

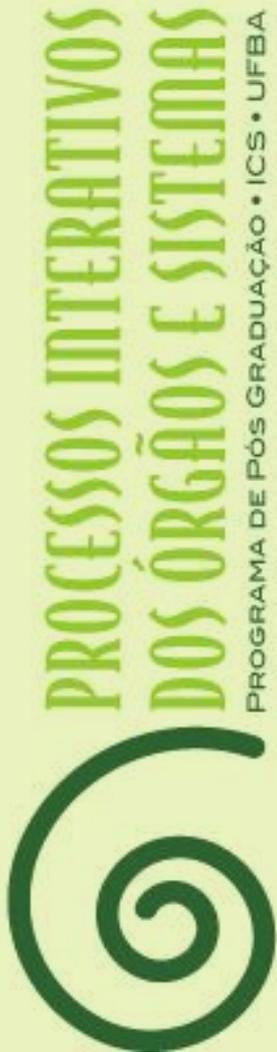
UFBA

Universidade Federal da Bahia
Instituto de Ciências da Saúde

NAJARA AMARAL BRANDÃO

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES
RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO NA RESPOSTA À
INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA SEM LACTOSE EM
PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

**Salvador-Bahia
2024**





**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
PROCESSOS INTERATIVOS DOS
ÓRGÃOS E SISTEMAS**



NAJARA AMARAL BRANDÃO

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS À
INFLAMAÇÃO NA RESPOSTA À INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA
SEM LACTOSE EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

Salvador, Bahia

2024

NAJARA AMARAL BRANDÃO

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS À
INFLAMAÇÃO NA RESPOSTA À INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA
SEM LACTOSE EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Edilene Maria Queiroz Araujo.

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Luama Araujo dos Santos.

Salvador, Bahia

2024

Ficha catalográfica: Keite Birne de Lira CRB-5/1953

Brandão, Najara Amaral.

Influência de polimorfismos em genes relacionados à inflamação na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica. / [Manuscrito]. Najara Amaral Brandão. Salvador, 2024.

97 f.: il.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Edilene Maria Queiroz Araujo.

Coorientadora: Prof^a. Dr^a Luama Araujo dos Santos.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2024.

Inclui referências.

1. Síndrome metabólica. 2. Polimorfismos genéticos. 3. Dietoterapia.
4. Nutrigenética. I. Araujo, Edilene Maria Queiroz. II. Santos, Luama Araujo dos. III. Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciência da Saúde. Programa de Pós- Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas IV. Título.

CDD- 616.1 21.ed.

FOLHA DE APROVAÇÃO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS



TERMO DE APROVAÇÃO DA DEFESA DE TESE

Najara Amaral Brandão

**INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM GENES RELACIONADOS À INFLAMAÇÃO
NA RESPOSTA À INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA SEM LACTOSE EM
PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

Salvador, Bahia, 19 de dezembro de 2024

Comissão examinadora:

Documento assinado digitalmente
govbr EDILENE MARIA QUEIROZ ARAUJO
CPF: 291.121.2024-0224-0188
Verifique em: <https://autidao.ufba.br>

Profa. Dra. Edilene Maria Queiroz Araujo (Examinadora interna)

Documento assinado digitalmente
govbr DANIELA OLIVEIRA DE ALMEIDA
CPF: 291.121.2024-0224-0188
Verifique em: <https://autidao.ufba.br>

Profa. Dra. Daniela Oliveira de Almeida (Examinadora externa)

Documento assinado digitalmente
govbr JAIRZA MARIA BARRETO MEDEIROS
CPF: 291.121.2024-0224-0188
Verifique em: <https://autidao.ufba.br>

Profa. Dra. Jairza Maria Barreto Medeiros (Examinadora interna)

Documento assinado digitalmente
govbr MARIA ESTER PEREIRA DA CONCEIÇÃO MACHADO
CPF: 291.121.2024-0224-0188
Verifique em: <https://autidao.ufba.br>

Profa. Dra. Maria Ester Pereira da Conceição Machado (Examinadora interna)

Documento assinado digitalmente
govbr FERNANDO LUIS DE QUEIROZ CARVALHO
CPF: 291.121.2024-0224-0188
Verifique em: <https://autidao.ufba.br>

Profa. Dra. Fernando Luís de Queiroz Carvalho (Examinador externo)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que me guiou nos momentos de incerteza e fortaleceu minha Fé, permitindo-me superar cada desafio e alcançar cada conquista.

À minha mãe, por todo o seu carinho, amor e dedicação. O seu incentivo me faz ir cada vez mais longe. Você é minha força e inspiração.

À minha orientadora, Dila, já não tenho mais palavras para expressar todo o meu carinho e gratidão. Obrigada por acreditar em meu potencial e por ser tão presente, sendo em vários momentos, muito mais do que uma orientadora. Você é luz, e me sinto privilegiada por essa parceria de tantos anos.

À minha co-orientadora, Luama, que esteve presente em tantos momentos, pelo apoio, pela disponibilidade de tirar minhas dúvidas, me ouvir e aconselhar quando precisei.

Aos meus colegas de pós-graduação e amigos do GENUT, vocês fazem desse o melhor grupo de pesquisa do mundo!

Aos pacientes, nutris e estagiários do GENUT, por sua colaboração e dedicação.

Ao CEAD, em especial, Julia e Prof^a Vera, obrigada pelo carinho de vocês.

À UNEB, minha segunda casa, que me proporciona continuar pesquisando e desenvolver ciência.

Aos meus amigos, que entenderam as ausências, os momentos difíceis, os desabafos, mas também comemoram juntos cada conquista. Vocês foram fundamentais nesse processo.

À APAE e ao HGRS, pela parceria e pelo acolhimento aos nossos pacientes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) pelo auxílio financeiro.

Por fim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente, ajudaram a tornar este trabalho uma realidade. Cada gesto de apoio foi significativo e essencial para que eu pudesse concluir esta etapa da minha vida acadêmica.

BRANDÃO, N. A. **Influência de polimorfismos em genes relacionados à inflamação na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica.** 2024. 97 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2024.

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de alterações com forte base inflamatória. Possui etiologia complexa, com interação de fatores ambientais e genéticos. Dentre os fatores ambientais, a alimentação é uma importante opção de tratamento, com vários tipos de dieta, e a resposta pode ser influenciada pelo genótipo dos indivíduos. Polimorfismos em genes que regulam a produção de citocinas inflamatórias participam dessa interação. Nesse sentido, o objetivo geral desta tese foi investigar se polimorfismos em genes relacionados à inflamação influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose, em pacientes com síndrome metabólica. **Métodos:** Foram realizados dois estudos. O artigo 1 constitui um protocolo de revisão de escopo, que foi conduzido de acordo com o método recomendado pelo *Instituto Joanna Briggs* (JBI) e pelo *check list* proposto pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). Foi desenvolvida uma estratégia de busca preliminar para o *PubMed*, que foi adaptada para as demais bases de dados. Dois revisores independentes realizarão a triagem e a extração dos dados. O artigo 2 é um ensaio clínico randomizado, com adultos e idosos, de ambos os sexos, com SM. Foram coletados dados sociodemográficos, antropométricos, clínicos e nutricionais e realizada uma randomização em três grupos, de acordo com o tipo de dieta: dieta 1, sem lactose; dieta 2, sem lactose e hipocalórica; dieta 3, dieta somente hipocalórica. Os participantes foram submetidos à coleta sanguínea para os exames bioquímicos e extração de DNA, bem como para análise dos polimorfismos: rs1800629 (*TNF*); rs1800896 (*IL-10*); rs1800795 (*IL-6*); e rs1143634 (*IL-1β*). Após seguimento de dois meses da dieta, foram repetidos os exames bioquímicos e coletados novamente os dados antropométricos. Foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas, Kruskal-Wallis para as medianas entre os grupos, e Wilcoxon para diferença nos cofatores após a intervenção, de acordo com o genótipo. Os dados foram analisados pelo programa estatístico R, bem como a adequação das frequências genotípicas dos polimorfismos. **Resultados:** No artigo 1, foi apresentado um protocolo de escopo de acordo com o método JBI; no artigo 2, a população de estudo foi constituída, em sua maioria, do sexo feminino (85%), cor de pele preta (50%), com média de idade de 57,6 ($\pm 8,81$) anos. Com relação ao grupo da dieta sem lactose e hipocalórica, foi encontrada associação estatisticamente significativa do rs1800896 (*IL-10* -1082 G/A) com a circunferência da cintura ($p=0,01$) e com o IMC ($p = 0,002$); no grupo de dieta sem lactose, do rs1143634 (*IL-1β* + 3954C/T) com a glicemia ($p=0,07$) e triglicérides ($p = 0,05$); e, no grupo de dieta hipocalórica, o rs1800629 (*TNF*-308 G/A) com o HOMA-IR ($p= 0,003$). **Conclusão:** O protocolo da revisão de escopo possibilitará investigar a dieta hipocalórica e seus efeitos na SM. Já os dados do artigo 2 demonstraram que o perfil genético inflamatório pode influenciar na resposta à dieta sem lactose.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; polimorfismos genéticos; dietoterapia; nutrigenética.

BRANDÃO, N.A. Influence of polymorphisms in genes related to inflammation on the response to lactose-free diet therapy intervention in patients with metabolic syndrome. 2024. 97f. Thesis (Doctorate) - Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, 2024.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic Syndrome (MetS) is a set of alterations with a strong inflammatory basis. It has a complex aetiology, interacting with environmental and genetic factors. Among the environmental factors, diet is an important treatment option, with various types of diet, and the genotype of the individuals can influence the response. Polymorphisms in genes that regulate the production of inflammatory cytokines participate in this interaction. In this sense, the general objective of this thesis was to investigate whether polymorphisms in genes related to inflammation influence the response to lactose-free dietary intervention in patients with metabolic syndrome. **Methods:** Two studies were carried out. Article 1 is a scoping review protocol, which was conducted according to the method recommended by the Joanna Briggs Institute (JBI) and the checklist proposed by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). A preliminary search strategy was developed for PubMed and adapted for the other databases. Two independent reviewers will perform the screening and data extraction. Article 2 is a randomized clinical trial with adults and elderly people of both sexes, with MetS. Sociodemographic, anthropometric, clinical and nutritional data were collected and randomized into three groups, according to the type of diet: diet 1, lactose-free; diet 2, lactose-free and low-calorie; diet 3, low-calorie diet only. The participants underwent blood collection for biochemical tests and DNA extraction, as well as for analysis of polymorphisms: rs1800629 (TNF); rs1800896 (IL-10); rs1800795 (IL-6); and rs1143634 (IL-1 β). After two months of following the diet, biochemical tests were repeated, and anthropometric data was collected. According to genotype, the chi-square or Fisher's exact tests was used for categorical variables, Kruskal-Wallis for medians between groups, and Wilcoxon for differences in cofactors after the intervention. Data were analyzed using the R statistical program and the adequacy of the genotype frequencies of polymorphisms. **Results:** In article 1, a scoping protocol was presented according to the JBI method; in article 2, the study population consisted mostly of females (85%), black skin color (50%), with a mean age of 57.6 (\pm 8.81) years. Regarding the lactose-free and low-calorie diet group, a statistically significant association was found between rs1800896 (IL-10 -1082 G/A) and waist circumference ($p=0.01$) and BMI ($p=0.002$); in the lactose-free diet group, rs1143634 (IL-1 β +3954 C/T) with blood glucose ($p=0.07$) and triglycerides ($p=0.050$); and, in the low-calorie diet group, rs1800629 (TNF-308 G/A) with HOMA-IR ($p=0.003$). **Conclusion:** The scoping review protocol will allow the investigation of the hypocaloric diet and its effect on MetS. The data from article 2 demonstrated that the inflammatory genetic profile can influence the response to the lactose-free diet.

Keywords: Metabolic syndrome; genetic polymorphisms; diet therapy; nutrigenetics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Fisiopatologia da síndrome metabólica.....	21
Quadro 1	Artigo 2 - Diagnóstico da síndrome metabólica.....	53
Figura 1	Artigo 2 - Delineamento do estudo.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigo 1 – Estratégia de busca para <i>PubMed</i>	42
Tabela 2	Artigo 1 – Dieta hipocalórica e seus principais efeitos sobre a SM	43
Tabela 1	Artigo 2 – Dados sociodemográficos da população de estudo nas diferentes dietas.....	58
Tabela 2	Artigo 2 – Mediana dos cofatores da SM na população estudada de acordo com cada dieta.....	59
Tabela 3	Artigo 2 – Distribuição das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos da população dos grupos, de acordo com cada dieta.....	60
Tabela 4	Artigo 2 – Associação do SNP com os cofatores da SM em resposta à intervenção dietoterápica.....	61
Tabela 5	Artigo 2 – Associação do SNP com os fatores associados da SM em resposta à intervenção dietoterápica.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Adenina
AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
Acetil-CoA	Acetil coenzima A
AGL	Ácidos graxos livres
AHA/NHLBI	<i>American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
API	Proteína ativadora 1
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AVC	Acidente vascular cerebral
BVS	Biblioteca Virtual de Saúde
C	Citosina
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doenças cardiovasculares
DM tipo 2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDTA	Ácido etilenodiamino tetracético
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
ELSA-Brasil	Estudo longitudinal de saúde do adulto brasileiro
G	Guanina
GENUT	Núcleo de Pesquisas e Extensão em Disfunções Metabólicas e Genômica Nutricional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica

HDL-c	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HGRS	Hospital Geral Roberto Santos
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IQR	Intervalo interquartil
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LDL-c	<i>Low density lipoprotein Cholesterol</i>
LGMH	Laboratório de Genética Molecular Humana
LP	Persistência à lactose
MedDiet	Dieta do Mediterrâneo
NCEP/ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OSF	<i>Open Science Framework</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PRISMA-ScR	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews</i>
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RI	Resistência à insulina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SM	Síndrome metabólica
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único

T	Timina
TG	Triglicerídeos
TNF	Fator de necrose tumoral
TNFR	Receptor do fator de necrose tumoral
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UNEB	Universidade do Estado da Bahia
VCAMs	Molécula de adesão celular vascular
VET	Valor energético total
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 HIPÓTESES	18
4 REVISÃO DE LITERATURA	19
4.1 SÍNDROME METABÓLICA	19
4.2 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS	22
4.3 INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA	27
4.4 NUTRIGENÉTICA	30
5 MATERIAL E MÉTODOS	33
6 RESULTADOS	38
6.1 ARTIGO 1- Dieta hipocalórica no tratamento dietoterápico da síndrome metabólica e seus efeitos em adultos: um protocolo de revisão de escopo	38
Introdução	39
Métodos	40
Discussão	44
Conclusão	44
Apêndice	45
Referências	47
6.2 ARTIGO 2- Influência dos polimorfismos dos genes da <i>IL6</i> , <i>TNF</i> , <i>IL-1β</i> e <i>IL-10</i> na resposta dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica	50
Introdução	50
Métodos	52
Resultados	58
Discussão	68
Conclusão	70
Referências	70

7	DISCUSSÃO GERAL	74
8	CONCLUSÃO GERAL	76
	REFERÊNCIAS GERAIS	77
	APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	86
	ANEXO A- Anamnese	89

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição complexa e multifatorial que aumenta o risco de doenças cardiovasculares (DCVs) (Bovolini *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2024; Saklayen, 2018). Fatores como a variabilidade genética, a alimentação, o estilo de vida e o sedentarismo contribuem para o desenvolvimento da SM, e se estima que ela afete 25% da população global, principalmente com o avançar da idade (Kouvari *et al.*, 2022; Saklayen, 2018). A SM possui uma patogênese de base inflamatória, principalmente pela concentração de gordura corporal na região abdominal (Kawai; Autieri; Scalia, 2020). Nesse excesso de tecido adiposo, ocorre hipertrofia dos adipócitos aliada à hipóxia, o que contribui para à infiltração de macrófagos (M1) e células T, produzindo citocinas pró-inflamatórias (Ambroselli *et al.*, 2023; Dayi; Ozgoren, 2022; Ghareeb *et al.*, 2021; Minihane *et al.*, 2015).

Além das citocinas, esse tecido adiposo disfuncional secreta outros fatores inflamatórios que podem contribuir para as alterações fisiopatológicas observadas na SM. Assim, as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel significativo na relação entre obesidade e as doenças a ela associadas, como diabetes, hipertensão, dislipidemias, comuns na SM (Dayi; Ozgoren, 2022; Minihane *et al.*, 2015; Todendi *et al.*, 2016). Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-6, IL-1 β e o fator de necrose tumoral (TNF), promovem inflamação e impedem a cascata de sinalização da insulina, induzindo resistência à insulina (RI), enquanto citocinas anti-inflamatórias, como a IL10, atenuam a resposta inflamatória. Situações em que ocorre o desequilíbrio na produção dessas citocinas proporcionam um estado pró-inflamatório com consequente inflamação crônica de baixo grau (Levstek *et al.*, 2022; Minihane *et al.*, 2015). Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), em genes responsáveis pela produção das citocinas, têm sido associados à desregulação em sua produção e subsequente indução desse desequilíbrio (Almassabi *et al.*, 2023; Freitas *et al.*, 2024; Ghareeb *et al.*, 2021; Madeshiya *et al.*, 2017; Norde *et al.*, 2018).

