (rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKDI*), rs11583200 (*ELAVLA*) e rs17405819 (*HNF4G*)) associados com índice de massa corporal (IMC) e circunferência da cintura (CC), portanto relacionados à obesidade e risco cardíaco. **Objetivo:** investigar frequência de cinco polimorfismos, recém descobertos, em pessoas com SM e verificar a associação entre esses polimorfismos, parâmetros antropométricos (circunferência do braço - CB, CC, IMC) e cofatores da SM em indivíduos com SM. **Material e Métodos:** Estudo transversal com indivíduos com SM. Os polimorfismos foram genotipados em equipamento *Quantstudio 6*. Os dados foram tabulados em Microsoft Excel e as frequências e demais análises estatísticas foram calculadas com auxílio do software estatístico SPSS versão 22. **Resultados:** As frequências dos polimorfismos na população com SM estudada foi semelhante às frequências encontradas em populações afrodescendentes e europeias. Com relação à associação dos polimorfismos estudados com os parâmetros antropométricos, foi encontrada associação apenas entre rs11847697 (*PRKDI*) e pressão arterial diastólica, e entre rs17405819 (*HNF4G*) e triglicerídeos séricos. Nenhum polimorfismo esteve associado com a CB e nenhum outro parâmetro antropométrico avaliado em indivíduos com SM. **Conclusão:** O alelo *T* do rs17405819 (*HNF4G*) esteve associado com maiores valores de triglicerídeos e o alelo *C* do rs11847697 (*PRKDI*) foi associado a níveis mais altos de pressão arterial.

## Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é altamente prevalente em todo o mundo e tem sido associada a desfechos negativos, incluindo aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares. A etiologia das doenças que compõem a SM inclui um fenótipo complexo derivado de interações entre fatores ambientais e genéticos (KHAN et al., 2021; THOR; YAU; RAMADAS, 2021).

Diferentes polimorfismos em diversos genes têm sido investigados e descobertos em associação com a SM e com seus cofatores isoladamente (CHEN et al., 2019; MUSAMBIL; SIDDIQUI, 2019; RATHMANN; BONGAERTS, 2021; SONG; SUNG; LEE, 2015; WANG et al., 2017). Muitos estudos focam em estudar a associação entre polimorfismos e parâmetros antropométricos, em virtude da facilidade desses parâmetros em serem realizados em qualquer local, quase sempre com baixo custo; e na capacidade dos mesmos em predizerem risco para doenças metabólicas, ou às vezes, doenças metabólicas já existentes (DAGHESTANI et al., 2019; DEN HOED et al., 2013; ILLANGASEKERA et al., 2020; MEHRDAD et al., 2020; PACHOCKA et al., 2020; PRIMO; IZAOLA; DE LUIS, 2020; RUBIO-CHAVEZ et al., 2020; WINKLER et al., 2015). Dessa forma, a atenção aos parâmetros antropométricos pode ser uma estratégia interessante para identificar o risco cardiovascular e dessa forma, tratar o quanto antes, diversas doenças, visto que a avaliação de parâmetros antropométricos já é parte integrante do atendimento de várias especialidades de saúde.

Dentre os artigos que identificaram a associação entre parâmetros antropométricos e polimorfismos genéticos, dois artigos multicêntricos de base populacional merecem destaque. O primeiro deles foi um estudo de associação genômica ampla (GWAS, do inglês, *genome-wide association studies*), realizado por Locke e colaboradores (2015). Nesse estudo, os autores buscaram conhecer novos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados com o índice de massa corporal (IMC). Nesse artigo, foram identificados 97 *loci*, associados com o IMC, dos quais, 56 nunca haviam sido identificados anteriormente na literatura. O segundo artigo, realizado por Shungin e colaboradores (2015) buscou identificar, por meio de GWAS, variantes genéticas associadas IMC, circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ) e razão cintura-quadril (RCQ). Os autores identificaram 49 *loci*, dos quais 33 nunca haviam sido citados na literatura, relacionados com os traços antropométricos citados. Devido à importância dos estudos citados, e principalmente pela presença e avaliação de

populações afrodescendentes, como é a população de Salvador-BA, e outros grupos populacionais, esses dois artigos têm forte relevância para estudos genéticos com populações miscigenadas como a do Brasil. Por isso, a partir desses, foram selecionados cinco SNPs relacionados a IMC e CC, a fim de investigar a associação dos mesmos com parâmetros antropométricos (circunferência do braço - CB, CC, IMC), cofatores da SM e seus fatores associados.

Assim, esse estudo teve como objetivo investigar frequência de cinco polimorfismos recém descobertos (rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKDI*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*)) em pessoas com SM; e verificar se existe associação entre esses polimorfismos, parâmetros antropométricos (CB, CC, IMC) e cofatores da SM em indivíduos com SM.

## **Material e métodos**

O presente estudo é um estudo observacional descritivo transversal, realizado com indivíduos com SM.

### *Delineamento do Estudo*

Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa e delineamento transversal. A amostra do estudo foi do tipo não probabilística de conveniência com pacientes atendidos no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) entre abril de 2013 e dezembro de 2019. Nessa pesquisa foram excluídos os indivíduos que expressaram seu desejo de sair da pesquisa e os seus dados não foram utilizados nas análises de dados.

### *Aspectos Éticos*

Esse estudo é parte integrante de um projeto de pesquisa intitulado “Influência da dieta sem lactose sobre a síndrome metabólica: papel de polimorfismos nos genes da lactase, adiponectina e seu receptor, GIP e receptor, TCF7L2, TNF-alfa, IL-6 e NF-kB”, sob coordenação da Dra. Edilene Queiroz e do Dr. Domingos Rios. Todas as diretrizes e normas contidas na Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde; e todas as recomendações éticas da Declaração de Helsinki foram seguidas. O projeto citado foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade

do Estado da Bahia (UNEB) sob CAEE: 03409712.9.0000.0057 (parecer nº 1283257) e todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo.

### *População do Estudo*

A população do estudo foi composta por indivíduos com idade a partir de 20 anos e com diagnóstico prévio de síndrome metabólica, conforme critérios estabelecidos pela IDF (2006). Todos os voluntários foram atendidos no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) da UNEB, provenientes de demanda espontânea ou encaminhados pelo ambulatório de Endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos.

### *Dados Clínicos e Antropométricos*

Os dados antropométricos avaliados no presente estudo foram peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC), CC e CB. Todos os parâmetros foram medidos no mesmo dia. O peso foi aferido com ajuda de balança fixa da marca Toledo® com capacidade de 150kg. O indivíduo foi posicionado em pé, no centro da balança, com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços, trajando roupas leves. Para a medida da altura, utilizou-se estadiômetro portátil vertical (marca Welmy®) com escala de 0,1cm e amplitude de 2,20m, estando o indivíduo em posição ortostática, com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços e sem adereços na cabeça.

Tendo os valores acima mencionados, o peso foi dividido pela altura ao quadrado a fim de encontrar o IMC [ $IMC = \text{peso}(\text{kg})/\text{altura}^2(\text{m}^2)$ ]. Este foi então classificado de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2004) para adultos e de acordo com a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) (OPAS; SALUD, 2002) para indivíduos idosos. Foi considerado adulto indivíduos com idade até 59 anos e idoso, indivíduos a partir de 60 anos, conforme recomendação da OMS para países em desenvolvimento.

A CC e a CB foram aferidas com fita métrica inelástica e flexível, com precisão de 0,1 cm. A medida da CC foi realizada com o paciente em posição ortostática e o abdômen relaxado, no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, segundo a recomendação da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005). A

CB, por sua vez, foi medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano do braço não dominante do paciente.

A pressão arterial foi aferida com estetoscópio da marca Littmann® e esfigmomanômetro aneroide da marca Bic®, seguindo procedimentos recomendados pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

### *Exames Bioquímicos*

Após consulta, os pacientes foram encaminhados ao Laboratório de Análises Clínicas da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (APAE) de Salvador-BA. Os exames foram realizados após jejum de 12 horas.

As dosagens de colesterol total, HDL-C, triglicerídeos e glicose foram feitas pelo método de colorimetria enzimática, a de insulina por quimioluminescência e a de Proteína C Reativa (ultrassensível) por imunoturbidimetria. O HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance), índice utilizado para a avaliação do grau de resistência à insulina, foi calculado da seguinte forma: glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum ( $\mu\text{UI/mL}$ ) / 22,5. Para a identificação de resistência à insulina nos adultos e idosos foi utilizado o ponto de corte para o índice HOMA-IR preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes ( $> 2,71$ ), baseado em estudo realizado na população brasileira.

### *Coleta de sangue e extração de DNA*

As amostras de sangue dos pacientes foram obtidas por punção venosa da artéria braquial em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) no mesmo momento da coleta de sangue para dosagens dos exames bioquímicos. O sangue foi acondicionado em freezer a  $-20^{\circ}\text{C}$  até o momento da extração do DNA genômico. O protocolo utilizado para a extração do DNA foi uma adaptação do método de extração salina de Miller, Dykes e Polesky (1988). Após a extração, foi realizada a quantificação por espectrofotometria com auxílio do *Nanodrop One*®, para avaliar qualitativa e quantitativamente cada amostra. Foi considerada com qualidade aceitável para genotipagem aquelas amostras cuja razão 260/280nm esteve entre 1,8 e 2,0 e a 260/230nm esteve entre 1,8 e 2,2. Todas as etapas foram realizadas no Laboratório de Genética Humana e Molecular (LGHM) da UNEB.

### Genotipagem dos SNPs

Após a quantificação, as amostras de DNA que estiveram com qualidade adequada foram diluídas com água ultrapura para a concentração de 10,0 ng/μL. Uma alíquota das amostras (1,0 μL), foi então transferida para as placas de 384 poços para a genotipagem dos SNPs usando a tecnologia de TaqMan probe-based 5'-nuclease assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Os SNPs estudados estão apresentados no Quadro 1. Todo os experimentos de genotipagem foram realizados no *Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UNEB em aparelho Quantstudio 6 Flex®*.

**Quadro 1.** Caracterização dos polimorfismos estudados

SNP	Gene	SNP ID	Localização	Sequência de Nucleotídeos
rs4081724	<i>CEBPA</i>	C__26698595_20	Chr.19: 33334040	TAATTCTCTCATGACTGGTGTCTTA[A/G ]CAGCCACCCTCAATCACACACAACA
rs12446632	<i>GPRC5B</i>	C__2612815_20	Chr.16: 19924067	AAGAAATGAGAGACATACAGAGAGG[G /A]GAGTTGGAGGGTGAAGCTGGCTTCT
rs11847697	<i>PRKDI</i>	C__1293175_10	Chr.14: 30045906	CACATGGCTGGGAAAGCCTCAGAAT[C/ T]ATGACAGAAGGTGAAAGGTACTTTT
rs11583200	<i>ELAVL4</i>	C__435984_10	Chr.1: 50094148	AAAAGCAGCGATTTGGAAGCTTTGT[C/ T]TAGGAAAGGTTGCATTTGTTAATTT
rs17405819	<i>HNF4G</i>	C__33049633_10	Chr.8: 75894349	TTAAAGAATACATTTCTAGCATCC[C/T ]ATTTGAATAGATGCGGGCATATGAC

### Análises Estatísticas

Os testes de assimetria e curtose foram usados para verificar se as variáveis estudadas possuíam distribuição normal. As variáveis contínuas foram expressas em medidas de tendência central e de dispersão: média e desvio padrão (DP). As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%). Para comparação entre os genótipos dos SNPs, foi utilizada a análise da variância (ANOVA). As frequências genotípicas dos SNPs foram testadas quanto ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) através do programa Arlequin versão 3.5.2.2. A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 22.0. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.



## Resultados

O estudo foi composto por 506 indivíduos de ambos os sexos, diagnosticados com SM. A Tabela 1 apresenta dados clínicos e demográficos da população de estudo e mostra que a maioria dos indivíduos eram adultos, do sexo feminino, autodeclarados como pretos. Com relação à presença dos cofatores da SM, o critério mais presente foi a elevação da pressão arterial, seguido de baixos níveis de HDL-c, diabetes ou hiperglicemia e triglicérides elevados. Todos os indivíduos apresentavam CC elevada por ser critério diagnóstico da SM, conforme a IDF (2006).

**Tabela 1.** Dados Clínicos e Demográficos da População de Estudo com SM

	<b>Caraterística</b>	<b>n (%)</b>
<b>SEXO</b>	Feminino	425 (84%)
	Masculino	81 (16%)
<b>FAIXA ETÁRIA</b>	Adulto	306 (60,5%)
	Idoso	200 (39,5%)
<b>RAÇA/COR*</b>	Preto	247 (57,1%)
	Pardo	129 (29,8%)
	Branco	57 (13,2%)
<b>COFADORES DA SM</b>	Alteração da Pressão Arterial	486 (96,4%)
	Alteração da Glicemia	408 (80,6%)
	Alteração de Triglicérides	377 (74,5%)
	Alteração do HDL-c	440 (87%)
<b>IMC</b>	Eutrofia	66 (12,9%)
	Sobrepeso	104 (20,4%)
	Obesidade	341 (66,7%)

\* 73 pessoas incluídas nesse estudo não quiseram responder sobre raça/cor.

Com relação aos polimorfismos avaliados nesse trabalho, os mesmos apresentaram equilíbrio de Hardy – Weinberg satisfatório e a Tabela 2 apresenta a sua frequência alélica e genotípica. Embora os protocolos de genotipagem tenham sido seguidos, a taxa de amplificação entre os polimorfismos variou, porém com taxa acima de 80%.

No rs4081724, a frequência do genótipo *G/G* foi de 84,6%, de forma que o alelo *G* esteve presente em 91,4% dos indivíduos estudados. Por sua vez, no rs12446632, a frequência genotípica foi de 80,8% para *A/A* e frequência alélica de 89,2% para o alelo *A*. A distribuição alélica e genotípica do rs11847697 foi equilibrada, sendo que o genótipo mais prevalente foi *C/C* com 38,6% e o alelo *C* esteve presente em 52,8% da amostra. No rs11583200, o genótipo heterozigoto (*C/T*) esteve presente em 58,9% dos indivíduos estudados, com frequência do alelo *C* em 52,5%. Por fim, o rs17405819 teve maior prevalência do genótipo *T/T* (73,7%) e do alelo *T* (84,8%).

**Tabela 2.** Distribuição alélica e genotípica da população de estudo com SM

SNP (Taxa de Amplificação)	GENÓTIPO			FREQUÊNCIA ALÉLICA	
	A/A	A/G	G/G	A	G
rs4081724 (90,9%)	9 (1,9%)	63 (13,4%)	397 (84,6%)	81 (8,6%)	857 (91,4%)
rs12446632 (85,2%)	G/G	G/A	A/A	G	A
	11 (2,5%)	73 (16,7%)	354 (80,8%)	95 (10,8%)	781 (89,2%)
rs11847697 (89,3%)	C/C	C/T	T/T	C	T
	177 (38,6%)	131 (28,5%)	151 (32,9%)	485 (52,8%)	433 (47,2%)
rs11583200 (85,4%)	C/C	C/T	T/T	C	T
	98 (23%)	251 (58,9%)	77 (18,1%)	297 (52,5%)	405 (47,5%)
rs17405819 (88,7%)	C/C	C/T	T/T	C	T
	19 (4,2%)	101 (22,1%)	336 (73,7%)	139 (15,2%)	773 (84,8%)

SNP: Polimorfismo de Nucleotídeo Único

A influência de cada polimorfismo estudado no diâmetro da CB também foi testada, porém nenhum apresentou significância estatística em indivíduos com SM, conforme mostrado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Associação entre a CB e os polimorfismos estudados

		CB <sub>cm</sub> Média (DP)	pValor
rs4081724	A/A	34,2 (4,7)	0,449
	A/G	35,4 (5,0)	
	G/G	34,6 (4,8)	
rs12446632	G/G	34,7 (4,8)	0,601
	G/A	34,9 (5,2)	
	A/A	33,3 (6,1)	
rs11847697	C/C	34,5 (4,6)	0,650
	C/T	35,0 (5,0)	
	T/T	34,9 (5,0)	
rs11583200	C/C	34,8 (4,5)	0,539
	C/T	34,6 (4,5)	
	T/T	35,2 (5,2)	
rs17405819	C/C	34,7 (5,2)	0,592
	C/T	35,3 (5,0)	
	T/T	34,7 (4,8)	

Análise de Variância (ANOVA)

De forma semelhante, ao avaliar a associação dos cofatores da SM com os polimorfismos estudados, não foram encontrados resultados significativos (Tabela 4), nem ao comparar tais polimorfismos com o IMC, HOMA-IR e proteína C reativa.

## Discussão

No presente estudo não foi encontrada associação entre os polimorfismos analisados e a CB de indivíduos com SM. A CB ainda não é um parâmetro antropométrico muito utilizado para indicar risco cardiovascular e obesidade e devido a isso, não é um dos critérios para diagnóstico da SM. Entretanto, diversos autores têm mostrado uma boa

correlação dessa medida com a CC, IMC, razão cintura-estatura e obesidade (DAS et al., 2020; GORT-VAN DIJK et al., 2021; NG et al., 2019; SHI et al., 2020; ZHU et al., 2020). Esses dados também foram confirmados em trabalho realizado por nosso grupo de pesquisa em pacientes com SM, em vias de publicação.