Fatores ambientais, como a dieta, podem modular o risco de SM, bem como o estado de inflamação (Norde *et al.*, 2018). Dietas ocidentalizadas, com grande proporção de alimentos de alta densidade energética, ricos em carboidratos simples e gordura saturada, além de nutrientes como a lactose, têm sido associadas ao desenvolvimento da SM e à piora do estado inflamatório (Araujo, 2016; Dayi; Ozgoren, 2022; Kouvari *et al.*, 2022; Minihane *et al.*, 2015). A lactose presente nos laticínios pode ser prejudicial, por liberar fatores inflamatórios, quando não digerida, e permanecer intacta no cólon, sendo fermentada pela microbiota local e

podendo levar aos sintomas comuns de intolerância à lactose (Araujo, 2016; Zingone *et al.*, 2023).

Os humanos são seres geneticamente programados para uma redução da enzima lactase ao longo da vida, variando a prevalência da intolerância à lactose nos diferentes grupos étnicos (Catanzaro; Sciuto; Marotta, 2021). Estima-se que 2/3 da população mundial apresente declínio na atividade dessa enzima (Misselwitz *et al.*, 2019). Dessa forma, modificações no estilo de vida, especialmente em hábitos alimentares, são consideradas estratégias no tratamento e prevenção da SM.

Estudos têm indicado que os SNPs podem influenciar na resposta aos tratamentos dietoterápicos (Ghareeb *et al.*, 2021; Norde *et al.*, 2018; Rana *et al.*, 2017). Esses achados destacam a interação entre gene e dieta como uma ferramenta promissora para complementar as recomendações nutricionais no manejo de distúrbios metabólicos (Pérez-Beltrán *et al.*, 2023). Embora alguns estudos apontem a influência da genética, há uma lacuna na literatura científica quanto à avaliação específica de dietas sem lactose em associação com polimorfismos relacionados à inflamação na população com SM. Assim, devido a essa intrínseca relação entre SM, predisposição genética e alimentação, surge o seguinte questionamento: as variantes genéticas relacionadas à inflamação seriam modificadoras da resposta a uma intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com SM?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar se polimorfismos, em genes relacionados à inflamação, influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as informações da literatura disponíveis sobre a dieta hipocalórica e seus efeitos na síndrome metabólica em adultos.
- Verificar se há associação das variantes rs1800629 do gene *TNF*, rs1800795 do gene *IL6*, rs1143634 do gene *IL1B* e rs1800896 do gene *IL10* com os cofatores circunferência da cintura, HDL, triglicerídeos, glicemia e pressão arterial, da SM, em resposta à intervenção dietoterápica sem lactose.
- Verificar se há associação das variantes rs1800629 do gene *TNF* e rs1800896 do gene *IL10*, rs1800795 do gene *IL6* e rs1143634 do gene *IL1B* com fatores associados à SM, proteína C-reativa, colesterol total, LDL-c, insulina, HOMA-IR e índice de massa corporal), em resposta à intervenção dietoterápica sem lactose.

3 HIPÓTESES

- H0: Polimorfismos em genes relacionados à inflamação não influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica.
- H1: Polimorfismos em genes relacionados à inflamação influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica é um importante problema de saúde pública no mundo, crescendo em concomitância com o aumento da incidência de obesidade (Jha *et al.*, 2023). Constitui-se como um conjunto de alterações de origem multifatorial e de etiologia complexa, envolvendo a interação de fatores metabólicos, ambientais e genéticos (Ambroselli *et al.*, 2023; Vajdi; Farhangi; Nikniaz, 2020). Geralmente, o diagnóstico clínico pode ser definido pela presença de três ou mais critérios, que incluem circunferência da cintura aumentada, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemias, o que varia conforme a organização escolhida (Freitas *et al.*, 2024; Jamali *et al.*, 2024).

Algumas organizações trazem definições e pontos de corte específicos para definir a SM, sendo mais importantes os da Organização Mundial da Saúde (OMS) que, em 1999, considerou a presença de resistência à insulina ou glicose alterada como obrigatória, juntamente com duas ou mais das seguintes alterações: HDL reduzido, aumento de triglicerídeos, relação entre cintura e quadril aumentada, pressão arterial elevada e também a microalbuminúria. Ainda em 1999, o *European Group for the study of Insulin Resistance* (EGIR) excluiu dos critérios pessoas com diabetes e também a microalbuminúria, e manteve o diagnóstico de hiperinsulinemia como critério necessário. A resistência à insulina também foi um critério para a SM de acordo com a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), em 2003 (Thor; Yau; Ramadas, 2021).

O *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III), de 2005, não estabelece critério algum como obrigatório, considerando apenas a presença de três ou mais dos seguintes: glicemia, triglicerídeos, circunferência da cintura (CC) e pressão arterial elevados, e HDL baixo. E a *International Diabetes Federation* (IDF), em 2006, traz como obrigatória a CC elevada, juntamente com a presença de dois ou mais dos seguintes parâmetros: glicemia, triglicerídeos e pressão arterial alteradas e colesterol HDL baixo, ou em tratamento medicamentoso para alguma dessas alterações. Em 2009, o IDF e a *American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) unificaram suas definições, retirando apenas a obrigatoriedade da CC e mantendo o diagnóstico de acordo com os parâmetros informados anteriormente (Alberti; Zimmet; Shaw, 2006;

Ambroselli *et al.*, 2023; Bovolini *et al.*, 2021; Saklayen, 2018; Thor; Yau; Ramadas, 2021). Devido a essa diversidade de organizações com pontos de corte específicos, não há uma prevalência global única a respeito de critérios para definição da SM.

Estima-se que essa condição atinja cerca de $\frac{1}{4}$ da população mundial, ou seja, mais de 1 bilhão de pessoas no mundo possuem SM (Noubiap *et al.*, 2022). Dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estimam que a prevalência, no Brasil, seja de 38,4%, sendo maior em mulheres, com baixa escolaridade e idosos (Oliveira *et al.*, 2020). Em estudo com 790 agricultores no Sudeste do Brasil, foi encontrada uma prevalência de 16,3%, de acordo com os critérios do IDF, e de 12,3%, segundo o NCEP/ATP III. Em ambos os casos, as maiores porcentagens foram de mulheres (Cremonini *et al.*, 2023).

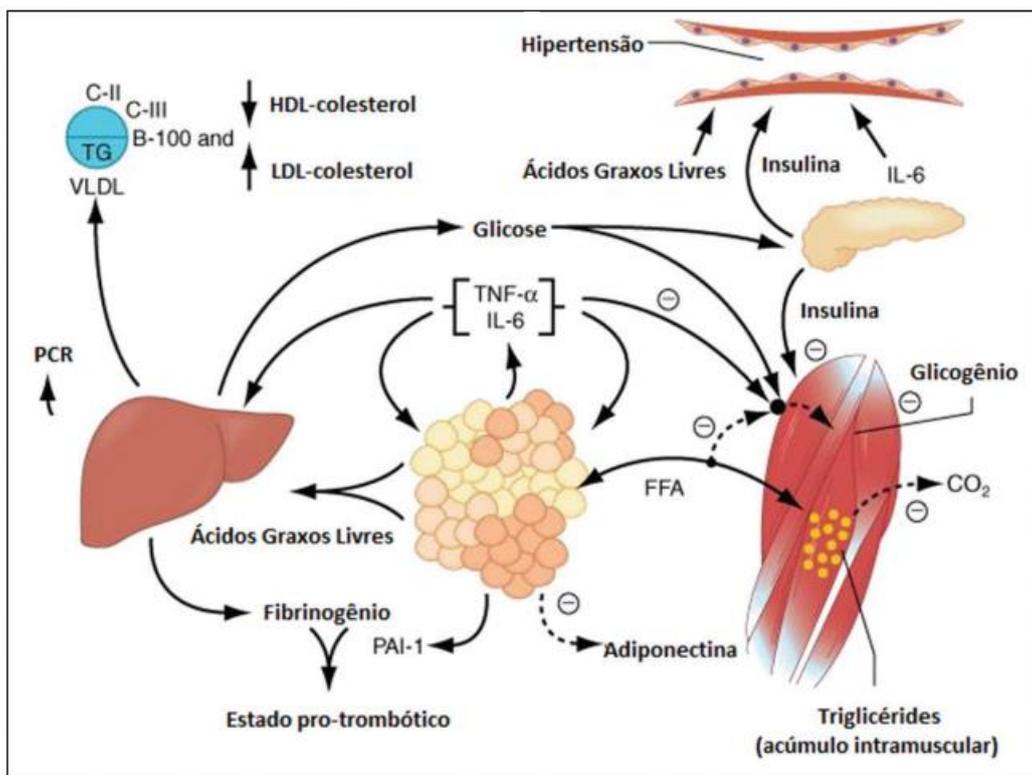
Nos dados do Estudo longitudinal de saúde do adulto brasileiro (ELSA, Brasil), com uma amostra de 12.313 participantes, a prevalência de SM foi de 34,6%, alcançando 60,1% entre os obesos (Diniz *et al.*, 2020). A SM aumenta o risco de desenvolvimento DCVs, acidente vascular cerebral (AVC) e, eventualmente, doenças neurológicas (Bovolini *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2024). Além disso foi observado que cerca de 85% dos pacientes com diabetes mellitus (DM) tipo 2 também tinham SM e, portanto, apresentavam maior risco de DCVs (Saklayen, 2018). Algumas dessas alterações tinham, em comum, a presença do excesso de peso, que tem sido relacionado a um estilo de vida não saudável.

A obesidade demonstrou ser um gatilho importante na ativação da maioria das vias metabólicas relacionadas com o desenvolvimento da SM, como a RI e a inflamação crônica (Fahed *et al.*, 2022). A RI também pode reduzir o fornecimento de sangue aos adipócitos, com consequente hipóxia, e infiltração de macrófagos (Ambroselli *et al.*, 2023; Freitas *et al.*, 2024; Paley; Johnson, 2018). O acúmulo progressivo de gordura visceral compromete a ação da insulina na regulação da lipólise, o que pode resultar em níveis elevados de ácidos graxos livres (AGL) no sangue. Esse aumento intensifica processos como gliconeogênese e lipogênese, contribuindo para o transporte excessivo de AGL ao fígado e o subsequente desenvolvimento de esteatose hepática (Ambroselli *et al.*, 2023; Freitas *et al.*, 2024; Leite; Jamar; Caranti, 2014; Rochlani *et al.*, 2017). No músculo esquelético, os AGLs podem inibir a captação de glicose dependente de insulina. Esse aumento de RI no músculo esquelético e no fígado prejudica o transporte de glicose e a síntese de glicogênio. Ocorre um aumento da glicemia e a consequente elevação da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, como mecanismo compensatório para manter a glicemia. Ao longo do tempo, esse processo pode

levar à DM tipo 2, devido à hiperinsulinemia, além de exaustão das células β pancreáticas (Ambroselli *et al.*, 2023).

Altas concentrações dos AGLs podem ativar a enzima lipase lipoproteica (LPL), que promove a síntese de triglicerídeos e ésteres de colesterol. Esse processo pode resultar em dislipidemia aterogênica, e, conseqüentemente, na produção de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDLs), ricas em TGs. Essas VLDLs ativam a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), que é uma via enzimática importante nesse processo, e facilita a transferência de TGs do VLDL para o HDL. Isso aumenta a depuração de HDL e eleva o risco cardiovascular (Bovolini *et al.*, 2021; Freitas *et al.*, 2024; Rochlani *et al.*, 2017) (Figura 1).

Figura 1 – Fisiopatologia da síndrome metabólica



Fonte: Leite, Jamar, Caranti (2014).

Outra contribuição da resistência à insulina, para a SM, é o desenvolvimento de hipertensão, causada, em parte, pela perda do efeito vasodilatador da insulina e pela vasoconstrição induzida por AGL, devido a uma maior produção de espécies reativas de oxigênio e a subsequente eliminação de óxido nítrico. Além disso, a RI cria um estado pró-trombótico e aumenta a liberação de biomarcadores pró-inflamatórios, incluindo

prostaglandinas, proteína C-reativa (PCR), leptina e citocinas, como IL-6, IL-1 β e TNF, com a consequente diminuição da IL-10, citocina com ação anti-inflamatória, gerando uma inflamação local (Apovian *et al.*, 2008; Bovolini *et al.*, 2021; Leite; Jamar; Caranti, 2014; Paley; Johnson, 2018; Rochlani *et al.*, 2017). Essa inflamação, localizada no tecido adiposo, resulta em uma inflamação sistêmica, caracterizando a SM como uma doença inflamatória crônica de baixo grau (Fahed *et al.*, 2022; Freitas *et al.*, 2024).

Além da predisposição genética, a falta de atividade física, o tabagismo, o estresse e a alimentação são importantes fatores ambientais e estão fortemente associados ao desenvolvimento da SM (Agodi *et al.*, 2018; Dayi; Ozgoren, 2022; Vajdi; Farhangi; Nikniaz, 2020). Assim, a intervenção dietética constitui uma abordagem fundamental para o tratamento não farmacológico da SM (Vajdi; Farhangi; Nikniaz, 2020). Embora os nutrientes estejam diretamente relacionados ao balanço energético, eles também podem, naturalmente, ter um caráter pró-inflamatório. Seu processamento pode produzir moléculas biológicas que desencadeiam uma resposta inflamatória (Ambroselli *et al.*, 2023; Bovolini *et al.*, 2021; Dayi; Ozgoren, 2022). Prevenir a SM consiste, principalmente, em mudanças no estilo de vida, incluindo uma dieta equilibrada, livre de alimentos inflamatórios, e a prática regular de exercícios físicos para reduzir o peso e os demais parâmetros característicos da síndrome (Apovian *et al.*, 2008; Lima; Brandão; Santos, *apud* Araújo, 2018; Paley; Johnson, 2018).

O consumo excessivo de alimentos não só contribui para o sobrepeso e a obesidade, como também intensifica a inflamação. Esse processo contribui para um ciclo prejudicial, que pode afetar negativamente o metabolismo da insulina (Bovolini *et al.*, 2021), além de estimular a produção de citocinas inflamatórias.

4.2 CITOCINAS INFLAMATÓRIAS

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular, secretadas por diferentes tipos de células, com importante efeito na comunicação entre elas (Zhang; An, 2007). Citocina é uma denominação geral, e pode variar de acordo com seus efeitos, como no caso das interleucinas, que são citocinas sintetizadas por leucócitos e que podem agir em outros leucócitos. Já as quimiocinas – citocinas com atividade na quimiotaxia de leucócitos – e o TNF são moléculas capazes de induzir a apoptose de células tumorais (Zhang; An, 2007). As várias vias

patogênicas que contribuem para o desenvolvimento da SM culminam em um estado de inflamação sistêmica de baixo grau e RI. A RI, aliada ao excesso de peso, pode favorecer a ativação de cascatas inflamatórias, com consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, o TNF, a IL-1 β (Ahmed; Sultana; Greene, 2021; Fahed *et al.*, 2022). Em contrapartida, há uma redução nas citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, o que contribui para o estado inflamatório crônico característico da SM.

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina secretada principalmente por macrófagos do tipo M1 e adipócitos (Fahed *et al.*, 2022; Szkup *et al.*, 2018). Quando ocorre um aumento na infiltração desse tipo de macrófago no tecido adiposo, isso favorece maior liberação de IL-6, sendo que os adipócitos intraperitoneais secretam até três vezes mais do que o tecido adiposo subcutâneo (Fahed *et al.*, 2022; Szkup *et al.*, 2018). Além disso, sua secreção aumenta proporcionalmente o tamanho e o conteúdo lipídico dos adipócitos (Popko *et al.*, 2010). A IL-6, contribui para o dano das células endoteliais nos vasos sanguíneos, ao promover a expressão de moléculas de adesão de células vasculares (VCAMs) e a ativação do sistema renina-angiotensina, o que pode levar à aterosclerose, inflamação e vasoconstrição (Fahed *et al.*, 2022; Norde *et al.*, 2017; Szkup *et al.*, 2018).

A IL-6 desempenha um papel importante na regulação metabólica e inflamatória, o que pode impactar no metabolismo lipídico e da glicose. Ela pode causar anormalidades na sinalização da insulina, com promoção da RI. No fígado, a IL-6 estimula a produção de reagentes de fase aguda, incluindo a PCR, e também favorece um estado protrombótico, ao aumentar os níveis de fibrinogênio. Um aumento nos níveis de PCR pode levar a maior secreção de fatores pró-inflamatórios, o que pode causar alterações no receptor de insulina, levando à diminuição na sinalização da insulina e, conseqüentemente, aumento da RI. Níveis elevados de PCR também aumentam o risco de doença cardiovascular, ao induzirem a expressão de VCAMs em células endoteliais (Szkup *et al.*, 2018). Além disso, a IL-6 também pode favorecer a translocação do fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B) para o núcleo dos adipócitos. Esse processo reduz a expressão de adiponectina, citocina anti-inflamatória, e aumenta a expressão de TNF, perpetuando o estado inflamatório (Norde *et al.*, 2017).

Vários efeitos da IL-6 nos parâmetros bioquímicos estão relacionados a sua concentração, que pode ser influenciada por polimorfismos no gene *IL-6*. Esses

polimorfismos afetam a região promotora no gene, e podem modular a expressão dos níveis dessa citocina no organismo. O gene *IL-6* está localizado no cromossomo 7 p21, em que SNPs foram encontrados, sendo um dos mais comuns a substituição de G (guanina) para C (citocina) na posição -174 do promotor (Norde *et al.*, 2018; Popko *et al.*, 2010). A influência do SNP -174 G/C no processo de gasto energético pode estar por trás do papel da IL-6 no desenvolvimento da obesidade e do diabetes tipo 2. Porém os dados, na literatura, ainda são inconclusivos sobre o alelo de risco.

Alguns estudos têm demonstrado que indivíduos portadores do alelo C têm maior nível plasmático de IL6, sendo, portanto, mais propensos à RI e a maior concentração sérica de glicose, aumento de LDL, triglicerídeos, IMC e risco cardiovascular (Popko *et al.*, 2010). Já em outros estudos, o alelo G foi associado a maiores chances de SM e seus fatores associados (Norde *et al.*, 2018; Phillips *et al.*, 2010). Um sítio regulatório extremamente importante, na região promotora do gene *IL-6*, se liga ao NF- κ B, sendo responsável pela indução da expressão de IL-6. Esse processo é acionado principalmente por citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e TNF, predominantemente em células não linfoides. Assim, a secreção do TNF é capaz de induzir um aumento de 60x na produção de IL-6 (Popko *et al.*, 2010).

Fator de Necrose Tumoral (TNF)

O TNF é uma citocina pró-inflamatória com efeitos biológicos pleiotrópicos que, na inflamação, se liga ao receptor do fator de necrose tumoral (TNFR) 1 e 2. A ligação com os receptores irá acionar os fatores de transcrição de NF- κ B e a proteína ativadora 1 (AP1), para desencadear a resposta imune, além de também ativar IL-6 (Almassabi *et al.*, 2023; Szkup *et al.*, 2018). Sua produção ocorre no tecido adiposo, principalmente pelos macrófagos locais, portanto, sua produção é proporcional à massa do tecido adiposo. Geralmente, o TNF se correlaciona com a resistência à insulina, sendo tanto o excesso de tecido adiposo quanto a RI as principais características da SM (Almassabi *et al.*, 2023).

O TNF está associado à RI devido a seu efeito patogênico, que compromete a sinalização da insulina nos adipócitos e hepatócitos. Esse efeito ocorre através da fosforilação da serina, da redução da fosforilação da tirosina e da inativação dos receptores de insulina, resultando, assim, na diminuição dos efeitos metabólicos da insulina (Fahed *et al.*, 2022;

Ghareeb *et al.*, 2021). Esse processo pode ser ainda mais exacerbado, pois o TNF também induz lipólise hepática, aumentando os níveis de AGL na circulação (Fahed *et al.*, 2022).

No tecido adiposo, o TNF inibe a síntese da lipoproteína lipase, da síntese da acetil coenzima A (Acetil-CoA) carboxilase, da ácido graxo sintetase, da proteína de ligação ao ácido graxo e do glicerol fosfato desidrogenase. Todas são enzimas envolvidas na síntese de gordura. O TNF ainda estimula a degradação dos triglicerídeos no adipócito pela ativação da lipase, estimula a lipogênese hepática e a produção de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL), o que pode causar hipertrigliceridemia grave. Além disso, o TNF estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), enquanto reduz a produção de óxido nítrico (NO) no sistema vascular. Isso ocorre, em parte, pela inibição da atividade da enzima óxido nítrico sintase (eNOS), resultando em menor produção de NO. Devido ao papel da NO na vasodilatação, sua redução compromete a função endotelial e, conseqüentemente, promove hipertensão, aterosclerose e eventos cardiovasculares (Almassabi *et al.*, 2023; Caraba *et al.*, 2024).

O gene *TNF* está localizado no cromossomo 6 p21.3, sendo identificados vários SNPs na região promotora. O mais conhecido e estudado, TNF -308 G/A, envolve a substituição de uma guanina (G) por uma adenina (A), levando ao aumento da expressão da proteína, em comparação com o alelo selvagem (Almassabi *et al.*, 2023; Ghareeb *et al.*, 2021; Leonska-Duniec *et al.*, 2019). Assim, estudos têm demonstrado que essa substituição tem sido associada a uma maior taxa de transcrição dessa citocina. Foi observado que níveis elevados de TNF desempenham um papel importante no desenvolvimento da SM, no aumento do colesterol, na RI e no risco de DCV (Almassabi *et al.*, 2023; Ghareeb *et al.*, 2021). Além do TNF, a combinação com o aumento de outras citocinas inflamatórias, como IL-6 e IL-1 β , pode favorecer a hipercolesterolemia e produzir um efeito pró-aterogênico (Liu *et al.*, 2024; Szkup *et al.*, 2018).

Interleucina IL-1 β

A IL-1 β desempenha um papel crítico na modulação do metabolismo fisiológico e patológico (homeostase energética). Influencia na ação e na secreção da insulina, na apoptose das células β pancreáticas, no metabolismo lipídico e na ingestão alimentar, bem como regula o sistema imunitário e os sistemas neuronal e endócrino e, portanto, os distúrbios metabólicos,

como DM tipo 2, SM e obesidade (Freitas *et al.*, 2024; Luotola *et al.*, 2009; Nelson *et al.*, 2016).

Há evidências de que um desequilíbrio entre IL-1 β e seu antagonista natural, o receptor de membrana IL-1R, pode resultar no recrutamento e na ativação de macrófagos produtores de IL-1 β . Essa citocina pode mediar a inflamação das ilhotas pancreáticas e levar à insulite, comprometendo a função pancreática (Nelson *et al.*, 2016). Além disso, a exposição crônica à IL-1 β tem sido associada à redução da captação de glicose mediada pela insulina, bem como a alterações na sinalização do receptor de insulina nos adipócitos, prejudicando a resposta insulinêmica (Luotola *et al.*, 2009).

O aumento na produção e circulação de IL-1 β pode ser decorrente de seu SNP *IL1 β* rs1143634 (+3954 T/C), localizado na região promotora do gene, fato que proporcionaria maior atividade de transcrição dessa citocina (Freitas *et al.*, 2024). Pode ainda afetar genes metabólicos dos adipócitos e promover inflamação e disfunção metabólica no tecido adiposo. Concentrações aumentadas de IL-1 β e TNF afetam sinergicamente o metabolismo lipídico pela influência na regulação da produção e liberação de leptina no tecido adiposo. Além disso, quando a IL-1 β está ativada, ela regula negativamente a geração e o gasto de energia nas mitocôndrias dos adipócitos, levando ao acúmulo de gordura e ao ganho de peso (Maculewicz *et al.*, 2022).

Interleucina 10

Existem citocinas com potencial anti-inflamatório que, na presença da inflamação crônica, podem ter sua atividade reduzida, como no caso da IL-10. A IL-10 é uma citocina que desempenha um importante papel na inibição da expressão e (ou) na produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-6, IL-1 β), devido a sua ação em células Th1 e macrófagos, além de inibir a atividade biológica das citocinas (Chikoti *et al.*, 2022; Madeshiya *et al.*, 2017). Por desempenhar um importante papel no equilíbrio entre as respostas imunes celular e humoral, um desequilíbrio na produção de IL-10 pode predispor o indivíduo a doenças inflamatórias (Chikoti *et al.*, 2022).

A IL-10 está ligada ao metabolismo devido a sua atividade de manutenção da sensibilidade à insulina e redução da intolerância à glicose, além de aumentar a síntese lipídica e a glicólise do músculo esquelético, e diminuir os níveis intramusculares de Acil-CoA ligado aos ácidos graxos (Freitas *et al.*, 2024). Níveis elevados de glicose sanguínea são

capazes de suprimir a IL-10, o que pode promover um ambiente pró-inflamatório e o desenvolvimento de RI (Madeshiya *et al.*, 2017). Dessa forma, níveis reduzidos dessa citocina podem ser prejudiciais, como ocorre na presença de seus polimorfismos.

O gene que codifica a IL-10 está localizado no cromossomo 1, na posição 32.1, sendo o SNP IL10 rs1800896 (-1082 G/A) situado na região promotora do seu gene (Madeshiya *et al.*, 2017). Essa troca de pares de base pode influenciar diretamente no nível sérico da IL10, pois tem sido observado que a presença do alelo A pode reduzir essa citocina, com consequente surgimento e pior prognóstico de doenças inflamatórias como aterosclerose, diabetes e obesidade (Chikoti *et al.*, 2022; Freitas *et al.*, 2024). Além disso, a IL-10 pode exercer sua influência regulando o metabolismo lipídico, no processo aterosclerótico e na inflamação do tecido adiposo. Alterações no tecido adiposo relacionadas ao aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória – provavelmente causada pelas EROs e pela produção de citocinas pró-inflamatórias por adipócitos e macrófagos – também reduzem a sensibilidade à insulina (Freitas *et al.*, 2024; Madeshiya *et al.*, 2017).

O aumento no consumo de alimentos pró-inflamatórios ativa vias de sinalização responsáveis pela produção das citocinas inflamatórias. Ocorre maior deposição de lipídeos provenientes da alimentação no tecido adiposo, além do próprio aumento da produção de ácidos graxos em decorrência da obesidade. Esses processos, juntos, podem provocar lipotoxicidade nas células dos órgãos, induzir RI e uma piora sistemática da SM (Ahmed; Sultana; Greene, 2021), o que torna a mudança do consumo alimentar uma das principais estratégias na prevenção da SM.

4.3 INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA

A adoção de dietas pouco saudáveis, associada à inatividade física, tem favorecido um aumento considerável na prevalência de sobrepeso e obesidade em todo o mundo (Kouvari *et al.*, 2022). As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), relacionadas a alto consumo calórico, vêm sendo a principal causa de morbimortalidade, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento (Castro-Barquero *et al.*, 2020). O consumo de dietas ricas em carboidratos refinados, com adição de açúcares e ácidos graxos saturados e trans, e pobre em antioxidantes, fibras, frutas, vegetais e grãos integrais, pode causar ativação do sistema imunológico inato. Isso pode ser causado, provavelmente, por maior produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à redução das anti-inflamatórias (Agodi *et al.*, 2018;

Steckhan *et al.*, 2016). Além disso, nutrientes considerados pró-inflamatórios, como a lactose, podem piorar esse estado inflamatório, principalmente em indivíduos com SM (Araujo, 2016).

Por ser esse um estado de inflamação crônica de baixo grau, diferentes dietas alimentares, com exclusão ou redução de alimentos considerados pró-inflamatórios, têm sido propostas como tratamento da SM. Uma delas, recentemente proposta, é uma dieta isenta de produtos lácteos, que pode trazer inúmeros benefícios, principalmente para os intolerantes à lactose. Cerca de 70% da população adulta, no mundo, tem expressão limitada da enzima lactase, sendo essa prevalência variável entre diferentes regiões e países (Alharbi; El-Sohemy, 2017; Araujo *et al.*, 2019; Bayless; Brown; Paige, 2017; Mattar; Mazzo, 2010). A enzima lactase está presente na borda em escova do intestino delgado e é responsável por hidrolisar a lactose, dissacarídeo presente nos laticínios, em glicose e galactose, que são monossacarídeos (Mattar; Mazzo, 2010). Na redução ou na ausência dessa enzima, dificultando a digestão, ocorre uma condição conhecida como hipolactasia ou lactase não persistente (Alharbi, El-Sohemy, 2017; Mattar; Mazzo, 2010).

A redução na atividade enzimática pode ocasionar má absorção da lactose, sendo que, na presença da lactose no lúmen intestinal, pode ocorrer fermentação pela microbiota local. Acontece um aumento da carga osmótica, o que resulta nos sintomas característicos da intolerância à lactose, como dor e distensão abdominal, borborigmo, náusea, diarreia ou constipação (Facioni *et al.*, 2020), além de favorecer um estado pró-inflamatório (Araujo, 2016). O tratamento, nesses casos, consiste, principalmente, em uma dieta com baixo teor ou sem lactose. Um estudo com adultos mexicanos mostrou que maior consumo de lactose e carboidratos estava associado à SM (Gutiérrez-Esparza *et al.*, 2024), enquanto que, em estudo com adultos brasileiros com SM, a prevalência de intolerância à lactose foi de 57% (Araujo *et al.*, 2019). Esses dados reforçam que a exclusão de nutrientes ou alimentos pró-inflamatórios, como a lactose para os intolerantes, pode ser uma estratégia eficaz no tratamento da SM.

Além da dieta sem lactose, outras dietas preconizam o uso de alimentos com propriedades anti-inflamatórias e o baixo consumo de alimentos que vão favorecer um ambiente pró-inflamatório. Entre essas dietas, há a dieta do mediterrâneo (MedDiet), que adota o consumo alimentar e técnicas culinárias de populações que vivem na proximidade do Mar Mediterrâneo (Castro-Barquero *et al.*, 2020; Dayi; Ozgoren, 2022). Essa dieta tem sido associada a baixo risco cardiovascular e diminuição do risco de SM, provavelmente devido à ingestão de azeite, peixes, cereais, vegetais e frutas (antioxidantes e anti-inflamatórios), além

do consumo moderado de vinho e do baixo consumo de carne vermelha e doces, compostos com maior potencial pro-inflamatório (Castro-Barquero *et al.*, 2020; Kouvari *et al.*, 2022). Uma meta-análise de 12 estudos mostrou que maior adesão à MedDiet foi associada a menor risco de desenvolvimento de SM, além de também melhorar seus componentes individuais isolados como CC e pressão arterial (Godos *et al.*, 2017).

Assim como a MedDiet, a *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) promove ingestão de alimentos anti-inflamatórios, como vegetais, frutas, grãos integrais e nozes, com o adicional de laticínios com baixo teor de gordura, restrição de carne vermelha e produtos açucarados, além do teor reduzido em sódio (Castro-Barquero *et al.*, 2020; Dayi; Ozgoren, 2022). Inicialmente a DASH foi preconizada para tratamento da hipertensão arterial, sendo sua eficácia já bem estabelecida na literatura (Filippou *et al.*, 2020). Seu efeito, no entanto, é na melhora do perfil cardiometabólico, o que tem contribuído para essa dieta ser uma importante opção de tratamento não farmacológico para a SM (Dayi; Ozgoren, 2022; Mertens *et al.*, 2018). A eficácia da dieta DASH tem sido associada ao alto consumo de vegetais e frutas preconizados, que são excelentes fontes de magnésio, potássio e fibras, assim como as dietas *plant-based*.

As dietas baseadas em vegetais, ou *plant-based*, incluem uma ampla variedade. Vão desde exclusão total de todos os produtos de origem animal (vegano) até as lactovegetarianas que restringem a ingestão de alimentos de origem animal, exceto laticínios, e as ovolactovegetarianas, que excluem carne, frutos do mar e aves, mas incluem ovos e laticínios (Castro-Barquero *et al.*, 2020). Porém todas têm em comum o estímulo à ingestão adequada de produtos de origem vegetal, como frutas, vegetais, nozes, legumes e grãos. Revisões sistemáticas e meta-análises têm demonstrado associações significativas entre adesão a dietas, especialmente a dieta vegetariana, e redução do risco cardiovascular. Essas análises reforçam os benefícios da dieta *plant based* na prevenção das doenças cardiovasculares (Kahleova *et al.*, 2019).

Em contrapartida, dietas ricas em proteína têm sido propostas para tratamento da SM. Essas dietas são caracterizadas por ingestão diária de 1,3 a 1,5g de proteína/kg de peso, compondo 20 a 30% da distribuição de macronutrientes da dieta (Morenga *et al.*, 2011). Essa dieta, nos cofatores da SM, ainda apresenta dados controversos na literatura, e pode estar ou não associada à restrição calórica.