Esse foi o primeiro artigo a investigar a frequência dos SNPs rs4081724 (*CEBPA*), rs12446632 (*GPRC5B*), rs11847697 (*PRKDI*), rs11583200 (*ELAVL4*) e rs17405819 (*HNF4G*) em indivíduos com SM e, especialmente, na população brasileira, que possui alto grau de miscigenação. Esses polimorfismos foram descobertos em dois artigos (LOCKE et al., 2015; SHUNGIN et al., 2015) que avaliaram a relação entre a genética e parâmetros antropométricos em grandes populações de diferentes nacionalidades.

Ao analisar a frequência desses SNPs em adultos com SM, e a associação desses com os cofatores da síndrome, foi encontrada associação apenas entre o rs11847697 (*PRKDI*) e a pressão arterial diastólica e o rs17405819 (*HNF4G*) e triglicerídeos.

A proteína quinase D1, produzida pelo gene *PRKDI*, é expressa nos vasos sanguíneos e parece ser estar envolvida na reatividade vascular mediada pela angiotensina II e pelos receptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, de forma dependente da biodisponibilidade de óxido nítrico no endotélio do vaso. Após ativação pela angiotensina II, a PRKDI promove aumento agudo de aldosterona, a qual está implicada numa série de doenças cardiovasculares (SHAHEEN et al., 2015). Essa parece ser uma forma pela qual esse polimorfismo é associado com a pressão arterial diastólica. Graff e colaboradores (2016) encontraram associação do rs11847697 com maiores valores de IMC em adolescentes. Além disso, esse gene tem sido associado com o desenvolvimento de diversas alterações metabólicas como diabetes, obesidade, alteração na secreção de insulina (AL SAFAR et al., 2013; GRAFF et al., 2013; KHAN et al., 2019; MULLER et al., 2019; POWELL et al., 2020).

O fator hepatocitário nuclear 4 é um importante fator de transcrição, e pode se apresentar em duas isoformas:  $\alpha$  e  $\gamma$ . A isoforma  $\gamma$  é uma proteína sintetizada pela ativação do *HNF4G* e existe em duas variantes (*HNF4 $\gamma$ 1* e *HNF4 $\gamma$ 2*), que são expressas em diversos tecidos, principalmente intestino delgado, rim, cólon e pâncreas. Apesar de possuir tal nome, até pouco tempo acreditava-se que esse gene não era expresso no fígado humano, porém descoberta recente mostrou que a variante *HNF4G1* é expressa no tecido hepático e testículos (CHEN et al., 2020; RAMAYO-CALDAS et al., 2014).

A função do *HNF4G* não está bem estabelecida e este não é um gene muito estudado, porém acredita-se que o mesmo seja capaz de ativar a transcrição do HNF4A em genes alvo. Por sua vez, o *HNF4A* é envolvido numa série de processos metabólicos no fígado, inclusive na maior sensibilidade à insulina, digestão, mobilização, transporte e oxidação de lipídios. Em modelos murinos, mesmo expostos a uma dieta com alto teor lipídico, o aumento de HNF4 $\alpha$  resultou em menores níveis de triglicerídeos e maiores níveis de HDL-c (CHEN et al., 2017, 2020; HARA et al., 2000; HUANG et al., 2020; LAU et al., 2018; WANG et al., 2021). Assim, sugere-se que a presença do alelo *T* do rs17405819 (*HNF4G*) esteja associado a menores níveis dessa proteína no fígado e consequentemente, maiores valores de triglicerídeos. A presença do alelo *T* já havia previamente sido associado com alteração do IMC em indivíduos de diferentes populações, e os resultados de nosso estudo apresentaram uma tendência semelhante, de forma que indivíduos com o alelo *T* apresentaram maiores valores de triglicerídeos.

Estudos anteriores com diferentes polimorfismos, nesse gene, encontraram associação entre tais polimorfismos e obesidade adulta e infantil, hiperuricemia e gota (AHMAD et al., 2015; BERNDT et al., 2013; BOOCOOCK et al., 2020; CHEN et al., 2017; DONG et al., 2017, 2017; KÖTTGEN et al., 2013; SELVANAYAGAM et al., 2018; ZHU; DENG; ZHOU, 2018).

Esse foi o primeiro estudo a investigar a associação de polimorfismos genéticos com a CB no contexto da obesidade. Dessa forma, justamente por investigar novos parâmetro, o mesmo traz a proposta de lançar luz sobre essas novas variantes estudadas que podem estar implicadas no desenvolvimento e progressão da SM. No entanto, esse estudo apresenta algumas limitações: primeiramente a falta de um grupo controle sem SM faz com que os resultados aqui apresentados possuam validade externa limitada. Em segundo lugar, a amostra utilizada foi uma amostra de conveniência e não foi calculada, sendo dessa forma difícil garantir que o *n* utilizado foi o suficiente para responder às questões sugeridas, especialmente em trabalhos envolvendo genética.

## **Conclusão**

Os resultados aqui expostos permitem concluir que as variantes rs17405819 (*HNF4G*) e rs11847697 (*PRKDI*) foram associadas aos níveis séricos de triglicerídeos e pressão arterial diastólica, respectivamente, em indivíduos com SM. Novos estudos, com

diferentes desenhos experimentais devem ser realizados a fim de garantir melhor compreensão dos efeitos de tais polimorfismos sobre indivíduos com e sem SM.

Tabela 4. Associação entre cofatores da SM e polimorfismos estudados

		CC	pValor	PAS	pValor	PAD	pValor	Glicemia	pValor	HDL-c	pValor	TG	pValor
<b>rs4081724</b> <b>(CEBPA)</b>	A/A	97,44 (9,1)		141,1 (12,7)		86,7 (13,2)		127 (43,2)		44,1 (11,1)		163,7 (88,8)	
	A/G	103,54 (11,6)	0,362	139,4 (22)	0,658	87,4 (14,9)	0,537	120,6 (38,1)	0,080	44,8 (9,2)	0,969	144,8 (92,7)	0,396
	G/G	103 (12,0)		141,1 (19,7)		89,4 (14,5)		139,1 (65)		44,5 (9,3)		118,4 (6,0)	
<b>rs12446632</b> <b>(GPRC5B)</b>	G/G	96,36 (13,1)		142,7 (22,4)		87,3 (17,4)		108,1 (29,9)		43,7 (11,2)		142,6 (75,7)	
	G/A	103,38 (13,7)	0,188	142,3 (22,1)	0,962	90,5 (13,9)	0,573	140,4 (59,4)	0,251	44,3 (8,6)	0,945	164 (71,1)	0,754
	A/A	102,8 (11,5)		141,7 (20,2)		88,6 (14,7)		61,1 (135,2)		44,5 (9,3)		163,6 (96,4)	
<b>rs11847697</b> <b>(PRKD1)</b>	C/C	103,1 (10,3)		142,6 (20,7)		89,4 (14,7)		143,4 (66,3)		43,9 (9,0)		170,6 (107,9)	
	C/T	102,4 (11,9)	0,881	144 (23,4)	0,166	91,5 (15,3)	<b>0,014</b>	134,4 (57,3)	0,092	45,7 (9,4)	0,270	152,6 (80,3)	0,179
	T/T	103 (13,6)		139,5 (17,5)		86,5 (11,9)		128,8 (54,9)		44,7 (9,2)		156,7 (73,5)	
<b>rs11583200</b> <b>(ELAVL4)</b>	C/C	103,5 (12,1)		141,3 (17,1)		87,7 (11,9)		132,9 (67,4)		44,9 (10,1)		155,7 (96,6)	
	C/T	102,3 (12,0)	0,275	142,1 (20,8)	0,688	89,9 (15,2)	0,485	135,1 (55,8)	0,386	44,9 (9,1)	0,959	171,6 (138)	0,513
	T/T	104,8 (11,5)		144 (23,9)		89,3 (16,2)		145,2 (75,9)		44,6 (8,8)		161,7 (74,6)	
<b>rs17405819</b> <b>(HNF4G)</b>	C/C	102,6 (14,6)		141,7 (12,9)		88,4 (14,3)		88,4 (14,3)		132,8 (70,2)		134,8 (60,9)	
	C/T	102,2 (11,9)	0,739	142,7 (20,8)	0,803	90,7 (15,7)	0,443	90,7 (15,7)	0,622	140,3 (64,3)	0,079	191,8 (185,1)	<b>0,015</b>
	T/T	103,3 (12)		141,1 (20,2)		88,5 (14,5)		88,5 (14,5)		133,6 (59,7)		156,3 (86,2)	

Análise de Variância

## **DISCUSSÃO (Artigos 1 e 2)**

Essa tese objetivou responder duas questões principais. Primeiramente, o objetivo foi investigar a associação entre CB e PCR em indivíduos com SM (artigo 1). E em segundo lugar, responder se cinco variantes genéticas, recém descobertas, estavam associadas com os cofatores da SM e com parâmetros antropométricos em indivíduos com SM (artigo 2).