A dieta hipocalórica está presente como recomendação de tratamento na I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica (2005). Orienta-se que, para obesos, a dieta deve ser

hipocalórica, com uma redução de 500 a 1000kcal do gasto energético total, promovendo perdas ponderais de 0,5kg a 1,0kg/semana. Indivíduos com SM, submetidos a uma dieta hipocalórica por seis meses, apresentaram melhora no IMC, CC, redução na insulina, glicemia de jejum e HOMA-IR. Os autores ainda pontuam que a melhora nesses parâmetros ocorreu devido à redução significativa nas citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF e IL-8 (Montefusco *et al.*, 2021). Outro estudo mostrou que dietas hipocalóricas, além de melhorarem a resistência à insulina e restaurarem a capacidade funcional mitocondrial no músculo esquelético, evitam uma maior produção de EROs e estresse oxidativo (Mthembu *et al.*, 2022).

O controle da inflamação é uma estratégia essencial no tratamento de doenças crônicas, e a alimentação desempenha um papel fundamental nesse processo. Componentes da dieta interagem com genes envolvidos na inflamação, de modo que fatores dietéticos podem influenciar um ou mais SNPs, alterando o risco de doenças. Dessa forma, a genética pode modular a resposta aos tratamentos dietoterápicos e oferecer uma abordagem personalizada para o manejo de condições inflamatórias e metabólicas.

4.4 NUTRIGENÉTICA

A nutrigenética aborda como os SNPs influenciam a resposta do organismo aos componentes da dieta, e como essa interação pode afetar a saúde (Frangazo *et al.*, 2020). Os polimorfismos podem ser definidos pela presença de duas ou mais formas variantes de uma sequência específica de DNA, que pode ocorrer entre diferentes indivíduos ou populações (Dutra *et al.*, 2009). O tipo mais comum envolve a variação em um único nucleotídeo, também conhecido como SNP. Os estudos em nutrigenética permitem a identificação de variantes genéticas associadas à suscetibilidade a doenças e à predisposição a doenças relacionadas à nutrição (Frangazo *et al.*, 2020; Kiani *et al.*, 2022).

Dessa forma, a nutrigenética é uma ferramenta que pode auxiliar no manejo nutricional personalizado, não apenas para a redução do peso corporal, mas também para a prevenção de distúrbios metabólicos, como DM tipo 2, hipertensão, dislipidemias e DCVs. Existem vários compostos presentes na dieta com perfil ocidental que, ao se combinarem com o impacto da genética no metabolismo de alguns nutrientes, têm a capacidade de favorecer interações prejudiciais (Mullins *et al.*, 2020). Assim, com base no genótipo específico, diferentes

indivíduos metabolizam os nutrientes de diferentes maneiras, apresentando respostas díspares, mesmo em dietas idênticas (Frangazo *et al.*, 2020).

A nutrição influencia os resultados de saúde ao afetar a expressão de genes que regulam vias metabólicas importantes. Um consumo alimentar rico em alimentos com alta carga energética favorece uma resposta inflamatória e um aumento da expressão gênica das citocinas pró-inflamatórias. Vários SNPs estão associados a doenças crônicas devido a sua interação com a ingestão de micro e macronutrientes ou por consumo alimentar (Kiani *et al.*, 2022). Da mesma forma, a retirada de alimentos com potencial inflamatório e o consumo de compostos alimentares bioativos favorecem menor expressão de genes que codificam proteínas envolvidas na inflamação, no estresse oxidativo e na aterogênese (Kiani *et al.*, 2022).

Diferentemente da maioria das variantes genéticas, que geralmente se apresentam com alteração de função, prejudicando o metabolismo, o polimorfismo da persistência à lactase (LP) permite que seja possível realizar a hidrólise da lactose na vida adulta. O SNP LCT-13910 C/T é o mais estudado, sendo o genótipo CC considerado como intolerante à lactose (mais presente nas populações) (Comerford; Pasin, 2017; Mullins *et al.*, 2020). Assim, o consumo dos lácteos por esses indivíduos pode contribuir para alterações cardiometabólicas, uma vez que já foi observada maior prevalência de hipertensão em indivíduos com o genótipo de não persistência da lactase, enquanto que os persistentes à lactase apresentaram menor risco de SM (Friedrich *et al.*, 2014).

Já em estudo de randomização mendeliana, observou-se que os portadores do alelo T apresentaram menor colesterol total (CT) e LDL-c. Além disso, o alelo T também foi associado a um menor risco de doença arterial coronariana. Por outro lado, houve maior índice de massa corporal (IMC) e gordura corporal, talvez pela ingestão de leite integral, que contém maior quantidade de gordura saturada (Vimaleswaran *et al.*, 2021). Nos portadores do alelo T, por serem persistentes à lactase, é provável que haja a hidrólise e a absorção da lactose, evitando sua permanência, intacta, no colón e a liberação de mediadores inflamatórios.

Assim como a ingestão de lactose por indivíduos geneticamente susceptíveis pode ser prejudicial, a ingestão de ácidos graxos também se destaca por suas propriedades de modulação inflamatória. Em estudo realizado com adultos e idosos franceses, observou-se que uma maior proporção de ácidos graxos saturados e uma menor de ácidos graxos poli-insaturados, na dieta, aumentaram, em até quatro vezes, o risco de SM, nos portadores do

alelo de risco do TNF e IL-6 (Phillips *et al.*, 2010). Já em um estudo conduzido com uma amostra de mulheres, na África do Sul, foi demonstrado que o aumento na ingestão de ômega 3 melhorou o perfil lipídico, especialmente nas portadoras do alelo C do SNP IL-6 -174 G/C (Joffe *et al.*, 2014). Esses achados sugerem que a ingestão de diferentes tipos de ácidos graxos pode ter efeitos opostos sobre o risco de SM, dependendo das características genéticas do indivíduo.

Distúrbios metabólicos com base inflamatória, como a SM, DM tipo 2, obesidade e DCV são complexos e derivam da interação entre vários genes e fatores ambientais, principalmente os relacionados à alimentação (Kiani *et al.*, 2022). Assim, o consumo de alimentos ou nutrientes pro-inflamatórios pode agravar ainda mais a inflamação sistêmica, comum nessas condições, além de influenciar na baixa resposta ao tratamento dietoterápico.

5 MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa abrange dois estudos – um protocolo de revisão de escopo (artigo 1), e um ensaio clínico randomizado (artigo 2) – ambos originados desta tese.

O artigo 1 constitui um protocolo de revisão de escopo baseado nos métodos da *Joanna Briggs Institute* (JBI), para síntese de evidências. A revisão de escopo possibilita a identificação de possíveis lacunas sobre o tema da pesquisa, por meio de uma pergunta ampla, de base qualitativa, o que permitirá conhecer sobre a dieta hipocalórica e seu efeito na SM. O acrônimo PCC (população, conceito e contexto) foi utilizado para a elaboração da pergunta de pesquisa. Além disso, também serviu de base para nortear os critérios de inclusão e exclusão desse protocolo. Essa revisão incluirá estudos de desenho quantitativo, como ensaios clínicos randomizados ou não, estudos de coorte, caso-controle e série de casos com intervenção, além de também considerar teses e dissertações. Serão excluídos estudos com texto incompleto, revisões, artigos de opinião e protocolos.

Uma estratégia de busca preliminar foi elaborada para identificar os estudos publicados e não publicados, validada por uma bibliotecária da área da saúde. A lista de referências de todos os estudos incluídos foi analisada, para identificar pesquisas adicionais. Não houve restrição de idioma ou tempo. Inicialmente foi preparada uma estratégia de busca para o *PubMed*, e cada base de dados teve sua estratégia de pesquisa adaptada. As demais bases de dados incluem LILACs, SCOPUS, *Web of Science*, *Food Science Source*, com literatura cinzenta, via Google Scholar e ProQuest, garantindo uma ampla cobertura temática.

O processo de triagem dos estudos será realizado em duas etapas. Na primeira, dois revisores (H.V.F. e N.A.B.) independentes analisarão os títulos e resumos dos estudos, utilizando o Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), com o objetivo de organizar e selecionar as publicações, além de remover as duplicatas. Na segunda etapa, os resumos dos estudos selecionados serão avaliados conforme os critérios de inclusão definidos, e, em seguida, o texto completo daqueles estudos que atenderem a esses critérios, para análise mais detalhada. Divergências serão resolvidas por discussão ou por um terceiro revisor (E.M.Q.A.). Estudos excluídos terão as razões dessa exclusão registradas e reportadas no fluxograma. Os resultados serão apresentados em um fluxograma PRISMA-ScR (Page *et al.*, 2021), na revisão final.

Informações como objetivo, participantes, conceito, contexto, métodos e principais conclusões serão coletadas. Os resultados serão expostos em formato de tabelas, acompanhados por uma análise descritiva e um resumo narrativo que alinha os achados com a pergunta central da revisão, apresentados em forma de gráficos e (ou) figuras.

A dieta hipocalórica é o tratamento nutricional preconizado pela I Diretriz Brasileira da Síndrome Metabólica, 2005, sendo uma das dietas trabalhadas no segundo artigo desta tese. No entanto, ainda há uma carência de produções científicas na literatura sobre o tema, o que destaca a importância desse protocolo de revisão de escopo.

O artigo 2 constitui um ensaio clínico randomizado (ECR) com 247 adultos e idosos, de ambos os sexos, diagnosticados com SM. O diagnóstico de SM seguiu os critérios da *International Diabetes Federation* (IDF, 2006), que considera padrões específicos para etnias miscigenadas, como a brasileira. Os participantes foram provenientes de demanda espontânea ou encaminhados do serviço de endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS)/BA e atendidos no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) na Universidade do Estado da Bahia (UNEB). No GENUT, ocorreram as consultas e o acompanhamento nutricional, através de atendimento com modalidades individual e em grupo, além de orientações via telefone, entre os atendimentos.

Os participantes foram randomizados em três grupos, para receber diferentes intervenções dietoterápicas: dieta sem lactose, dieta sem lactose e hipocalórica, e dieta somente hipocalórica. A randomização foi realizada por sorteio, sem cegamento dos participantes ou profissionais, devido às características da pesquisa. Durante as consultas, os participantes passaram por uma anamnese abrangente, que constava de avaliação socioeconômica, demográfica, clínica, antropométrica e avaliação do consumo alimentar.

A avaliação socioeconômica considerou: informações sobre a renda, estratificada de acordo com o salário mínimo; a escolaridade, dividida de acordo com o período de estudo; e cor de pele, autorrelatada. A avaliação clínica incluiu história clínica, familiar, além de informações sobre cofatores da SM (como diabetes, hipertensão e dislipidemias), uso de medicamentos e aferição da pressão arterial. Para medir a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) foram utilizados estetoscópio (Littmann®) e tensiômetro (Bic®), com o paciente sentado.

Em relação ao perfil antropométrico, ele foi avaliado por meio de balança digital, para coleta do peso, e estadiômetro fixo vertical, para a altura. Uma vez coletados esses dados, calculou-se o índice de massa corporal (IMC), obtido pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m²). Para adultos, foram aplicados os pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (1995): eutrofia, 18,5 a 24,9 Kg/m²; sobrepeso, 25 a 29,9 Kg/m²; e obesidade, acima de 30 Kg/m². Para idosos, foram utilizadas as recomendações preconizadas pela Organização Pan-americana da Saúde (2002): baixo peso ≤ 23 Kg/m²; peso adequado, de 23 a 28 Kg/m²; excesso de peso, de 28 a 30 Kg/m²; e obesidade ≥ 30 Kg/m². A circunferência da cintura (CC) foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, ou na marcação natural da cintura quando necessário, utilizando-se fita inelástica. Os métodos utilizados seguem a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005).

Com relação à avaliação do consumo alimentar, na primeira consulta, foram realizados e calculados os recordatórios de 24 horas. Preferencialmente, era solicitado que os participantes informassem os alimentos que consumiam durante a semana (dia típico), e as refeições de final de semana (dia atípico). Para facilitar a aplicação do recordatório, foram utilizadas fotos de medidas caseiras e porções de alimento. Os dados de ingestão alimentar foram convertidos de medidas caseiras para valores nutricionais (miligrama, micrograma e valor calórico total), utilizando-se o *software* para cálculo de dieta *Nutrilife*® versão 09. Para as dietas hipocalóricas, era feita a retirada de 200 a 500 Kcal/dia, com cálculo energético em torno de 20 Kcal/Kg/dia de peso e ajustada a distribuição dos macronutrientes, conforme a I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica (2005). Os carboidratos tinham distribuição de 50 a 60%, lipídeos totais de 25 a 35%, sendo ácidos graxos saturados <10%, ácidos graxos poli-insaturados até 10% e ácidos graxos monoinsaturados até 20%, colesterol <300 mg, fibras 20 a 30g e proteína de 0,8 a 1,0 g/Kg, no plano alimentar. Para a dieta sem lactose (dieta 1), foi mantida a dieta normal do participante, apenas com retirada da lactose. Foi orientado o consumo dos produtos lácteos sem lactose, para manter as ingestões de cálcio e vitamina D.

Os participantes foram orientados a iniciar a dieta somente após a realização dos exames bioquímicos e da antropometria. Após a consulta inicial, retornavam depois de 15 dias, para avaliação da adesão, através da aplicação novamente do recordatório de 24 horas. Além disso, eram sanadas dúvidas e orientações quanto às dificuldades apresentadas, e realizadas novas medidas antropométricas. Após essa consulta, o retorno acontecia uma vez ao mês, quando eram repetidos todos esses procedimentos. No segundo mês, uma vez

aplicado o recordatório e verificada a adesão à dieta, eram solicitados, novamente, os exames bioquímicos e refeita a antropometria. As consultas aconteciam na modalidade individual, porém também eram realizadas atividades em grupo, com a equipe de nutrição e de psicologia.

Quanto à avaliação bioquímica, os participantes foram encaminhados ao laboratório de análises clínicas da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, APAE/SSA, onde foram coletados 15 mL de sangue periférico. As dosagens bioquímicas incluíram HDL-c, triglicerídeos e glicemia de jejum, pelo método de calorimetria enzimática; insulina de jejum por quimioluminescência; e proteína C-reativa ultrasensível por imunoturbidimetria. A resistência à insulina foi avaliada pelo índice de Homeostasis Model Assessment (HOMA), calculado a partir das dosagens de insulina e glicemia de jejum, conforme Diretriz Brasileira de Diabetes. O sangue utilizado para a extração de DNA também foi coletado na primeira consulta.

A extração do DNA genômico foi obtido a partir de 5,0 mL de sangue periférico, coletados em tubos vacutainer com ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) e acondicionados a 4°C até a extração. Utilizou-se o método de extração salina, adaptado do método de Miller, Dykes, Polesky (1988). A quantificação foi feita por espectrofotometria, com o NanodropTMOne (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA), para análise qualitativa e quantitativa. Amostras com razão de absorvância (260/280 nm) entre 1,5 e 2,0 foram incluídas nas análises. Após a diluição, 4 µL de cada amostra (5ng de DNA) foram preparados em placa de 384 poços, para genotipagem.

Após secagem, a genotipagem dos SNPs foi realizada com a tecnologia de sondas *TaqMan* probe-based 5'-nuclease assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), utilizando-se o sistema de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real, no aparelho QuantStudio 12K (ThermoFisher, USA). Os polimorfismos analisados foram: rs1800629 (TNF -308G/A); rs1800896 (IL-10 -1082G/A); rs1800795 (IL-6 -174G/C); e rs1143634 (IL-1β +3954C/T). Amostras com amplificação <0,5 para algum dos SNPs foram excluídas da análise. A extração do DNA foi realizada no laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH) da UNEB, e as análises dos polimorfismos no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS, UFBA).

Os demais procedimentos metodológicos se encontram descritos na seção dedicada a métodos, nos artigos apresentados.

O protocolo de escopo (artigo 1) permitiu desenvolver um estudo preliminar de base referencial para entendimento das análises e discussões do ensaio clínico randomizado realizado (artigo 2), sinalizando a grande lacuna na pesquisa qualitativa sobre o tema.

6 RESULTADOS

Dois artigos originados da tese

6.1 ARTIGO 1

Dieta hipocalórica no tratamento dietoterápico da síndrome metabólica e seus efeitos em adultos: um protocolo de revisão de escopo.

Najara Amaral Brandão^{1,2}, Luama Araujo dos Santos^{1,2}, Hamilton Vivas Filho¹ e Edilene Maria Queiroz Araujo^{1,2}.

¹Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT), Departamento de Ciências da Vida (DCV), Universidade do Estado da Bahia (UNEB).

²Processos Interativos dos Órgão e Sistemas (PPGPIOS), Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Autor correspondente: Msc. Najara Amaral Brandão, tel. 71 98758-3750, email: najara_ab@hotmail.com

Resumo

Introdução: A alimentação está intrinsecamente relacionada tanto ao desenvolvimento quanto ao tratamento da síndrome metabólica (SM). Devido ao aumento mundial da prevalência de SM na população adulta, dentre as abordagens dietoterápicas utilizadas, destaca-se a dieta hipocalórica. Assim, o objetivo desta revisão de escopo é investigar, na literatura, as informações disponíveis sobre a dieta hipocalórica e seus efeitos na síndrome metabólica em adultos. **Métodos:** Esta revisão será conduzida de acordo com o método recomendado pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) e pelo *check list* proposto pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR). A busca será feita no *PubMed* via *National Library of Medicine*, LILACs via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), SCOPUS via *Elsevier*, *Web of Science* via *Clarivate Analytics*, *Food Science Source* via *EBSCOhost*, para a identificação dos estudos elegíveis. Fontes de literatura cinzenta, como o Google Scholar e ProQuest, também serão incluídas, e não haverá restrição de data ou idioma. Dois revisores independentes realizarão a triagem dos títulos e resumos, a recuperação do texto na íntegra e a extração dos dados. Os resultados serão apresentados em tabelas e (ou) gráficos, acompanhados por um resumo narrativo que sintetizará as principais evidências. Espera-se que a revisão de escopo forneça uma análise abrangente dos efeitos da dieta hipocalórica na síndrome metabólica, sua eficácia e as possíveis implicações para a prática clínica.

Palavras-chave: Dietoterapia; dieta hipocalórica síndrome cardiometabólica.

Introdução

A adoção de dietas pouco saudáveis, associada ao sedentarismo, pode favorecer o aumento da prevalência de obesidade em todo o mundo (Agodi *et al.*, 2018). O elevado consumo de alimentos com alta densidade energética, ricos em açúcares adicionados, gordura saturada e trans, sódio, além do uso abusivo do álcool, podem favorecer o surgimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e, conseqüentemente, de síndrome metabólica (SM) (Castro-Barquero *et al.*, 2020; Thor; Yau; Ramadas, 2021).

A SM é uma condição clínica caracterizada por um conjunto de distúrbios metabólicos que aumentam o risco de doenças cardiovasculares (DCV), acidente vascular cerebral (AVC) e diabetes mellitus tipo 2 (DM). Atualmente, é definida pela ocorrência de pelo menos três dos seguintes componentes: obesidade central, aumento dos triglicerídeos, alteração da glicemia, pressão arterial elevada e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (Angelico *et al.*, 2023; Thor; Yau; Ramadas, 2021). Diversos critérios, que foram desenvolvidos por diferentes organizações, têm sido estabelecidos para o diagnóstico da SM, sendo a definição conjunta da *International Diabetes Federation* (IDF) e da *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* a mais recente (Alberti *et al.*, 2009). Porém, independentemente do critério diagnóstico utilizado, a prevalência da SM vem crescendo (Bovolini *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2019).

Em países desenvolvidos, a prevalência de SM tem sido de 25% na população adulta, com previsão de aumentar ainda mais nos próximos anos, assim como nas populações com mais de 60 anos. Revisões sistemáticas demonstram prevalências mundiais de 22 a 38% (Bowo-Ngandji *et al.*, 2023; Mokhayeri *et al.*, 2018; Valadares *et al.*, 2022). Esse cenário reflete a crescente carga de doenças metabólicas, que não se limitam apenas ao aumento da obesidade, mas também à maior incidência de comorbidades associadas. A SM está fortemente relacionada ao desenvolvimento de DM tipo 2 e de doenças cardiovasculares (DCV), elevando o risco de surgimento dessas doenças em duas e cinco vezes, respectivamente. Além da ocorrência de outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como câncer, doenças neurodegenerativas, doença hepática gordurosa não alcoólica, há o risco de distúrbios reprodutivos, alterações do metabolismo lipídico e aterosclerose (Angelico *et al.*, 2023; Castro-Barquero *et al.*, 2020).

Modificações no estilo de vida, especialmente de hábitos alimentares, são recomendadas como a principal estratégia terapêutica não medicamentosa para o tratamento e prevenção da SM. Dietas baseadas no consumo frequente de frutas, vegetais, leguminosas, produtos

integrais, peixes e gorduras poli-insaturadas, bem como a ingestão limitada de produtos cárneos, sobremesas calóricas e doces são altamente encorajadas (Angelico *et al.*, 2023; Kouvari *et al.*, 2022). A modificação no consumo alimentar tem como objetivo principal a redução do peso, sendo que, para indivíduos com SM, recomenda-se uma perda de 5 a 10% de peso corporal (Seo *et al.*, 2018; Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2005). Dentre as diversas dietas preconizadas como opções para a SM, a dieta hipocalórica se destaca por proporcionar efeitos positivos em marcadores metabólicos, como resistência à insulina (RI), pressão arterial e perfil lipídico (Stelmach-Mardas; Walkowiak, 2016). Dessa forma, aconselha-se uma mudança na dieta alimentar como parte do tratamento da SM, e não apenas a retirada de um único nutriente (Dayi; Ozgoren, 2020).

Diante do crescente número de indivíduos com síndrome metabólica e de sua associação com a ingestão alimentar, é importante compreender as evidências disponíveis na literatura. Assim, a revisão de escopo irá permitir mapear as informações sobre esse tópico, uma vez que tal tipo de revisão permite abordar questões amplas de revisão (Munn *et al.*, 2018). Uma pesquisa preliminar nas bases de dados *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Google Scholar* e *Embase* foi realizada e não foram encontrados registros de pesquisas sistemáticas de revisão de escopo, atuais ou em andamento, que abrangessem os efeitos da dieta hipocalórica no tratamento da SM. O acrônimo PCC (população, conceito e contexto) foi utilizado para a elaboração da pergunta de pesquisa e para a definição dos critérios de elegibilidade. Assim, esta revisão de escopo tem por objetivo investigar as informações da literatura disponíveis sobre a dieta hipocalórica e seus efeitos na síndrome metabólica, em adultos.

Métodos

Este protocolo de revisão de escopo foi conduzido de acordo com os métodos da JBI para revisões de escopo (Peters *et al.*, 2022) e, posteriormente, a revisão será registrada na *Open Science Framework* (OSF) e publicada em revista científica. A redação final será conduzida de acordo com o *check list* PRISMA-ScR (Tricco *et al.*, 2018). O acrônimo PCC (população, conceito e contexto) foi utilizado para a elaboração da pergunta de pesquisa e para os critérios de elegibilidade.

Pergunta de pesquisa

Quais são os efeitos da dieta hipocalórica na SM em adultos?

Critérios de elegibilidade

Os estudos a serem incluídos nessa revisão de escopo devem atender à estrutura PCC.

- 1) *População* – Serão considerados, nesta revisão, apenas estudos realizados com adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de síndrome metabólica e que tenham sido submetidos à dieta hipocalórica. Serão excluídos estudos com mulheres grávidas e lactantes.
- 2) *Conceito* – Serão considerados estudos que atendam à seguinte definição de síndrome metabólica: síndrome metabólica é uma condição caracterizada pela presença de 3 dos 5 critérios: obesidade central, aumento dos triglicérides, alteração da glicemia, pressão arterial elevada e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (Albert *et al.*, 2009). Serão excluídos estudos que explorem um conceito que não atenda a essa definição.
- 3) *Contexto* – Esta revisão considerará estudos de qualquer contexto social, cultural ou regional. Não haverá limitação geográfica.

Tipos de estudo

Esta revisão considerará a literatura publicada e não publicada. Serão consideradas fontes de evidências com desenho quantitativos, incluindo ensaios clínicos randomizados ou não, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, caso-controle e série de casos com intervenção. Além de pesquisas primárias, serão consideradas teses e dissertações.

Estudos com texto incompleto, revisões, artigos de opinião e protocolos serão excluídos.

Estratégia de pesquisa

A estratégia de pesquisa tem como objetivo localizar estudos publicados e não publicados. As palavras contidas nos títulos e resumos dos artigos e os descritores apropriados foram utilizados para desenvolver uma estratégia de busca preliminar para o *PubMed*, conforme está registrado na Tabela 1. Nessa busca preliminar, as palavras foram combinadas utilizando-se os operadores booleanos. A estratégia de busca final será validada por uma bibliotecária acadêmica da área da saúde. Cada base de dados terá sua estratégia de pesquisa adaptada, incluindo todas as palavras-chave e os termos de índice identificados, o que também será feito para a literatura cinzenta. A lista de referências de todos os estudos incluídos será

analisada para estudos adicionais, e não haverá restrição de idioma e nem limitação temporal. No caso de necessidade de tradução, a equipe de revisão usará o *Doc Translator (Online Doc Translator, Tel Aviv, Israel)*.

Tabela 1 – Estratégia de busca para *PubMed*

Busca	Estratégia	Resultados
#1	"Metabolic Syndrome"[Mesh] OR (Metabolic Syndromes) OR (Syndrome, Metabolic) OR (Syndromes, Metabolic) OR (Reaven Syndrome X) OR (Syndrome X, Reaven) OR (Metabolic Syndrome X) OR (Insulin Resistance Syndrome X) OR (Metabolic Cardiovascular Syndrome) OR (Cardiovascular Syndrome, Metabolic) OR (Cardiovascular Syndromes, Metabolic) OR (Syndrome, Metabolic Cardiovascular) OR (Syndrome X, Insulin Resistance) OR (Metabolic X Syndrome) OR (Syndrome, Metabolic X) OR (X Syndrome, Metabolic) OR (Dysmetabolic Syndrome X) OR (Syndrome X, Dysmetabolic) OR (Syndrome X, Metabolic) OR (Cardiometabolic Syndrome) OR (Cardiometabolic Syndromes) OR (Syndrome, Cardiometabolic) OR (Syndromes, Cardiometabolic)	119,469
#2	"Caloric Restriction"[Mesh] OR (Restriction, Caloric) OR (Caloric Restricted) OR (Restricted, Caloric) OR (Calorie Restricted Diet) OR (Calorie Restricted Diets) OR (Diet, Calorie Restricted) OR (Restricted Diet, Calorie) OR (Low-Calorie Diet) OR (Diet, Low-Calorie) OR (Low Calorie Diet) OR (Low-Calorie Diets)	49,826
#3	"clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trials"[All Fields] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR cohort studies[Text Word] OR "case-control studies"[MeSH Terms] OR case control studies[Text Word]	4,262,752
#4	#1 AND #2 AND #3	601

Fonte: dados da pesquisa 02 de dezembro de 2024

As bases de dados pesquisadas incluem *PubMed* via *National Library of Medicine*, LILACs via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), SCOPUS via *Elsevier*, *Web of Science* via *Clarivate Analytics*, *Food Science Source* via *EBSCOhost*. Essas bases de dados foram selecionadas pela abrangência e cobertura de uma ampla gama de estudos. As fontes de literatura cinzenta a serem pesquisadas incluem *Google Scholar* e *ProQuest*.

Seleção dos estudos, fonte de dados

O processo de triagem dos estudos ocorrerá em duas fases: a primeira consistirá na análise de títulos e resumos, e a segunda, na análise dos textos completos. Após a busca, as publicações serão transferidas para a ferramenta Rayyan (Ouzzani *et al.*, 2016), e as duplicadas serão removidas automaticamente. Na primeira etapa, os títulos e os resumos serão examinados, conforme os critérios de elegibilidade, por dois revisores cegos e independentes (H.V.F. e N.A.B.), e, uma vez selecionadas as publicações, será desenvolvida a etapa dois. Na etapa dois, os mesmos revisores cegos e independentes (H.V.F. e N.A.B.) farão a leitura completa das publicações, seguindo os critérios de elegibilidade. As razões para a

exclusão dos estudos, serão registradas e relatadas no fluxograma e no texto final da revisão de escopo PRISMA-ScR (Page *et al.*, 2021). Eventuais divergências que surjam em cada etapa do processo serão resolvidas entre os revisores (H.V.F e N.A.B.), e, caso não haja concordância, um terceiro revisor (E.M.Q.A) será acionado. Para todas as etapas, haverá calibração inicial para o uso das ferramentas com a equipe de trabalho, utilizando-se de 2 a 3 artigos.

Extração dos dados

Os dados serão extraídos dos estudos incluídos na revisão de escopo pelos dois revisores independentes (H.V.F e N.A.B.), através do Excel 2016, numa tabela previamente elaborada e testada pela equipe de trabalho. Os dados a serem extraídos incluem detalhes específicos sobre objetivo, participantes, conceito, contexto, métodos e principais conclusões relevantes para a pergunta principal da revisão. Essa ferramenta será revisada conforme necessário, durante o processo de extração de dados e, caso haja modificação, elas serão detalhadas na revisão de escopo. Os autores dos estudos serão contatados para solicitar dados faltantes ou adicionais, quando necessário, através de dois e-mails, com intervalo de 15 dias cada.

Análise dos dados e apresentação

A análise dos dados consistirá numa análise descritiva básica. Os resultados serão apresentados em formato de tabelas (Tabela 2), de forma alinhada com o objetivo da revisão, além de gráficos e (ou) figuras. Um resumo narrativo acompanhará os resultados das tabelas, gráficos e (ou) figuras e descreverá como os resultados se relacionam com o objetivo e a pergunta da revisão. A depender da quantidade de estudos, as tabelas poderão ser divididas por tipo de estudo.

Tabela 2 – Dieta hipocalórica e seus principais efeitos sobre a SM

Autor	Ano de publicação, país de origem	Tipo de estudo	Participantes	Diagnóstico da SM	Objetivo (s)	Características da dieta hipocalórica	Métodos	Desfechos
--------------	--	-----------------------	----------------------	--------------------------	---------------------	--	----------------	------------------

Discussão

Este protocolo de escopo foi desenvolvido para mapear as evidências existentes sobre a dieta hipocalórica e seus efeitos na síndrome metabólica em adultos. A SM tem sido identificada como um fator predisponente para doenças crônicas, como as doenças cardiovasculares, apresentando condições de elevada morbidade e mortalidade (Castro-Barquero *et al.*, 2020; Kiani *et al.*, 2022). Com a crescente prevalência de SM, tanto em países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento, têm sido buscadas estratégias eficazes de prevenção dessa condição (Noubiap *et al.*, 2022; Vajdi; Farhangi; Nikniaz, 2020). A dieta hipocalórica tem sido uma das abordagens mais frequentes, devido à sua efetividade no controle do peso e na melhora dos parâmetros metabólicos, com consequente redução do risco cardiovascular (Montefusco *et al.*, 2021).

Alguns estudos têm indicado que a perda de peso pode resultar em melhora da resistência à insulina, redução da pressão arterial e normalização dos níveis de triglicerídeos (Bosch-Sierra *et al.*, 2024; Montefusco *et al.*, 2021; Muralidhan *et al.*, 2021). Embora as evidências sejam promissoras, a relação entre a quantidade de quilocalorias reduzidas, a composição da dieta e os efeitos clínicos observados ainda não são totalmente compreendidos. Ainda há divergências quanto às propriedades da dieta hipocalórica e sua adaptação em populações com características clínicas variadas, como no caso da SM.

As limitações que podem ocorrer na revisão final são comuns a outras revisões, como diferentes tempos de duração da intervenção, adesão à dieta, amostras pequenas e métodos heterogêneos. Este protocolo de revisão de escopo tem o potencial de contribuir para identificar as lacunas na literatura, fornecendo direções para futuras pesquisas.

Conclusão

A revisão proposta possui significativa relevância para o avanço do conhecimento científico, uma vez que não há revisões de escopo sobre essa temática. Além disso, contribuirá para a prática clínica, ao sintetizar os resultados das estratégias terapêuticas com dietas hipocalóricas, direcionadas aos pacientes com SM.

Apêndice- Check list Prisma-ScR

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	40
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	41
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	41-42
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	43
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	NA
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	44
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	45
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	45
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	46
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	46-47
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	NA
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	NA
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	NA

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	NA
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	NA
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	NA
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	NA
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	NA
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	47
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	48
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	49
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	50

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

Agradecimentos

Os autores agradecem a toda equipe do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT).

Financiamento

Os autores não receberam financiamento específico para este trabalho.

Conflito de interesses

Não existe qualquer conflito de interesses neste protocolo de estudo.

Contribuição dos autores

N. Brandão: redação do manuscrito, revisor na seleção e avaliação dos estudos; L. Araujo: revisão do manuscrito primário; H. Filho: revisor na seleção e avaliação dos estudos; E. Araujo: revisão crítica do manuscrito final, revisor na seleção e avaliação dos estudos.