Ambos os estudos foram compostos pelos mesmos indivíduos, sendo em sua maioria mulheres, adultas, de raça/cor preta. Dentre os cofatores da SM, com exceção da CC, que segundo a recomendação da IDF (2006), é critério obrigatório para definição da SM, a alteração da pressão arterial foi o mais prevalente, seguido de alteração do HDL-c, glicemia e triglicerídeos, respectivamente.

Os resultados do artigo 1 mostraram que a CB foi associada com níveis séricos de PCR em indivíduos com SM, e foi também associada com IMC, RCE, triglicerídeos, faixa etária; e correlacionada com a CC. Isso indica que a CB pode indicar tanto obesidade em indivíduos com SM, como presença de RI e risco cardiovascular mais elevado, medidos, respectivamente, pelo índice HOMA-IR e PCR e RCE. Por outro lado, é importante atentar para indivíduos mais velhos que podem também, por conta do processo de envelhecimento, apresentar menos tecido na região do braço.

Outro fator que merece destaque nos resultados do artigo 1, é o fato de que apenas 19% das pessoas com SM, avaliadas no estudo, foram classificadas com obesidade, segundo Frisancho (1991). Esse resultado mostra que estratificar a CB com base nessa classificação para obesidade, não é uma alternativa adequada, por conta dos altos valores de ponto de corte, utilizado nas tabelas, para ambos os sexos. Assim, pensar em pontos de corte mais individualizados e mais adequados para classificação da obesidade pode ser uma alternativa mais viável e adequada.

Embora a CB, tal qual o IMC, não seja capaz de distinguir massa muscular e massa adiposa, em indivíduos com SM, comumente, maiores valores de CB são resultado do excesso de tecido adiposo e não do excesso de tecido muscular. Esse resultado pode ser indicado pela associação encontrada entre a CB e a CC. Ainda assim, é importante avaliar de forma mais individualizada a composição (se músculo ou gordura) da região analisada,

com o auxílio de outras medidas como a área de gordura do braço e a área muscular do braço corrigida.

A partir do artigo 2, foi possível identificar que entre as cinco variantes genéticas estudadas, apenas a rs17405819 do gene *HNF4G* foi associada com alteração dos triglicerídeos e rs11847697 do gene *PRKDI* foi associada com alteração da pressão arterial diastólica. Esses resultados mostraram que a presença do alelo *T* do rs17405819 esteve associado a maiores níveis séricos de triglicerídeos, e a presença do alelo *C* do rs11847697 foi associado a maiores os valores da pressão arterial diastólica.

Com relação aos parâmetros antropométricos avaliados, nenhum dos polimorfismos apresentou associação com IMC, CC ou CB. Os polimorfismos aqui estudados foram recém descobertos e originados de estudos *GWAS* que buscaram identificar variantes genéticas associadas a traços antropométricos de grande validade clínica e científica.

Ambos os artigos foram pioneiros e são importantes para entender, ainda que parcialmente, a influência das variantes genéticas, pouco estudadas, em parâmetros importantes de acompanhamento de pessoas com SM e fornecer subsídios científicos a novos estudos. Além disso, traz à tona a aplicação de novas técnicas para avaliação do risco cardiovascular e obesidade de pessoas com SM.

Cabe ressaltar que em nenhum momento essa tese se propôs ou pensou em esgotar nenhum dos temas aqui apresentados ou substituir ferramentas já validadas e bem aceitas na literatura, mas sim, indicar novas ferramentas a fim de somar no tratamento da SM.



**CONCLUSÃO (Artigos 1 e 2)**

A associação significativa da CB com a PCR em indivíduos com SM, pode sugerir que a CB seja utilizada como ferramenta para análise do risco cardiovascular e obesidade em pessoas com SM, embora ainda seja necessário definir pontos de corte apropriados para a mesma. Por sua vez, sobre os SNPs estudados, nossos dados não encontraram associação entre as variantes avaliadas e parâmetros antropométricos, porém o rs17405819 foi associado com níveis séricos de triglicerídeos e o rs11847697 com pressão arterial diastólica.

## REFERÊNCIAS

ADEGBIJA, O.; HOY, W.; WANG, Z. Prediction of cardiovascular disease risk using waist circumference among Aboriginals in a remote Australian community. **BMC Public Health**, v. 15, n. 1, p. 57, dez. 2015.

AHMAD, S. et al. Physical activity, smoking, and genetic predisposition to obesity in people from Pakistan: the PROMIS study. **BMC Medical Genetics**, v. 16, p. 114, 18 dez. 2015.

AL SAFAR, H. S. et al. A genome-wide search for type 2 diabetes susceptibility genes in an extended Arab family. **Annals of Human Genetics**, v. 77, n. 6, p. 488–503, nov. 2013.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 23, n. 5, p. 469–480, maio 2006.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association**, v. 15, n. 7, p. 539–553, jul. 1998.

ALSALEH, A. et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome<sup>1234</sup>. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 262–269, jul. 2011.

ASHWELL, M.; GIBSON, S. Comments on the article ‘Optimum waist circumference-height indices for evaluating adult adiposity: An analytic review’: Consideration of relationship to cardiovascular risk factors and to the public health message. **Obesity Reviews**, v. 21, n. 9, set. 2020.

ASHWELL, M.; HSIEH, S. D. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 56, n. 5, p. 303–307, ago. 2005.

BALKAU, B. et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. **Diabetes & Metabolism**, v. 28, n. 5, p. 364–376, nov. 2000.

BALKAU, B. et al. The incidence and persistence of the NCEP (National Cholesterol Education Program) metabolic syndrome. The French D.E.S.I.R. study. **Diabetes & Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 526–532, nov. 2003.

BAPEN (BRITISH ASSOCIATION FOR ENTERAL AND PARENTERAL NUTRITION). **The MUST Explanatory Booklet. A guide to malnutrition universal screening tool (MUST) for adults. Malnutrition Action Group.** Redditch: [s.n.].

BEAUMONT, M. et al. Heritable components of the human fecal microbiome are associated with visceral fat. **Genome Biology**, v. 17, p. 189, 26 set. 2016.

BENGOECHEA-ALONSO, M. T.; ERICSSON, J. The ubiquitin ligase Fbxw7 controls adipocyte differentiation by targeting C/EBP $\alpha$  for degradation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 26, p. 11817–11822, 29 jun. 2010.

BERNDT, S. I. et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. **Nature genetics**, v. 45, n. 5, p. 501–512, maio 2013.

BOOCOCK, J. et al. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. **Human Molecular Genetics**, v. 29, n. 6, p. 923–943, 15 abr. 2020.

BOUGHANEM, H. et al. Transcriptional Analysis of FOXO1, C/EBP- $\alpha$  and PPAR- $\gamma$ 2 Genes and Their Association with Obesity-Related Insulin Resistance. **Genes**, v. 10, n. 9, p. 706, 12 set. 2019.

BOVOLINI, A. et al. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. **International Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 3, p. 199–214, mar. 2021.

BRÄUNER-OSBORNE, H.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Sequence and Expression Pattern of a Novel Human Orphan G-Protein-Coupled Receptor, GPRC5B, a Family C Receptor with a Short Amino-Terminal Domain. **Genomics**, v. 65, n. 2, p. 121–128, 15 abr. 2000.

CAMPBELL, N. R. C. et al. WHO HEARTS: A Global Program to Reduce Cardiovascular Disease Burden: Experience Implementing in the Americas and Opportunities in Canada. **Canadian Journal of Cardiology**, v. 37, n. 5, p. 744–755, maio 2021.

CARDOSO, C. R. L.; LEITE, N. C.; SALLES, G. F. Prognostic Importance of C-Reactive Protein in High Cardiovascular Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 5, n. 11, p. e004554, 26 out. 2016.

CHEN, B.-D. et al. TT genotype of rs2941484 in the human HNF4G gene is associated with hyperuricemia in Chinese Han men. **Oncotarget**, v. 8, n. 16, p. 26918–26926, 2 mar. 2017.

CHEN, L. et al. HNF4 Regulates Fatty Acid Oxidation and is Required for Renewal of Intestinal Stem Cells in Mice. **Gastroenterology**, v. 158, n. 4, p. 985- 999.e9, mar. 2020.

CHEN, X. et al. Genetic and Environmental Influences on the Correlations between Traits of Metabolic Syndrome and CKD. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 14, n. 11, p. 1590–1596, 7 nov. 2019.

CURTIS, L. H. et al. Costs of the Metabolic Syndrome in Elderly Individuals: Findings from the Cardiovascular Health Study. **Diabetes Care**, v. 30, n. 10, p. 2553–2558, 1 out. 2007.