Referências

- AGODI, A. *et al.* Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: results from the KardioVize Brno 2030 Study. **Nutrients**, Suíça, v. 10, n. 7, p. 898, 13 July 2018. DOI: 10.3390/nu10070898.
- ALBERTI, K. G. *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**, Dallas, v.120, n.16, p.1640-1645, 20 Oct. 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- ANGELICO, F. *et al.* Diet and metabolic syndrome: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, Italy, v.18, n.4, p.1007-1017, 16 mar. 2023. doi: 10.1007/s11739-023-03226-7.
- BOSCH- SIERRA, N. *et al.* Effect of a Very Low-Calorie Diet on Oxidative Stress, Inflammatory and Metabolomic Profile in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Subjects. **Antioxidants**, Basel, v. 13, n. 3, p. 302, 29 Feb. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13030302>
- BOWO-NGANDJI, A. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in African populations: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, California, v. 18, n.7, p.e0289155, 27 July 2023. DOI: 10.1371/journal.pone.0289155.
- BOVOLINI, A. *et al.* Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. **International Journal Sports Medicine**, Stuttgart, v. 42, n. 3, p. 199-214, out. 2021. DOI: 10.1055/a-1263-0898.
- CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A comprehensive Review. **Nutrients**, Suíça, v. 12, n. 10, p. 2983, Sep. 2020. DOI: 10.3390/nu12102983.
- DAYI, T.; OZGOREN, M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. **Journal Preventive Medicine and Hygiene**, Italy, v. 63, 2 supl. 3, p. E56-E64, 2022. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2747.

- KIANI, A. K. *et al.* Polymorphisms, diet and nutrigenomics. **Journal Preventive Medicine and Hygiene**, Itália, v. 63, 2 supl. 3, p. E125-E141. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754.
- KOUVARI, M. *et al.* Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment and the Role of Diet: A Narrative Review. **Nutrients**, Suíça, v. 14, n. 2, p. 333, 2022. DOI: 10.3390/nu14020333.
- MOKHAYERI, Y. *et al.* Metabolic syndrome prevalence in the Iranian adult's general population and its trend: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research e Reviews**, Netherland, v.12, n. 3, p. 441-453, 2018. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.12.023.
- MONTEFUSCO, L. *et al.* Anti-inflammatory effects of diet and caloric restriction in metabolic syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, Italy, v. 44, n. 11, p.2407-2415, 2021. DOI: 10.1007/s40618-021-01547-y.
- MUNN, Z. *et al.* Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **BMC Medical Research Methodology**, [s.l.], v. 18, p. 143, 2018. DOI: 10.1186/s12874-018-0611-x.
- MURALIDHARAN, J. *et al.* Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Estados Unidos, v. 114, n. 3, p. 1148-1158, 1 set. 2021. DOI: 10.1093/ajcn/nqab150.
- NOUBIAP, J. J. *et al.* Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analyses of global data from 28 million individuals. **Diabetes research and clinical practice**, Amsterdam, v. 188, p. 109924, 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109924.
- OUZZANI, M. *et al.* Rayyan – a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, Australia, v. 5, n. 1, p. 210, 5 Dec. 2016.
- PETERS, M. D. J. *et al.* Best practice guidance and reporting items for the development of scoping review protocols. **JBI Evidence Synthesis**, Estados Unidos, v. 20, n. 4, p. 953-968, 2022.
- SEO, M. H. *et al.* Prevalence of Obesity and Incidence of Obesity-Related Comorbidities in Koreans Based on National Health Insurance Service Health Checkup Data 2006-2015. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, Korea, v. 27, n. 1, p. 46-52, 2018. DOI: 10.7570/jomes.2018.27.1.46.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, supl I, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001>
- STELMACH-MARDAS, M.; WALKOWIAK, J. Dietary Interventions and Changes in Cardiometabolic Parameters in Metabolically Healthy Obese Subjects: A Systematic Review with Meta-Analysis. **Nutrients**, Suíça, v. 8, n. 8, p. 455, 28 July 2016. DOI: 10.3390/nu8080455.
- THOR, S.M.; YAU, J.W.; RAMADAS, A. Nutritional and lifestyle intervention strategies for metabolic in Southeast Asia: a scoping review of recent evidence. **PLoS One**, California, v. 16, n. 9, p. e0257433, 14 set 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0257433.

TRICCO, A. C. *et al.* PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 169, n. 7, p. 467-473, 2018. DOI: 10.7326/M18-0850.

VAJDI, M.; FARHANGI, M.A.; NIKNIAZ, L. Diet-derived nutrient patterns and components of metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 20, p.69, 2020. DOI: 10.1186/s12902-020-0547-0.

VALADARES, L. T. de S. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, London, v. 22, n. 1, p. 327, 16 Feb. 2022. DOI: 10.1186/s12889-022-12753-5.

XU, H. *et al.* Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **International Journal Molecular Sciences**, Switzerland v. 20, n. 1, p. 128, 2019. doi: 10.3390/ijms20010128.

6.2 ARTIGO 2

Influência dos polimorfismos dos genes da *IL6*, *TNF*, *IL-1 β* e *IL-10* na resposta dietoterápica sem lactose em pacientes com síndrome metabólica

Resumo

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é uma condição caracterizada por inflamação crônica de baixo grau, resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos. A alimentação, especialmente o consumo de alimentos com lactose, pode ativar processos inflamatórios em indivíduos intolerantes, que são orientados para sua exclusão. A resposta às mudanças dietéticas pode ser modulada pela variabilidade genética, devido à presença de polimorfismos em genes que regulam a produção de citocinas. Assim, o objetivo deste estudo é investigar se polimorfismos em genes relacionados à inflamação influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com SM. **Método:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado, com adultos e idosos, de ambos os sexos, diagnosticados com SM, que participaram de uma intervenção dietoterápica por dois meses. Os participantes foram randomizados em três grupos de dieta: dieta sem lactose; dieta hipocalórica e sem lactose; e dieta somente hipocalórica. Dados sociodemográficos, antropométricos e nutricionais foram coletados por meio de anamnese e amostras de sangue foram obtidas para análise bioquímica e extração de DNA. Os polimorfismos estudados foram rs1800629 (*TNF*), rs1800795 (*IL6*), rs1143634 (*IL1B*) e rs1800896 (*IL10*). Foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para as variáveis categóricas, Kruskal-Wallis para as medianas entre os grupos e Wilcoxon para diferença nos cofatores após a intervenção, de acordo com o genótipo. Todas as análises foram conduzidas no programa estatístico R, bem como a adequação das frequências genotípicas. **Resultados:** Com relação à dieta sem lactose e hipocalórica, foi encontrada associação estatisticamente significativa do *IL-10* -1082 G/A (rs1800896) com a circunferência da cintura ($p=0,01$) e com o IMC ($p = 0,002$); na dieta sem lactose, houve associação do *IL-1 β* + 3954C/T (rs1143634) com a glicemia ($p=0,007$) e triglicerídeos ($p = 0,050$); e, na dieta hipocalórica, o *TNF*-308 G/A (rs1800629) com o HOMA-IR ($p= 0,003$). **Conclusão:** Os resultados indicam que o genótipo influencia a resposta dietética, com variações nos parâmetros metabólicos de acordo com a presença de alelos de risco.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; inflamação; lactose; nutrigenética.

Introdução

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores inter-relacionados que contribuem para aumentar o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (Agodi *et al.*, 2018; Szkup *et al.*, 2018; Thor; Yau; Ramadas, 2021). Cada um dos componentes da SM possui uma fisiopatologia inflamatória subjacente, caracterizando-a como um estado de inflamação crônica de baixo grau, fortemente associada a fatores ambientais e genéticos (Norde *et al.*, 2018). Embora a genética seja eficaz para predizer o risco de SM, a interação entre gene e ambiente é um importante determinante na variabilidade de risco para surgimento de

alterações metabólicas, principalmente em indivíduos suscetíveis (Gomez-Delgado *et al.*, 2014; Phillips *et al.*, 2010).

Dentre os fatores ambientais, a dieta tem sido um dos responsáveis por explicar essa complexa relação entre gene e ambiente (Norde *et al.*, 2018). A variabilidade genética individual pode influenciar a resposta a intervenções dietéticas, tornando algumas estratégias nutricionais mais eficazes para determinados indivíduos (Heianza; Qi, 2017). No contexto do tratamento da SM, mudanças no estilo de vida são essenciais (Agodi *et al.*, 2018). A prática de atividade física e a adoção de uma dieta saudável, que exclua alimentos com potencial inflamatório, como a lactose para indivíduos intolerantes, podem ser preconizadas como opção não farmacológica.

A lactose é um dissacarídeo presente nos laticínios de origem animal, hidrolisada no intestino delgado pela enzima lactase (Catanzaro; Sciuto; Marotta, 2021; Misselwitz *et al.*, 2019). Em situações em que a atividade da lactase está diminuída ou prejudicada, a lactose mal digerida chega no colón, onde é fermentada pela microbiota, podendo desencadear sintomas gastrointestinais e consequências metabólicas prejudiciais (Araujo *et al.*, 2019; Catanzaro; Sciuto; Marotta, 2021). Em estudo com adultos mexicanos, foi observado que um consumo maior de lactose e de carboidratos estava associado à SM, assim como a triglicerídeos, circunferência da cintura, índice aterogênico e pressão arterial (Gutiérrez-Esparza *et al.*, 2024). Além da exclusão da lactose da dieta, adotar uma alimentação equilibrada e rica em nutrientes pode reduzir os riscos de surgimento dos cofatores da SM (Castro-Barquero *et al.*, 2020).

Os fatores genéticos podem desempenhar um papel crucial na resposta à dieta. Um estudo com 180 brasileiros, que tiveram orientações sobre mudança de estilo de vida por 9 meses, mostrou melhora do metabolismo da glicose e do metabolismo lipídico. Esses benefícios foram observados mesmo entre indivíduos portadores de alelos de risco em variantes dos genes do fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina (IL) 6, conhecidos por sua associação com processos inflamatórios (Curti *et al.*, 2012).

A variabilidade interindividual, em resposta à modificação da dieta, está fortemente relacionada a fatores genéticos (Norde *et al.*, 2018). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), em genes que regulam a produção de citocinas, podem aumentar sua síntese, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de cofatores da SM, como obesidade, resistência à insulina (RI), distúrbios lipídicos e alterações na glicose sanguínea (Freitas *et al.*, 2024; Ghareeb *et al.*, 2021; Kiani *et al.*, 2022; Phillips *et al.*, 2010; Szkup *et al.*, 2018).

Entre as citocinas pró-inflamatórias, o TNF parece desempenhar um papel significativo na SM, por ser um mediador essencial na obesidade e na RI. Variantes no gene do *TNF* podem exacerbar sua produção. Maior circulação de TNF ativa uma série de cascatas pró-inflamatórias, induzindo a secreção de mediadores inflamatórios como a IL-6 e IL-1 β , que estão associadas ao desenvolvimento de SM (Liu *et al.*, 2024; Phillips *et al.*, 2010; Popko *et al.*, 2010; Szkup *et al.*, 2018). Por outro lado, variantes do gene da IL-10, uma citocina anti-inflamatória, também têm sido relacionadas ao desenvolvimento de componentes da SM (Madeshiya *et al.*, 2017; Norde *et al.*, 2018). Apesar das evidências sobre a interação entre gene e ambiente, ainda são limitados os estudos que investigam intervenções dietéticas sem lactose relacionadas à SM e aos genes 1. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar se polimorfismos, em genes relacionados à inflamação, influenciam na resposta à intervenção dietoterápica sem lactose em pacientes com SM.

Métodos

Esta pesquisa constitui um estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR), realizado em adultos e idosos, de ambos os sexos, diagnosticados com SM. Os participantes foram provenientes de demanda espontânea ou encaminhados pelo serviço de endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS)/BA e atendidos no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) na Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Cerca de 247 participantes foram alocados em 3 grupos para receberem diferentes intervenções dietoterápicas, durante dois meses.

Randomização, alocação e cegamento

Os critérios de randomização foram as seguintes: na primeira consulta, foi feito o sorteio de um número, pelo paciente. Os números eram de 1 a 3 e correspondiam aos tipos de dieta: 1, dieta sem lactose; 2, dieta sem lactose e hipocalórica; e 3, dieta somente hipocalórica. Nas dietas com restrição energética, eram retiradas 200 a 500 Kcal do valor energético total (VET), calculadas a partir do recordatório alimentar de 24 horas. Os pacientes e profissionais do projeto não tinham acesso prévio ao número que seria sorteado, assegurando chances iguais para a seleção de cada dieta, já que o número de códigos correspondia ao dobro do tamanho amostral previsto para cada grupo. Entretanto, não houve sigilo de alocação, nem cegamento dos participantes e profissionais, devido ao desenho de estudo, com prescrição de dietas.

Crêterios de elegibilidade

Crêterios de inclusão: adultos e idosos, de ambos os sexos, com síndrome metabólica a partir do diagnóstico da *International Diabetes Federation (IDF)* (2006) (Quadro 1). O protocolo do *IDF* foi escolhido para diagnóstico porque cont m cr terios com padrões de referência específicos para cada etnia, tornando-se um dos mais adequados a ser utilizado em popula es miscigenadas, como a brasileira, e   o mais indicado para avaliar mulheres acima de 60 anos (Alberti; Zimmet; Shaw, 2006).

Quadro 1 – Diagnóstico da síndrome metabólica

Fatores de risco	Crêterios
Circunferência da cintura elevada*	≥ 94 cm em homens ≥ 80 cm em mulheres
Triglicerídeos (TG) elevados	≥ 150 mg/dL ou em tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia
Baixos níveis de HDL-c	< 50 mg/dL em mulheres < 40 mg/dL em homens
Pressão arterial elevada	≥ 130 x 85 mmHg ou em tratamento medicamentoso para hipertensão
Nível elevado de glicose sanguínea em jejum	≥ 100 mg/dL ou em tratamento medicamentoso para glicemia elevada

Fonte: IDF adaptado de Alberti, Zimmet, Shaw (2006).

Legenda: *Cr terio Obrigatório + dois fatores de risco. HDL-c: lipoproteína de alta densidade.

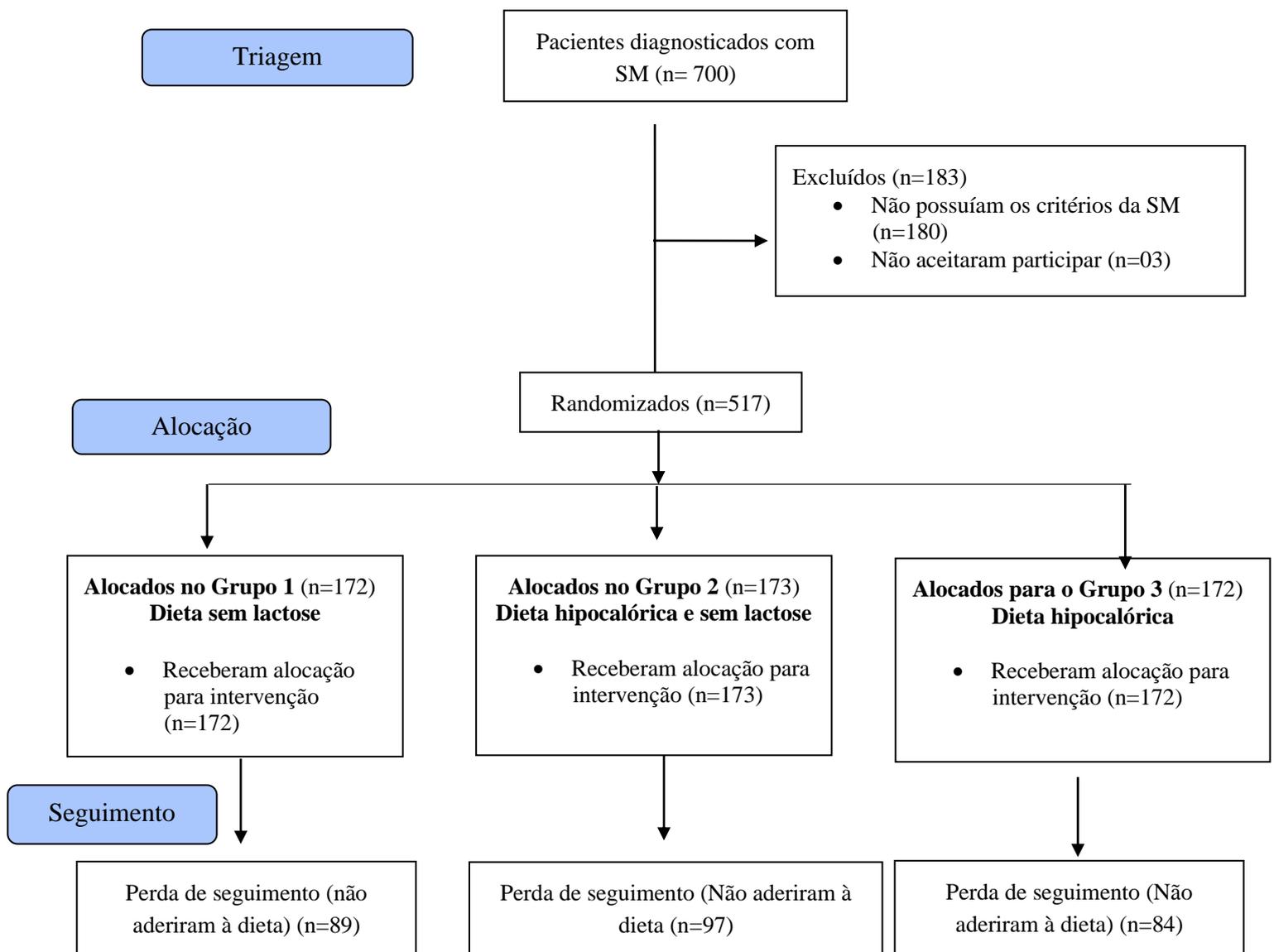
Crêterios de exclusão: grávidas, indivíduos em uso de medica o para controle de apetite e pacientes com doenças autoimunes e (ou) em uso crônico de corticoides; doenças inflamator as intestinais (história clínica de doença de Crohn, retocolite ulcerativa, colón Irritável e diverticulite); insuficiência renal crônica (história clínica); doenças hepáticas (com exce o de esteatose); e não amplifica o do DNA genômico.

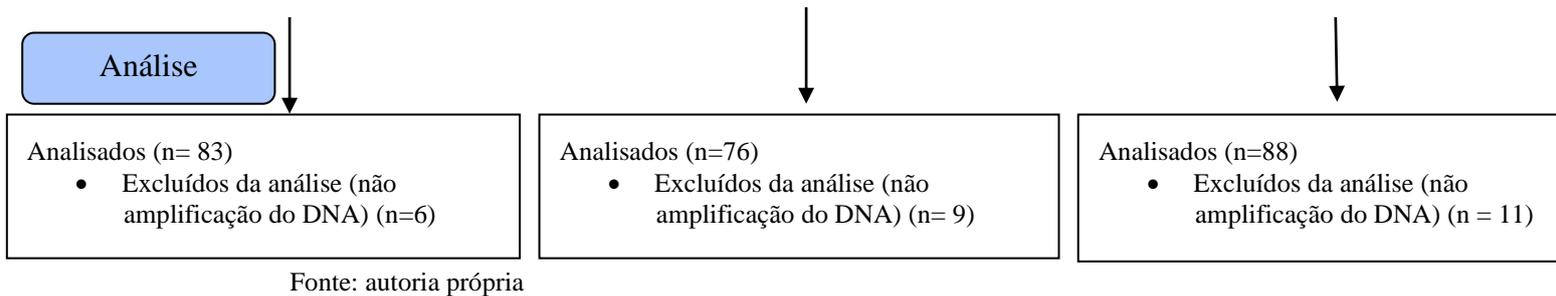
C culo da amostra

Para o cáculo da amostra de cada grupo, considerou-se o teste-piloto já realizado em trabalhos anteriores de nosso grupo (Araujo, 2016; Santos, 2016). Nesse teste, detectou-se uma diferença de 5% nos níveis de pressão sistólica do grupo de dieta sem lactose, se

comparado com o de dieta hipocalórica (poder do teste = 80% e $p < 0,05$). Além disso, foi considerada a média de pressão arterial sistólica de 152,1 mmHg e o desvio padrão de 28,0 mmHg no grupo de dieta hipocalórica. Em relação aos outros cofatores da síndrome metabólica, CC, TG e glicemia, a diferença foi menor que 5% entre os grupos, e, quanto ao HDL, não houve diferença. Então, o cálculo se baseou no percentual da pressão arterial. Assim, o N foi de 247 pacientes no total, com cerca de 80 pacientes por grupo. Prevendo as desistências ao longo do estudo, pois a adesão à dieta ocorre entre 25 a 50%, iniciou-se a pesquisa com 700 pacientes, conforme fluxograma CONSORT 2010 (Schulz; Altman; Moher, 2010) (Figura 1). Para a análise final, foram considerados apenas os participantes que haviam seguido a dieta por dois meses, o que foi comprovado por meio do recordatório de 24 horas.

Figura 1 – Delineamento do estudo





Este estudo é um subprojeto de um estudo mais amplo, que está em andamento, 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, IL-6 e NFκ-B*” coordenado pelos professores Dr.^a Edilene Maria Queiroz de Araújo e Dr. Domingos Lázaro Rios. O projeto foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisas da UNEB, Parecer: 1.283.257 e foi publicado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC), sob o número de registro RBR-6gh6s9. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Coleta de dados

Em todos os participantes foi aplicada a anamnese nutricional por nutricionistas treinados e estudantes supervisionados, coletando-se as informações a seguir apresentadas.

1) Dados socioeconômicos e demográficos (renda, escolaridade, classificação de cor de pele autorreferida); e clínicos (história clínica, familiar, informações sobre cofatores da SM, uso de medicamentos e aferição da pressão arterial). Para a aferição da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD), foram utilizados estetoscópio (Littmann®) e tensiômetro (Bic®), com o paciente sentado.

2) Avaliação antropométrica: circunferência da cintura (CC), obtida por meio do ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, utilizando-se fita inelástica. Quando não foi possível aferir essa medida, foi utilizada a marcação natural da cintura. Peso e altura foram aferidos utilizando-se balança digital e estadiômetro fixo vertical, respectivamente. Os métodos utilizados estão descritos na I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005). O índice de massa corporal (IMC) foi obtido pela razão entre o peso (Kg) e o quadrado da altura (m²). Para adultos, foram aplicados os pontos de corte preconizados pela Organização Mundial de Saúde (1995): eutrofia, 18,5 a 24,9 Kg/m²; sobrepeso, 25 a 29,9

Kg/m²; e obesidade, acima de 30 Kg/m². Para os idosos, foram utilizadas as recomendações preconizadas pela Organização Pan-americana da Saúde (2002): baixo peso ≤ 23 Kg/m²; peso adequado de 23 a 28 Kg/m²; excesso de peso de 28 a 30 Kg/m²; e obesidade ≥ 30 Kg/m².

3) Consumo alimentar: na primeira consulta, foram realizados e calculados os recordatórios de 24 horas (dia típico e atípico). Para facilitar a aplicação do recordatório, foram utilizadas fotos de medidas caseiras e porções do alimento. Os dados de ingestão alimentar foram convertidos de medidas caseiras em miligramas ou microgramas, utilizando-se o *software* para cálculo de dieta *Nutrilife*®, versão 09, bem como do valor calórico diário total. Além disso, para avaliar o seguimento da dieta, foram aplicados, novamente, os dois recordatórios de 24 horas.

4) Avaliação laboratorial: os participantes foram encaminhados para a realização de exames bioquímicos no laboratório de análises clínicas da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, APAE/SSA. Houve coleta de 15 mL de sangue periférico para a realização das dosagens bioquímicas HDL-c, triglicerídeos e glicemia de jejum pelo método de calorimetria enzimática; insulina de jejum por quimioluminescência; e proteína C-reativa Ultrassensível por imunoturbidimetria. Quanto à avaliação do grau de resistência à insulina, foi utilizado o índice de *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) (Diretriz Brasileira de Diabetes), um cálculo matemático de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulina e glicemia, ambas em jejum.

Após a primeira consulta, os participantes foram avaliados a cada quinze dias para acompanhamento do seguimento da dieta, e todos os dados coletados novamente, exceto a dosagem bioquímica, que foi repetida após o seguimento de dois meses da intervenção dietoterápica.

Extração do DNA

A extração do DNA genômico foi obtida a partir de 5,0 mL de sangue periférico coletados em tubos vacuntainer com ácido etilenodiamino tetracético (EDTA) e acondicionados a 4°C até o momento da extração do DNA genômico. O protocolo utilizado para a extração do DNA foi o método de extração salina adaptado do método de Miller, Dykes, Polesky (1988). Após a extração, foi realizada a quantificação por espectrofotometria, com auxílio do NanodropTMOne (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, USA), para avaliar qualitativa e quantitativamente cada amostra. As razões de absorvância a 260 nm e 280 nm foram usadas para avaliar a pureza do DNA. Amostras que obtiveram uma razão entre

1,5 e 2,0 foram incluídas nas análises. As amostras, então, foram diluídas para atingir 1,25ng/ μ L de concentração de DNA, e 4 μ L de cada amostra (5ng de DNA) foram introduzidos na placa de 384 poços para procedimentos de genotipagem.

Análise dos polimorfismos

Após secagem, a genotipagem dos SNPs foi realizada, usando-se a tecnologia de *TaqMan* probe-based 5'-nuclease assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), no sistema de reação em cadeia da polimerase (PCR), em tempo real, no aparelho QuantStudio 12K (ThermoFisher, USA). Foram analisados os seguintes polimorfismos: rs1800629 (TNF -308G/A); rs1800896 (IL-10 -1082G/A); rs1800795 (IL-6 -174G/C); e rs1143634 (IL-1 β +3954C/T). Amostras de DNA que evidenciaram amplificação <0,5 para um dado SNP foram excluídas da análise. A extração do DNA foi realizada no laboratório de Genética Molecular Humana (LGMH) da UNEB, e as análises dos polimorfismos no Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, ICS/UFBA.

Análises estatísticas

A normalidade dos dados foi avaliada utilizando-se o teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis contínuas, que não apresentaram distribuição normal, foram utilizados a mediana e o intervalo interquartil (IQR) como medidas de tendência central e de dispersão. Para as variáveis com distribuição normal, optou-se pela média e pelo desvio padrão. As variáveis categóricas foram representadas por frequências absolutas (n) e relativas (%). Foram utilizados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher para analisar a associação das variáveis categóricas entre os grupos de dieta. Já o teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as medianas entre os grupos das dietas e os efeitos dos SNPs, e o teste de Wilcoxon para avaliar as mudanças nos cofatores da SM, após a intervenção dietética, de acordo com o genótipo. A adequação das frequências genotípicas dos polimorfismos estudados ao equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testada, utilizando-se o programa estatístico R versão 4.4.1, assim como as demais análises deste estudo. Os resultados foram considerados significativos quando $p < 0,05$. Todos os dados foram tabulados e inseridos em banco de dados no Microsoft Excel® (2016).

Resultados

Nos 247 participantes avaliados no estudo, a faixa etária variou de 27 a 82 anos, e a média de idade foi de 57,6 ($\pm 8,81$) anos, sendo 57,9 ($\pm 9,01$) anos na dieta sem lactose, 57,7 ($\pm 9,5$) anos na dieta hipocalórica e sem lactose e 57,4 anos ($\pm 8,02$) na dieta hipocalórica. A maioria dos participantes tinha cor de pele preta, apenas o ensino fundamental e renda familiar de até 1 salário mínimo. As demais características sociodemográficas estão especificadas na Tabela 1, de acordo com cada grupo de dieta. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 1 – Dados sociodemográficos da população de estudo nas diferentes dietas

Variável	n total	Tratamento dietoterápico			p-valor
		Dieta 01 ¹ n (%)	Dieta 02 ¹ n (%)	Dieta 03 ¹ n (%)	
Sexo					
Feminino	210 (85%)	69 (83%)	69 (91%)	72 (82%)	0,231 ¹
Masculino	37 (15%)	14 (17%)	7 (9,2%)	16 (18%)	
Cor da pele autorreferida					
Preta	108 (50%)	32 (47%)	34 (49%)	42 (53%)	0,778 ¹
Parda	72 (33%)	25 (37%)	21 (30%)	26 (33%)	
Branca	34 (16%)	11 (16%)	13 (19%)	10 (13%)	
Escolaridade					
Analfabeto	6 (2,4%)	1 (1,2%)	2 (2,7%)	3 (3,4%)	0,374 ²
Somente Ensino Fundamental	129 (52%)	40 (48%)	46 (61%)	43 (49%)	
Somente Ensino Médio	94 (38%)	37 (45%)	24 (32%)	33 (38%)	
Superior completo	17 (6,9%)	5 (6,0%)	3 (4,0%)	9 (10%)	
Renda					
Até 1 salário mínimo	98 (40%)	38 (46%)	30 (40%)	30 (34%)	0,573 ²
De 1 a 2 salários mínimos	88 (36%)	24 (29%)	30 (40%)	34 (39%)	
De 2 a 3 salários mínimos	45 (18%)	16 (20%)	11 (15%)	18 (20%)	
Acima de 4 salários mínimos	13 (5,3%)	4 (4,9%)	3 (4,0%)	6 (6,8%)	

Legenda: Dieta 1, sem lactose; Dieta 2, sem lactose e hipocalórica; Dieta 3, hipocalórica.
Teste: Qui-quadrado de Pearson¹; Teste exato de Fischer²

Ao avaliar a mediana dos cofatores da SM antes da dieta, constatou-se que a maioria dos componentes analisados apresentava valores alterados. A mediana esteve abaixo dos pontos de corte para HDL e acima para os demais fatores, conforme é observado na Tabela 2. Também não houve associação significativa entre os grupos.

Tabela 2 – Mediana dos cofatores da SM na população estudada de acordo com cada dieta

Cofator	Tratamento dietoterápico				p-valor ¹
	Total ¹ Mediana (IQR)	Dieta 01 ¹	Dieta 02 ¹	Dieta 03 ¹	
Glicemia (mg/dL)	118,00 (100,00 – 153,50)	118,00 (99,00 – 152,50)	117,50 (100,00 – 159,50)	118,00 (99,75 – 150,00)	0,787
PAS (mm/Hg)	140,00 (130,00 – 150,00)	140,00 (130,00 – 150,00)	140,00 (130,00 – 150,00)	140,00 (130,00 – 160,00)	0,280
PAD (mm/Hg)	90,00 (80,00 – 100,00)	90,00 (80,00 – 97,00)	90,00 (80,00 – 100,00)	90,00 (80,00 – 100,00)	0,403
TG (mg/dL)	140,00 (103,00 – 188,50)	136,00 (99,00 – 167,50)	144,00 (107,00 – 195,25)	137,50 (140,50 – 209,00)	0,257
HDL-c (mg/dL)	43,00 (37,00 – 50,00)	42,00 (36,00 – 47,00)	45,00 (37,00 – 51,00)	44,00 (38,75 – 50,25)	0,216
CC (cm)	101,50 (95,00 – 108,15)	101,00 (94,85 – 107,75)	103,00 (95,00 – 180,00)	100,00 (94,75 – 109,45)	0,690

Legenda: IQR, intervalo interquartil; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TG, triglicérides; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; CC, circunferência da cintura; Dieta 1, sem lactose; Dieta 2, sem lactose e hipocalórica; Dieta 3, hipocalórica. Teste de Kruskal-Wallis¹

Fonte: dados da pesquisa

A Tabela 3 apresenta as frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos do IL6, TNF, IL10 e IL-1 β distribuídas em cada dieta. Não houve diferença estatisticamente significativa das frequências genótípicas e alélicas entre os grupos.

Tabela 3 – Distribuição das frequências genótípicas e alélicas dos polimorfismos da população dos grupos, de acordo com cada dieta

SNP	Dieta	Genótipo n (%)			p-valor	Alelo n (%)		p-valor ¹
		G/G	A/G	A/A		G	A	
TNF -308G/A (rs1800629)	Dieta 01	58 (70%)	18 (22%)	1 (1,2%)	0,062 ²	134 (34%)	20 (49%)	0,764
	Dieta 02	57 (75%)	9 (12%)	1 (1,3%)		123 (32%)	11 (27%)	
	Dieta 03	60 (68%)	10 (11%)	0 (0%)		130 (34%)	10 (24%)	
IL6 -174 G/C (rs1800795)	Dieta 01	55 (66%)	14 (17%)	4 (4,8%)	0,073 ²	124 (38%)	22 (36%)	0,634
	Dieta 02	40 (53%)	16 (21%)	1 (1,3%)		96 (30%)	18 (30%)	
	Dieta 03	43 (49%)	17 (19%)	2 (2,3%)		103 (32%)	21 (34%)	
IL10 -1082G/A (rs1800896)	Dieta 01	36 (43%)	29 (35%)	9 (11%)	0,911 ¹	47 (33%)	101 (36%)	0,940
	Dieta 02	27 (36%)	28 (37%)	9 (12%)		46 (32%)	82 (30%)	
	Dieta 03	30 (34%)	33 (38%)	9 (10%)		51 (35%)	93 (34%)	
IL1β +3954C/T (rs1143634)	Dieta 01	48 (58%)	22 (27%)	12 (14%)	0,492 ¹	118 (37%)	24 (35%)	0,899
	Dieta 02	40 (53%)	16 (21%)	16 (21%)		96 (30%)	20 (29%)	
	Dieta 03	43 (49%)	21 (24%)	22 (25%)		107 (33%)	25 (36%)	

Teste Qui-quadrado de Pearson¹; Teste exato de Fischer² Fonte: dados da pesquisa

Ao analisar a associação dos SNPs para cada componente da SM nas diferentes dietas, foi observada uma associação estatisticamente significativa da CC com o rs1800896 (IL-10 - 1082 G/A) ($p = 0,01$), na dieta sem lactose e hipocalórica, apresentando maior perda de medidas no genótipo A/A (-3,30 cm). Também houve associação estatística entre triglicérides com o rs1143634 (IL-1 β + 3954C/T) ($p = 0,050$), na dieta sem lactose e sem restrição calórica, apresentando redução nesse cofator no genótipo C/C (-12,00mg/dl). Houve associação desse mesmo polimorfismo com a glicemia ($p=0,007$), na dieta hipocalórica, apresentando também maior redução no genótipo C/C (-11,00 mg/dl) (Tabela 4).