DAGHESTANI, M. et al. Molecular dynamic (MD) studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women. **PloS One**, v. 14, n. 2, p. e0211381, 2019.

DAS, A. et al. Mid-upper arm circumference as a substitute of the body mass index for assessment of nutritional status among adult and adolescent females: learning from an impoverished Indian state. **Public Health**, v. 179, p. 68–75, fev. 2020.

DASILIO, K. L. DE A. **Análise da expressão de genes relacionados à adipogênese e à inflamação em tecido adiposo de mulheres com obesidade grau III**. Vitória, Espírito Santo: Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.

DEN HOED, M. et al. Evaluation of common genetic variants identified by GWAS for early onset and morbid obesity in population-based samples. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 37, n. 2, p. 191–196, fev. 2013.

DI DANIELE, N. Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2840, 17 set. 2020.

DONG, Z. et al. Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout. **Scientific Reports**, v. 7, p. 43614, 2 mar. 2017.

DU, Z. et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome based on three definitions in rural northeast China. **Public Health Nutrition**, v. 23, n. 18, p. 3379–3386, dez. 2020.

DULLOO, A. G. A role for suppressed skeletal muscle thermogenesis in pathways from weight fluctuations to the insulin resistance syndrome. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 184, n. 4, p. 295–307, ago. 2005.

DUNKLEY, A. J. et al. Waist circumference measurement: knowledge, attitudes and barriers in patients and practitioners in a multi-ethnic population. **Family Practice**, v. 26, n. 5, p. 365–371, 1 out. 2009.

EINHORN, D. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 9, n. 3, p. 237–252, jun. 2003.

FIOLET, A. T. L. et al. Short-term effect of low-dose colchicine on inflammatory biomarkers, lipids, blood count and renal function in chronic coronary artery disease and elevated high-sensitivity C-reactive protein. **PLoS ONE**, v. 15, n. 8, p. e0237665, 31 ago. 2020.

FRISANCHO, R. **Anthropometric Standards for the Assessment of Growth and Nutritional Status**. Michigan: [s.n.].

GE, H. et al. The prevalence and associated factors of metabolic syndrome in Chinese aging population. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 20034, dez. 2020.

GLUSZEK, S. et al. Anthropometric indices and cut-off points in the diagnosis of metabolic disorders. **PLoS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0235121, 22 jun. 2020.

GORT-VAN DIJK, D. et al. Bioelectrical Impedance Analysis and Mid-Upper Arm Muscle Circumference Can Be Used to Detect Low Muscle Mass in Clinical Practice. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2350, 9 jul. 2021.

GRAFF, M. et al. Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course. **Human Molecular Genetics**, v. 22, n. 17, p. 3597–3607, 1 set. 2013.

GRUNDY, S. M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 25 out. 2005.

HARA, M. et al. No diabetes-associated mutations in the coding region of the hepatocyte nuclear factor-4 $\gamma$  gene (HNF4G) in Japanese patients with MODY. **Diabetologia**, v. 43, n. 8, p. 1064–1069, 9 ago. 2000.

HECHMI, M. et al. Association of rs662799 variant and APOA5 gene haplotypes with metabolic syndrome and its components: a meta-analysis in North Africa. **Bioscience Reports**, v. 40, n. 8, p. BSR20200706, 13 ago. 2020.

HEIDARY, E.; LATIFI, S. M.; AFSHARI, D. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors among Iranian steel workers. **Work**, v. 68, n. 1, p. 181–188, 29 jan. 2021.

HIRABAYASHI, Y.; KIM, Y.-J. Roles of GPRC5 family proteins: focusing on GPRC5B and lipid-mediated signalling. **The Journal of Biochemistry**, v. 167, n. 6, p. 541–547, 1 jun. 2020.

HONG, W. et al. Inhibitory effect of celastrol on adipogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 507, n. 1, p. 236–241, 9 dez. 2018.

HOPSTOCK, L. A. et al. Changes in adiposity, physical activity, cardiometabolic risk factors, diet, physical capacity and well-being in inactive women and men aged 57-74 years with obesity and cardiovascular risk – A 6-month complex lifestyle intervention with 6-month follow-up. **PLoS ONE**, v. 16, n. 8, p. e0256631, 25 ago. 2021.

HOU, Y. et al. Association between mid-upper arm circumference and cardiometabolic risk in Chinese population: a cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 9, n. 9, p. e028904, 8 set. 2019.

HU, F.-J. et al. Mid-Upper Arm Circumference as an Alternative Screening Instrument to Appendicular Skeletal Muscle Mass Index for Diagnosing Sarcopenia. **Clinical Interventions in Aging**, v. 16, p. 1095–1104, 15 jun. 2021.

HUANG, K.-W. et al. Liver Activation of Hepatocellular Nuclear Factor-4 $\alpha$  by Small Activating RNA Rescues Dyslipidemia and Improves Metabolic Profile. **Molecular Therapy - Nucleic Acids**, v. 19, p. 361–370, 6 mar. 2020.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **Disease Models & Mechanisms**, v. 2, n. 5–6, p. 231–237, 2009.

HYUN, M. H. et al. Roles of Achieved Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein on Cardiovascular Outcome in Statin Therapy. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 2019, p. 3824823, 21 nov. 2019.

IKEZAKI, H. et al. Direct Versus Calculated LDL Cholesterol and C-Reactive Protein in Cardiovascular Disease Risk Assessment in the Framingham Offspring Study. **Clinical Chemistry**, v. 65, n. 9, p. 1102–1114, 1 set. 2019.

ILLANGASEKERA, Y. A. et al. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. **BMC research notes**, v. 13, n. 1, p. 34, 16 jan. 2020.

INMAN, M. V. et al. Gene organization and chromosome location of the neural-specific RNA binding protein Elavl4. **Gene**, v. 208, n. 2, p. 139–145, 22 fev. 1998.

JAO, H.-F. et al. Sex Difference in the Associations among Obesity-Related Indices with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 15, p. 3470–3477, 2021.

KAMIYA, K. et al. Complementary Role of Arm Circumference to Body Mass Index in Risk Stratification in Heart Failure. **JACC: Heart Failure**, v. 4, n. 4, p. 265–273, 1 abr. 2016.

KATABI, N.; XU, B. Polymorphous Adenocarcinoma. **Surgical Pathology Clinics**, v. 14, n. 1, p. 127–136, 1 mar. 2021.

KAUR, J. A comprehensive review on metabolic syndrome. **Cardiology Research and Practice**, v. 2014, p. 943162, 2014.

KHAN, J. et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, p. 111557, 1 jul. 2021.

KHAN, S. et al. A role for PKD1 in insulin secretion downstream of P2Y1 receptor activation in mouse and human islets. **Physiological Reports**, v. 7, n. 19, p. e14250, 7 out. 2019.

- KIM, Y.-J. et al. GPRC5B Activates Obesity-Associated Inflammatory Signaling in Adipocytes. **Science Signaling**, v. 5, n. 251, p. ra85–ra85, 20 nov. 2012.
- KOBAYASHI, M. et al. Intra-abdominal fat accumulation is an important predictor of metabolic syndrome in young adults. **Medicine**, v. 99, n. 37, p. e22202, 11 set. 2020.
- KOH, H.-C. E. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Metabolic Function and Insulin Sensitivity in People With Obesity. **Diabetes**, v. 70, n. 10, p. 2225–2236, 1 out. 2021.
- KÖTTGEN, A. et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. **Nature genetics**, v. 45, n. 2, p. 145–154, fev. 2013.
- KRISHNAMOORTHY, Y. et al. Prevalence of metabolic syndrome among adult population in India: A systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0240971, 19 out. 2020.
- KRUPP, K. et al. Prevalence and correlates of metabolic syndrome among rural women in Mysore, India. **Indian Heart Journal**, v. 72, n. 6, p. 582–588, nov. 2020.
- KUMARI, R.; KUMAR, S.; KANT, R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 4, p. 2409–2417, jul. 2019.
- KUNDURACI, Y. E.; OZBEK, H. Does the Energy Restriction Intermittent Fasting Diet Alleviate Metabolic Syndrome Biomarkers? A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 12, n. 10, out. 2020.
- KURABAYASHI, N.; NGUYEN, M. D.; SANADA, K. The G protein-coupled receptor GPRC5B contributes to neurogenesis in the developing mouse neocortex. **Development**, v. 140, n. 21, p. 4335–4346, 1 nov. 2013.
- LAU, H. H. et al. The molecular functions of hepatocyte nuclear factors – In and beyond the liver. **Journal of Hepatology**, v. 68, n. 5, p. 1033–1048, maio 2018.
- LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J.-P. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3501, 14 nov. 2020.
- LI, J. et al. Strategies to increase the efficacy of using gut microbiota for the modulation of obesity. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 11, p. 1260–1271, 2017.
- LIANG, J. et al. Neck Circumference and Insulin Resistance in Chinese Adults: The Cardiometabolic Risk in Chinese (CRC) Study. **Diabetes Care**, v. 36, n. 9, p. e145–e146, 1 set. 2013.
- LIU, Y. et al. Impact of high-sensitivity C-reactive protein on coronary artery disease severity and outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. **Journal of Cardiology**, v. 75, n. 1, p. 60–65, 1 jan. 2020.
- LIU, Y. et al. The oncogenic role of protein kinase D3 in cancer. **Journal of Cancer**, v. 12, n. 3, p. 735–739, 1 jan. 2021.

LOCKE, A. E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 197–206, 12 fev. 2015.

MAALOUF-MANASSEH, Z. et al. Global mid-upper arm circumference cut-offs for adults: a call to action. **Public Health Nutrition**, v. 23, n. 17, p. 3114–3115, dez. 2020.

MAROTT, S. C. W. et al. Components of the Metabolic Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 8, p. 3212–3221, 1 ago. 2016.

MEHRDAD, M. et al. The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 39, n. 1, p. 14, 12 maio 2020.

MILAGRES, L. C. et al. Relação cintura/estatura e índice de conicidade estão associados a fatores de risco cardiometabólico em idosos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 1451–1461, 2 maio 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional**. Brasília: [s.n.].

MULLER, Y. L. et al. Assessing the Role of 98 Established Loci for Body Mass Index in American Indians. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 27, n. 5, p. 845–854, maio 2019.

MUSAMBIL, M.; SIDDIQUI, K. Genetics and genomics studies in type 2 diabetes: A brief review of the current scenario in the Arab region. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 13, n. 2, p. 1629–1632, 1 mar. 2019.

NAKAHARA, S. et al. Polygenic Risk Score, Genome-wide Association, and Gene Set Analyses of Cognitive Domain Deficits in Schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 201, p. 393–399, nov. 2018.

NCEP. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 16 maio 2001.

NG, C. M. et al. Associations of pre-pregnancy body mass index, middle-upper arm circumference, and gestational weight gain. **Sexual & Reproductive Healthcare**, v. 20, p. 60–65, jun. 2019.

OLIVEIRA, L. V. A. et al. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 11, p. 4269–4280, nov. 2020.

OLOFSSON, L. E. et al. CCAAT/Enhancer Binding Protein  $\alpha$  (C/EBP $\alpha$ ) in Adipose Tissue Regulates Genes in Lipid and Glucose Metabolism and a Genetic Variation in C/EBP $\alpha$  Is Associated with Serum Levels of Triglycerides. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 12, p. 4880–4886, 1 dez. 2008.



ORGANIZATION, P. A. H.; SALUD, O. P. DE LA. Encuesta multicéntrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. 2002.

OZEKI, T. et al. Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$  and hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$  as causal factors of interindividual difference in the expression of human dihydrodiol dehydrogenase 4 mRNA in human livers: **Pharmacogenetics**, v. 13, n. 1, p. 49–53, jan. 2003.

PACHOCKA, L. et al. The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and hypertension, as well as environmental, biochemical and anthropometric factors. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 71, n. 2, p. 207–214, 2020.

PARISI, V. et al. Statin therapy modulates thickness and inflammatory profile of human epicardial adipose tissue. **International Journal of Cardiology**, v. 274, p. 326–330, 1 jan. 2019.

PASSIAS, P. G. et al. Metabolic Syndrome has a Negative Impact on Cost Utility Following Spine Surgery. **World Neurosurgery**, v. 135, p. e500–e504, mar. 2020.

PAULA, H. A. DE A. Capacidade preditiva de diferentes indicadores de adiposidade para marcadores de risco da síndrome metabólica em idosas. 18 fev. 2009.

PERES VALGAS DA SILVA, C. et al. The effects of mirabegron on obesity-induced inflammation and insulin resistance are associated with brown adipose tissue activation but not being in the subcutaneous white adipose tissue. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, n. 11, p. 1477–1487, 2021.

PICKHARDT, P. J. et al. Utilizing Fully Automated Abdominal CT–Based Biomarkers for Opportunistic Screening for Metabolic Syndrome in Adults Without Symptoms. **American Journal of Roentgenology**, v. 216, n. 1, p. 85–92, jan. 2021.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 7, p. 259–269, set. 2004.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, p. 157–161, jun. 2006.

POWELL, D. R. et al. Obesity of G2e3 Knockout Mice Suggests That Obesity-Associated Variants Near Human G2E3 Decrease G2E3 Activity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 13, p. 2641–2652, 27 jul. 2020.

PRASUN, P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165838, out. 2020.

PRIMO, D.; IZAOLA, O.; DE LUIS, D. Effects of a high protein/low carbohydrate low-calorie diet versus a standard low-calorie diet on anthropometric parameters and cardiovascular risk factors, role of polymorphism rs3123554 in the cannabinoid receptor

gene type 2 (CB2R). **Endocrinologia, Diabetes Y Nutricion**, v. 67, n. 7, p. 446–453, set. 2020.

QI, M. et al. A new small supernumerary marker chromosome involving 14pter→q12 in a child with severe neurodevelopmental retardation: Case report and literature review. **Gene**, v. 531, n. 2, p. 457–461, 1 dez. 2013.

QUISPE, R. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Discordance With Atherogenic Lipid Measures and Incidence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Primary Prevention: The ARIC Study. **Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease**, v. 9, n. 3, p. e013600, 30 jan. 2020.

RAMAYO-CALDAS, Y. et al. A marker-derived gene network reveals the regulatory role of PPARGC1A, HNF4G, and FOXP3 in intramuscular fat deposition of beef cattle. **Journal of Animal Science**, v. 92, n. 7, p. 2832–2845, 1 jul. 2014.

RATHMANN, W.; BONGAERTS, B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs. **Diabetologia**, v. 64, n. 6, p. 1201–1212, 2021.

REED, J.; BAIN, S.; KANAMARLAPUDI, V. A Review of Current Trends with Type 2 Diabetes Epidemiology, Aetiology, Pathogenesis, Treatments and Future Perspectives. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 3567–3602, 10 ago. 2021.

RIBEIRO, D. R. P. et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein as a Predictor of Cardiovascular Events after ST-Elevation Myocardial Infarction. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 103, n. 1, p. 69–75, jul. 2014.

RICCI, G. et al. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 39, n. 1, p. 8–16, 2 jan. 2017.

RILEY, P. et al. Weight loss, dietary advice and statin therapy in non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 62, n. 3, p. 374–381, 2008.

ROCHLANI, Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 11, n. 8, p. 215–225, ago. 2017.

RORIZ, A. K. C. et al. Evaluation of the Accuracy of Anthropometric Clinical Indicators of Visceral Fat in Adults and Elderly. **PLOS ONE**, v. 9, n. 7, p. e103499, 31 jul. 2014.

ROSS, R. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 3, p. 177–189, mar. 2020.

RUBIO-CHAVEZ, L. A. et al. The rs822396 Polymorphism of the ADIPOQ Gene Is Associated with Anthropometric, Clinical, and Biochemical Alterations Related to the Metabolic Syndrome in the Mexican Population. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 18, n. 5, p. 243–250, jun. 2020.

- SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, p. 12, 2018.
- SCHMID-ZALAUDEK, K. et al. Subcutaneous Adipose Tissue Measured by B-Mode Ultrasound to Assess and Monitor Obesity and Cardio–Metabolic Risk in Children and Adolescents. **Biology**, v. 10, n. 5, p. 449, 20 maio 2021.
- SELVANAYAGAM, T. et al. Genome-wide copy number variation analysis identifies novel candidate loci associated with pediatric obesity. **European Journal of Human Genetics**, v. 26, n. 11, p. 1588–1596, nov. 2018.
- SEO, S. M. et al. Correlations Between the Level of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Risk Factors in Korean Adults with Cardiovascular Disease or Diabetes Mellitus: The CALLISTO Study. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 20, n. 7, p. 616–622, 2013.
- SEVEN, E. et al. Adipocytokines, C-Reactive Protein, and Cardiovascular Disease: A Population-Based Prospective Study. **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0128987, 2 jun. 2015.
- SHAHEEN, R. et al. Positional mapping of *PRKD1*, *NRP1* and *PRDM1* as novel candidate disease genes in truncus arteriosus. **Journal of Medical Genetics**, v. 52, n. 5, p. 322, 1 maio 2015.
- SHI, J. et al. Large mid-upper arm circumference is associated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly individuals: a community-based study. **BMC Endocrine Disorders**, v. 20, p. 78, 3 jun. 2020.
- SHUNGIN, D. et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. **Nature**, v. 518, n. 7538, p. 187–196, fev. 2015.
- SIFRIM, A. et al. Distinct genetic architectures for syndromic and nonsyndromic congenital heart defects identified by exome sequencing. **Nature Genetics**, v. 48, n. 9, p. 1060–1065, set. 2016.
- SONG, Y.-M.; LEE, K. Genetic and Environmental Influences on the Associations Between Uric Acid Levels and Metabolic Syndrome Over Time. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 16, n. 6, p. 299–304, ago. 2018.
- SONG, Y.-M.; SUNG, J.; LEE, K. Genetic and environmental relationships of metabolic and weight phenotypes to metabolic syndrome and diabetes: the healthy twin study. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 13, n. 1, p. 36–44, fev. 2015.
- TAN, Z. et al. The relationship between muscular atrophy/sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly: a bibliometrics study. **Annals of Palliative Medicine**, v. 10, n. 8, p. 9136148–9139148, ago. 2021.
- TARASTCHUK, J. C. E. et al. Obesidade e intervenção coronariana: devemos continuar valorizando o Índice de Massa Corpórea? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, p. 311–316, maio 2008.

- TAYLOR, B. A. et al. Effects of statin therapy on weight loss and diabetes in bariatric patients. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 13, n. 4, p. 674–680, 1 abr. 2017.
- TCHKONIA, T. et al. Fat depot origin affects adipogenesis in primary cultured and cloned human preadipocytes. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 282, n. 5, p. R1286–R1296, 1 maio 2002.
- TCHOUKALOVA, Y. D. et al. Regional differences in cellular mechanisms of adipose tissue gain with overfeeding. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 42, p. 18226–18231, 19 out. 2010.
- THOR, S. M.; YAU, J. W.; RAMADAS, A. Nutritional and lifestyle intervention strategies for metabolic syndrome in Southeast Asia: A scoping review of recent evidence. **PLOS ONE**, v. 16, n. 9, p. e0257433, 14 set. 2021.
- VALDEZ, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 44, n. 9, p. 955–956, 1991.
- VIDAL MARTINS, M. et al. Anthropometric indicators of obesity as predictors of cardiovascular risk in the elderly. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 6, p. 2583–2589, 1 jun. 2015.
- WAKI, T. et al. Waist Circumference and Domain-Specific Cognitive Function Among Non-Demented Japanese Older Adults Stratified by Sex: Results from the Takashima Cognition Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 73, n. 3, p. 887–896, 4 fev. 2020.
- WANG, C. et al. Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by SMAD4 deficiency and consequent HNF4G upregulation. **Protein & Cell**, v. 12, n. 2, p. 128–144, fev. 2021.
- WANG, G.; SPEAKMAN, J. R. Analysis of Positive Selection at Single Nucleotide Polymorphisms Associated with Body Mass Index Does Not Support the “Thrifty Gene” Hypothesis. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 4, p. 531–541, 11 out. 2016.
- WANG, T. et al. Pleiotropy of genetic variants on obesity and smoking phenotypes: Results from the Oncoarray Project of The International Lung Cancer Consortium. **PLoS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0185660, 28 set. 2017.
- WHO, E. CONSULTATION. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. **The Lancet**, v. 363, n. 9403, p. 157–163, jan. 2004.
- WINKLER, T. W. et al. The Influence of Age and Sex on Genetic Associations with Adult Body Size and Shape: A Large-Scale Genome-Wide Interaction Study. **PLoS genetics**, v. 11, n. 10, p. e1005378, out. 2015.
- WONG, J. C. et al. Comparison of obesity and metabolic syndrome prevalence using fat mass index, body mass index and percentage body fat. **PloS One**, v. 16, n. 1, p. e0245436, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.** [s.l.] World Health Organization, 1999. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>>. Acesso em: 23 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation.** [s.l.] World Health Organization, 2000. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>>. Acesso em: 25 set. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults.** Geneva: World Health Organization, 2021.

WU, L.-W. et al. Mid-Arm Circumference and All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality among Obese and Non-Obese US Adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III. **Scientific Reports**, v. 7, p. 2302, 23 maio 2017.

XU, T.; ZHU, G.; HAN, S. Prevalence of and lifestyle factors associated with metabolic syndrome determined using multi-level models in Chinese adults from a cross-sectional survey. **Medicine**, v. 99, n. 44, p. e22883, 30 out. 2020.

XUE, Q. et al. Sarcopenia predicts adverse outcomes in an elderly population with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. **BMC Geriatrics**, v. 21, p. 493, 14 set. 2021.

YANG, S. et al. Weight loss before a diagnosis of type 2 diabetes mellitus is a risk factor for diabetes complications. **Medicine**, v. 95, n. 49, p. e5618, 9 dez. 2016.

ZAMBRANO, S. et al. GPRC5b Modulates Inflammatory Response in Glomerular Diseases via NF- $\kappa$ B Pathway. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 30, n. 9, p. 1573–1586, set. 2019.

ZANUNCIO, V. V. et al. Neck circumference and the burden of metabolic syndrome disease: a population-based sample. **Journal of Public Health (Oxford, England)**, p. fdab197, 22 jun. 2021.

ZDROJEWSKI, T. et al. Arm circumference in adults in Poland as an important factor influencing the accuracy of blood pressure readings. **Blood Pressure Monitoring**, v. 10, n. 2, p. 73–77, abr. 2005.

ZHU, W.; DENG, Y.; ZHOU, X. Multiple Membrane Transporters and Some Immune Regulatory Genes are Major Genetic Factors to Gout. **The Open Rheumatology Journal**, v. 12, p. 94–113, 24 jul. 2018.

ZHU, Y. et al. Mid-upper arm circumference as a simple tool for identifying central obesity and insulin resistance in type 2 diabetes. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, p. e0231308, 21 maio 2020.

ZIMMET, P. et al. The Metabolic Syndrome: A Global Public Health Problem and A New Definition. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 12, n. 6, p. 295–300, 2005.

## PRODUÇÕES CIENTÍFICAS

Durante o período em que essa tese foi produzida, alguns outros trabalhos, relacionados diretamente a ela, ou não, foram publicados. Os principais estão abaixo listados:

### **ARTIGOS PUBLICADOS**

- NEIVA, N.B.O.; **SANTOS, L.A.**; ARAÚJO, E.M.Q. *Sleep duration, energy and macronutrient intake in individuals with Metabolic Syndrome*. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v.20, n. 3, p. 441 – 446, 2021
- BRANDÃO, N. A.; COUTINHO, R.; **SANTOS, L. A.**; CARVALHO, G.; LIMA, M. L.; GUIMARAES, R. S.; SOUZA, F. V. P.; Domingos Rios; ARAÚJO, E. M. Q. *Prevalência de Acanthosis Nigricans em indivíduos com Síndrome Metabólica*. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 89681-89695, 2021
- SANTOS, R. S.; **SANTOS, L. A.**; COUTINHO, R.; BRANDÃO, N. A.; ANDRADE, L. L.; OLIVEIRA, M. C. A. M.; VAZQUEZ, M. R.; ALMEIDA, V. F. A.; ARAÚJO, E. M. Q. *Consumo de fibras e água e sua associação com padrão fecal de idosas com síndrome metabólica*. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 90707-90718, 2021
- PIPOLO, G. M.; SILVA, J. V.; BRANDÃO, N. A.; **SANTOS, L. A.**; COUTINHO, R.; GUIMARAES, S.; MARINHO, M. C. G.; ALMEIDA, A. G.; ARAÚJO, E. M. Q. *Estudo de associação entre Compulsão Alimentar Periódica e Síndrome Metabólica*. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 107124-107140, 2021
- CAMPOS JUNIOR, Ademir Rangel; BRANDÃO, Najara Amaral; **SANTOS, Luama Araújo**; LIMA, Claubert Radamés Coutinho De; LIMA, Maria Lúcia Nogueira; SANTOS, Maria Auxiliadora Ferreira; SILVA, Luciana Ferreira da; ARAUJO, Edilene Maria Queiroz. *Ingestão alimentar e níveis séricos de vitamina D em pessoas com síndrome metabólica*. Research, Society And Development, v. 10, 2021
- SILVA, Joane Matos; SILVA, Thomas Thássio Rodrigues De Araújo; FATAL, Lílian Brito Da Silva; SILVA, Caroline Ferraz; MEIRA, Débora Da Silva; LIMA, Claubert Radamés Oliveira Coutinho de; SANTOS, Luama Araujo dos; BRANDÃO, Najara Amaral; SACRAMENTO, Joselita Moura; BORDALLO, Carine De Oliveira Sousa; RIOS, Domingos Lázaro Souza; ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz. *Associação entre hiperuricemia e fatores relacionados à síndrome metabólica em uma população mista da Cidade do Salvador, Bahia, Brasil*. Research, Society and Development, v. 10, 2021
- ARAUJO, E.M.Q.; **SANTOS, L. A.**; COUTINHO, R.; Assis, V.D.; Brandão, N.; Almeida, D. O. de; CARVALHO, G.; FIGUEIRÊDO, C.A.V; FREITAS, H.; LIMA, M. L.; LEMAIRE, D. C.; Domingos Rios. *Genetic and Oral Tests for the Diagnosis of Lactose Intolerance in Mixed-Ancestry Brazilians with Metabolic Syndrome*. Lifestyle Genomics, v. 3, p. 1-9, 2019.

- ARAÚJO, E. M. Q.; ALMEIDA, D. O.; LIMA, C. R. O. C.; SANTOS, L. A.; BRANDÃO, N. A.; SACRAMENTO, J. M.; VAZQUEZ, M. R. *Why is there a High Prevalence of Lactose Intolerance in Brazil? - A Mini Review*. Current Research in Diabetes e Obesity Journal, v. 11, p. 001, 2019
- SANTOS, SILVIA; VINDEROLA, GABRIEL; SANTOS, LUAMA; ARAUJO, EDILENE. *Biodisponibilidad de minerales que lados y no que lados: una revisión sistemática*. Revista Chilena De Nutricion, v. 45, p. 381-392, 2018
- SANTOS, L. A.; LEMAIRE, D. C.; COUTINHO, R.; RIOS, DOMINGOS; CARVALHO, G.; Brandão, N.; ARAÚJO, E. M. Q. *Tempo de trânsito intestinal de indivíduos portadores de síndrome metabólica pela escala de Bristol*. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, p. 338, 2017.
- COUTINHO, R.; SANTOS, L. A.; LEMAIRE, D. C.; Domingos Rios; CARVALHO, G.; Brandão, N.; ARAÚJO, E. M. Q. *Associação entre níveis séricos de vitamina D e componentes da síndrome metabólica em pacientes atendidos no centro de estudos e atendimento dietoterápico da Universidade do Estado da Bahia*. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 16, p. 367-373, 2017
- SILVA, C. F.; MEIRA, D. S.; SILVA, J. M.; ROSSI, T. A.; SANTOS, L. A.; ARAÚJO, E. M. Q. *Articulação extensão e pesquisa no tratamento da Síndrome Metabólica: relato de experiência*. Revista UFG (online), v. 17, p. 61-79, 2017

### **TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSO**

- *Avaliação da efetividade da alimentação cardioprotetora brasileira na redução da pressão arterial e seus fatores de riscos associados em hipertensos usuários de UBS em salvador/Bahia: um ensaio clinico randomizado*. Seminário Marco Zero da Chamada nº 27 /2020 – Pesquisa em Doenças Crônicas Não Transmissíveis e Fatores de Risco Associados – abril de 2021
- SANTANA, J.T.S; SANTOS, L.A.; MAGALHÃES, M.C.A.O. *Utilização da glutamina como imunomodulador na Doença de Crohn – Uma revisão integrativa*. 2ª Semana Brasileira de Doenças Inflamatórias Intestinais, 2020
- Miranda, Larissa da Silva; Santos, Rafaela Silva; Santos, Luama Araújo. *Relação de resistência à insulina e risco cardiovascular*. Congresso Internacional Multiprofissional em Pediatria e Cardiologia: Juntos contra a COVID-19, 2020.
- Santos, Rafaela Silva; Miranda, Larissa da Silva; Santos, Luama Araújo. *Benefícios da ingestão dietética de fitosteróis na prevenção de doença cardiovascular*. Congresso Internacional Multiprofissional em Pediatria e Cardiologia: Juntos contra a COVID-19, 2020.
- Santos, Nivia Giullia de Sales; Brito, Leandro Vitorio; Santos, Luama Araújo. *Suplementação de probióticos na doença arterial coronariana: quais as evidências científicas?* Congresso Internacional Multiprofissional em Pediatria e Cardiologia: Juntos contra a COVID-19, 2020.

- Larissa Da Silva Miranda; Claubert Radamés O. Coutinho-Lima; Lais V. Martins Costa; Rafaela Silva Santos; Ademir Rangel Campos-Junior; Giulia Melo Pipolo; **Luama Araújo Santos**; Najara Amaral Brandão; Jamile Virgens Silva; Edilene Maria Q. Araújo. *Prevalência de Hipovitaminose D em Pacientes com Esteatose Hepática não Alcoólica e Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019
- Rafaela Silva Santos; **Luama Araújo Santos**; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Larissa Silva Miranda; Ademir Rangel Campos-Junior; Giulia Melo Pipolo; Lais V Martins Costa; Najara Amaral Brandão; Jamile Virgens Silva; Edilene\_Maria Q Araújo. *Comparação entre Níveis Séricos de Proteína C Reativa e Ingestão de Fibra Alimentar em Idosas com Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019
- Ademir Rangel Campos-Junior; Najara Amaral Brandão; Lais V Martins Costa; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Larissa Silva Miranda; Rafaela Silva Santos; Giulia Melo Pipolo; **Luama Araújo Santos**; Jamile Virgens Silva; Edilene Maria Q Araújo. *Prevalência de Hipovitaminose D em Pacientes com Hiperlipidemia e Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019
- Jamile Virgens Silva; Giulia Melo Pipolo; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Vanessa Conceição Dias; Ayala Brito Corrêa; Juliana Bonfim S Menezes; Tuíra Brandão Pereira; Viviane C Davino Assis; Najara Amaral Brandão; **Luama Araújo Santos**; Edilene Maria Q Araújo. *Prevalência de Ansiedade e Depressão em Indivíduos com Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019

### **ANAIS DE PUBLICAÇÃO**

- Joane Matos Silva; Thomas Thassio Rodrigues de Araujo Silva; Claubert Radames Oliveira Coutinho de Lima; **Luama Araujo dos Santos**; Giulia Melo Pipolo; Edilene Maria Queiroz de Araújo. *Associação de hiperuricemia e fatores relacionados à Síndrome Metabólica em uma população mista brasileira*. 26º Congresso Brasileiro de Nutrição (CONBRAN). 2020.
- Larissa Da Silva Miranda; Claubert Radamés O. Coutinho-Lima; Lais V. Martins Costa; Rafaela Silva Santos; Ademir Rangel Campos-Junior; Giulia Melo Pipolo; **Luama Araújo Santos**; Najara Amaral Brandão; Jamile Virgens Silva; Edilene Maria Q. Araújo. *Prevalência de Hipovitaminose D em Pacientes com Esteatose Hepática não Alcoólica e Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019
- Rafaela Silva Santos; **Luama Araújo Santos**; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Larissa Silva Miranda; Ademir Rangel Campos-Junior; Giulia Melo Pipolo; Lais V Martins Costa; Najara Amaral Brandão; Jamile Virgens Silva; Edilene\_Maria Q Araújo. *Comparação entre Níveis Séricos de Proteína C Reativa e Ingestão de Fibra Alimentar em Idosas com Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019
- Ademir Rangel Campos-Junior; Najara Amaral Brandão; Lais V Martins Costa; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Larissa Silva Miranda; Rafaela Silva



Santos; Giulia Melo Pipolo; **Luama Araújo Santos**; Jamile Virgens Silva; Edilene Maria Q Araújo. *Prevalência de Hipovitaminose D em Pacientes com Hiperglicemia e Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019

- Jamile Virgens Silva; Giulia Melo Pipolo; Claubert Radamés O Coutinho-Lima; Vanessa Conceição Dias; Ayala Brito Corrêa; Juliana Bonfim S Menezes; Tuíra Brandão Pereira; Viviane C Davino Assis; Najara Amaral Brandão; **Luama Araújo Santos**; Edilene Maria Q Araújo. *Prevalência de Ansiedade e Depressão em Indivíduos com Síndrome Metabólica*. 15º Congresso Nacional da SBAN, 2019

### **CAPÍTULOS DE LIVRO PUBLICADOS**

- PUJOL, Ana Paula (Organizadora). **Genômica Nutricional nos Distúrbios Estéticos** in: *Nutrição Aplicada a Estética*. Rio de Janeiro (RJ): Editora RUBIO. 2020
- NAVES, Andreia (Organizadora). **Sistema Imune e Imunomodulação em Atletas/Desportistas**. In: *Tratado de Nutrição Esportiva Funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2020
- COUTINHO, CRO; **SANTOS, LA**; LEMAIRE, DC. **Inflamação e síndrome metabólica**. In: ARAÚJO, EDILENE MARIA QUEIROZ. *A síndrome metabólica e suas implicações clínicas*. 1. ed. SALVADOR: EDUNEB, 2018. v. 1. 340p



Instituto de Ciências da Saúde

Programa de Pós Graduação

Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas

Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100

Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>