Tabela 4 – Associação do SNP com os cofatores da SM em resposta à intervenção dietoterápica

		IL-10 -1082G/A (rs1800896)				TNF -308G/A (rs1800629)				IL-6 -174G/C (rs1800795)				IL-1β +3954C/T (rs1143634)			
Tipo de dieta	Cofator	G/G, n = 9 Mediana (IQR)	G/A, n= 29 Mediana (IQR)	A/A, n= 36 Mediana (IQR)	P valor ¹	G/G, n=58 Mediana (IQR)	G/A, n= 18 Media na (IQR)	A/A, n= 1 Media na (IQR)	P valor ¹	G/G, n= 55 Media na (IQR)	G/C, n= 14 Media na (IQR)	C/C, n= 4 Media na (IQR)	P valor ¹	C/C, n = 48 Media na (IQR)	C/T, n= 22 Mediana (IQR)	T/T, n= 1 Mediana (IQR)	P valor ¹
Dieta sem lactose	CC, cm	-1,70 (-4,00, -1,00)	-2,50 (-3,30, -0,50)	-1,00 (-4,00, - 0,05)	0,843	-2,55 (-4,00, 0,15)	-1,00 (-2,23, 0,45)	-1,30 (-1,30, 1,30)	0,396	-2,30 (-4,00, 0,55)	-2,25 (-3,60, 0,13)	-1,85 (-3,35, 1,53)	0,818	-2,15 (-4,00, 0,30)	-1,60 (-2,60, -1,00)	-0,50 (-0,50, -0,50)	0,750
	Glicemia mg/dL	0,00 (-22,00, 6,00)	-8,00 (-20,00, 9,00)	-14,00 (-34,50, -10,00)	0,101	-10,00 (-20,00, 0,00)	-11,00 (-42,00, -5,00)	-37,00 (-37,00, -37,00)	0,280	-12,00 (-27,00, 9,00)	-11,00 (-26,25, -10,00)	-14,00 (-27,50, 0,75)	0,612	-10,00 (-27,00, -0,25)	-12,50 (-29,50, 4,25)	-13,00 (-13,00, 13,00)	0,249
	PAS, mmHg	0,00 (-10,00, 10,00)	-10,00 (-20,00, 0,00)	-5,00 (-20,00, 10,00)	0,344	-10,00 (-20,00, 0,00)	-10,00 (-20,00, 0,00)	10,00 (10,00, 10,00)	0,430	-10,00 (-20,00, 0,00)	0,00 (-20,00, 0,00)	-5,00 (-15,00, 2,50)	0,989	-10,00 (-20,00, 10,00)	-10,00 (-22,50, 0,00)	20,00 (20,00, 20,00)	0,249
	PAD, mmHg	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 0,00)	-5,00 (-10,00, 8,75)	0,735	0,00 (-10,00, 0,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	-10,00 (-10,00, -10,00)	0,633	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 0,00)	0,00 (-2,50, 0,00)	0,851	-10,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 0,00)	-30,00 (-30,00, 30,00)	0,898
	TG, mg/dL	-12,00 (-41,00, 46,00)	-3,00 (-34,00, 18,00)	-9,00 (-41,75, 17,00)	0,893	-8,50 (-37,75, 18,00)	-18,00 (-61,50, 16,00)	25,00 (25,00, 25,00)	0,460	-1,00 (-33,00, 23,00)	-20,50 (-30,75, -5,75)	-49,50 (-61,25, -33,25)	0,102	-12,00 (-43,25, 3,25)	6,50 (-5,25, 23,00)	35,00 (35,00, 35,00)	0,050
	HDL-C, mg/dL	-4,00 (-4,00, 2,00)	1,00 (-3,00, 6,00)	0,00 (-2,00, 3,00)	0,497	0,00 (-3,00, 5,75)	-0,50 (-3,75, 2,00)	-3,00 (-3,00, -3,00)	0,370	0,00 (-4,00, 5,00)	2,00 (-1,75, 4,75)	-1,50 (-3,00, 0,50)	0,478	0,00 (-3,25, 3,50)	0,50 (-2,75, 6,75)	6,00 (6,00, 6,00)	0,454
		IL-10 -1082G/A (rs1800896)				TNF -308G/A (rs1800629)				IL-6 -174G/C (rs1800795)				IL-1β +3954C/T (rs1143634)			
		G/G, n= 9 Mediana (IQR)	G/A, n= 28 Mediana	A/A, n= 27 Mediana (IQR)	P valor ¹	G/G, n=57 Mediana	G/A, n= 9 Media	A/A, n= 1 Media	P valor ¹	G/G, n= 40 Media	G/C, n= 16 Media	C/C, n= 1 Media	P valor ¹	C/C, n = 40 Media	C/T, n= 16 Mediana	T/T, n= 2 Mediana	P valor ¹

		(IQR)			(IQR)			na	na		na	na	na		na	(IQR)	(IQR)	
		(IQR)	(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)	(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)		
Dieta hipocalórica e sem lactose	CC, cm	2,00 (-0,50, 2,00)	-2,60 (-5,13, -0,23)	-3,30 (-5,00, -1,30)	0,010	-3,00 (-5,00, 0,00)	-0,30 (-3,30, 0,50)	-2,00 (-2,00, -2,00)	0,603	-2,25 (-4,93, 0,13)	-2,25 (-5,13, -0,75)	-5,00 (-5,00, -5,00)	0,531	-2,25 (-4,58, 0,13)	-3,75 (-5,13, 0,13)	-2,75 (-4,13, -1,38)	0,667	
	Glicemia mg/dL	3,00 (-11,00, 6,00)	-4,00 (-23,50, 9,25)	-9,00 (-20,00, 2,00)	0,802	-4,00 (-22,00, 7,00)	-18,00 (-23,00, 5,00)	-64,00 (-64,00, -64,00)	0,296	-8,00 (-26,00, 5,25)	2,00 (-19,00, 8,50)	1,00 (1,00, 1,00)	0,651	-5,00 (-22,25, 8,00)	-13,50 (-23,50, 1,50)	4,00 (2,50, 5,50)	0,363	
	PAS, mmHg	-10,00 (-10,00, 0,00)	0,00 (-15,00, 7,50)	0,00 (-10,00, 7,50)	0,808	0,00 (-10,00, 10,00)	-10,00 (-20,00, 0,00)	40,00 (40,00, 40,00)	0,151	0,00 (-10,00, 10,00)	10,00 (-20,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,175	-10,00 (-10,00, 5,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	-5,00 (-7,50, -2,50)	0,572	
	PAD, mmHg	-10,00 (-20,00, 0,00)	0,00 (-10,00, 0,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	0,336	0,00 (-15,00, 10,00)	0,00 (-20,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,867	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-20,00, 5,00)	-30,00 (-30,00, -30,00)	0,196	0,00 (-10,00, 10,00)	-10,00 (-20,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,154	
TG, mg/dL	-118,00 (-111,00, -12,00)	-7,00 (-43,75, 29,75)	-20,00 (-71,00, 18,00)	0,262	-9,00 (-49,00, 26,00)	-42,00 (-63,00, 16,00)	-19,00 (-19,00, -19,00)	0,804	-11,50 (-38,25, 21,50)	-37,00 (-85,00, 19,25)	31,00 (31,00, 31,00)	0,359	-3,00 (-43,75, 29,75)	-42,00 (-84,75, -8,00)	74,50 (28,25, 120,75)	0,095		
HDL-C, mg/dL	2,00 (0,00, 4,00)	-3,00 (-5,00, 4,00)	-0,00 (-5,50, 4,00)	0,698	0,00 (-5,00, 4,00)	-5,00 (-5,00, -3,00)	-3,00 (-3,00, -3,00)	0,492	-1,50 (-6,00, 2,25)	4,00 (-1,75, 5,25)	3,00 (3,00, 3,00)	0,154	-1,00 (-6,00, 4,00)	0,50 (-5,00, 4,00)	5,50 (3,75, 7,25)	0,322		
IL-10 -1082G/A (rs1800896)																		
TNF -308G/A (rs1800629)																		
IL-6 -174G/C (rs1800795)																		
IL-1β +3954C/T (rs1143634)																		
		G/G, n= 9	G/A, n= 33	A/A, n= 30	P	G/G, n=60	G/A, n= 10	A/A, n= 0	P	G/G, n= 43	G/C, n= 17	C/C, n= 2	P	C/C, n = 43	C/T, n= 21	T/T, n= 2	P	
		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	valor¹	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	valor²	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	valor¹	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	valor¹	
Dieta hipocalórica	CC, cm	-3,00 (-8,00, -2,50)	-1,00 (-4,00, 2,00)	-2,00 (-3,58, 0,23)	0,276	-2,75 (-4,03, 1,13)	-0,45 (-0,95, 0,50)	--	0,071	-1,50 (-3,80, 1,50)	-3,00 (-4,00, 0,00)	-3,00 (-3,00, -3,00)	0,528	-2,00 (-3,60, 0,50)	-2,50 (-4,50, 1,00)	3,75 (-0,13, 7,63)	0,815	
	Glicemia	-10,00	-4,00	-3,00	0,971	-3,00	-12,50	--	0,105	-4,00	-3,00	-6,00	0,998	-11,00	3,00	3,00	0,007	

mg/dL	(-36,00, 17,00)	(-17,00, 7,00)	(-15,75, 4,50)		(-16,25, 5,25)	(-23,00, -3,25)			(-15,50, 5,00)	(-17,00, 12,00)	(-16,50, 4,50)		(-22,00, 1,00)	(-8,00, 10,00)	(-5,00, 11,00)	
PAS, mmHg	-10,00 (-20,00, 0,00)	-5,00 (-20,00, 10,00)	0,00 (-20,00, 10,00)	0,442	-0,00 (-20,00, 12,50)	-10,00 (-20,00, 10,00)	--	0,631	0,00 (-20,00, 10,00)	-10,00 (-20,00, 10,00)	12,50 (6,25, 18,75)	0,551	0,00 (-20,00, 10,00)	-10,00 (-20,00, 10,00)	15,00 (7,50, 22,50)	0,490
PAD, mmHg	-10,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 5,00)	0,915	0,00 (10,00, 10,00)	-5,00 (17,50, 0,00)	--	0,356	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-5,00, 5,00)	0,948	0,00 (-10,00, 10,00)	0,00 (-10,00, 10,00)	-5,00 (7,50, -2,50)	0,813
TG, mg/dL	-3,00 (-42,00, 48,00)	-11,00 (-38,00, 27,00)	-7,00 (-38,75, 42,25)	0,783	-11,50 (53,75, 30,25)	-4,50 (-20,25, 27,00)	--	0,900	-22,00 (54,50, 29,00)	15,00 (-25,00, 29,00)	130,50 (59,75, 201,25)	0,368	-11,00 (-57,50, 28,00)	15,00 (-39,00, 50,00)	62,00 (42,50, 81,50)	0,195
HDL-C, mg/dL	1,00 (-4,00, 7,00)	0,00 (-3,00, 4,00)	0,00 (-2,75, 4,75)	0,945	0,50 (-2,00, 5,25)	-3,00 (-3,00, 2,75)	--	0,150	0,00 (-3,00, 5,50)	0,00 (-3,00, 4,00)	-2,50 (-4,25, -0,75)	0,791	0,00 (-3,00, 5,50)	0,00 (- 1,00, 5,00)	0,50 (0,25, 0,75)	0,968

Teste: Kruskal-Wallis¹; Teste Wilcoxon²

Legenda: IQR, intervalo interquartil; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; TG, triglicerídeos; HDL-c, lipoproteína de alta densidade; CC, circunferência da cintura.

Fonte: dados da pesquisa

Ao avaliar a associação dos SNPs com os fatores associados à SM, nas diferentes intervenções dietéticas, foi identificada uma associação estatisticamente significativa entre o IMC e o SNP rs1800896 (IL-10 -1082 G/A) na dieta sem lactose e hipocalórica ($p=0,002$). O genótipo A/A apresentou maior redução no IMC (-0,40). Da mesma forma, o HOMA-IR mostrou associação significativa com o SNP rs1800629 (TNF-308 G/A) na dieta sem lactose e sem restrição calórica ($p=0,003$), destacando-se o genótipo A/G, que apresentou uma redução de -1,24. Esses e outros resultados estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 5 – Associação do SNP com os fatores associados da SM em resposta à intervenção dietoterápica

Tipo de dieta	Variável	IL-10 -1082G/A (rs1800896)				TNF -308G/A (rs1800629)				IL-6 -174G/C (rs1800795)			IL-1 β +3954C/T (rs1143634)				
		G/G, n = 9 Mediana (IQR)	G/A, n= 29 Mediana (IQR)	A/A, n= 36 Mediana (IQR)	P valor ¹	G/G, n=58 Mediana (IQR)	G/A, n= 18 Mediana (IQR)	A/A, n= 1 Mediana (IQR)	P valor ¹	G/G, n= 55 Mediana (IQR)	G/C, n= 14 Mediana (IQR)	C/C, n= 4 Mediana (IQR)	P valor ¹	C/C, n = 48 Mediana (IQR)	C/T, n= 22 Mediana (IQR)	T/T, n= 1 Mediana (IQR)	P valor ¹
Dieta sem lactose	Proteína C Reativa	-0,38 (-3,26, -0,25)	-0,61 (-1,88, 0,27)	-0,99 (-3,02, 0,55)	0,814	-0,73 (-2,93, 0,28)	-0,74 (-2,31, 0,95)	0,00 (0,00, 0,00)	0,795	-0,84 (-2,93, 0,23)	-0,13 (0,95, 0,82)	-1,16 (-3,64, 1,27)	0,426	-0,37 (-2,28, 0,94)	-1,20 (-3,56, -0,23)	-0,63 (-0,63, -0,63)	0,239
	Colesterol total, mg/dL	-11,00 (-44,00, 14,00)	-9,00 (-29,00, 13,00)	-11,00 (-49,00, 2,00)	0,824	-13,50 (-40,00, 10,00)	-6,50 (-21,75, 12,75)	-51,00 (-51,00, -51,00)	0,312	-11,00 (-40,00, 11,50)	-7,00 (-25,75, 13,50)	-11,50 (-24,25, -6,25)	0,912	-9,00 (-41,00, 8,00)	-10,00 (-37,25, 21,00)	-3,00 (-3,00, -3,00)	0,906
	Colesterol LDL, mg/dL	4,60 (-6350, 33,25)	-8,00 (-30,00, 11,00)	-14,00 (-47,25, 3,50)	0,742	-15,00 (-38,00, 9,00)	1,00 (-16,25, 15,50)	-53,00 (-53,00, -53,00)	0,164	-13,00 (-33,75, 10,50)	-6,00 (-30,75, 17,75)	2,00 (-10,50, 3,50)	0,769	-9,00 (-35,25, 13,25)	-12,50 (-37,75, 11,00)	-6,00 (-6,00, -6,00)	0,944
	Insulina, mcIU/mL	-4,15 (-5,65, -0,45)	-1,24 (-5,13, 0,73)	-1,40 (-3,46, 1,38)	0,269	-1,52 (5,40, 0,77)	-0,80 (-2,31, 1,60)	-2,04 (-2,04, -2,04)	0,566	-1,50 (-4,71, 0,76)	-1,85 (4,60, 1,30)	-2,57 (-6,45, 0,01)	0,769	-1,50 (-4,35, 1,07)	-1,32 (-4,47, 0,14)	-5,51 (-5,51, -5,51)	0,496
	Homa - IR	-0,79 (-1,51, 0,37)	-1,02 (-2,62, 0,00)	-0,69 (1,42, 0,12)	0,771	-0,79 (-1,67, 0,09)	-1,06 (1,51, -0,05)	-2,16 (-2,16, -2,16)	0,587	-0,94 (-1,88, 0,01)	-0,69 (-1,25, 0,18)	-1,16 (-2,10, -0,58)	0,702	-0,74 (-1,32, 0,11)	-1,12 (-2,70, -0,07)	-1,54 (-1,54, -1,54)	0,445
	Índice de massa corporal	-0,46 (0,77, 0,00)	-0,64 (-1,26, -0,46)	-0,64 (-1,35, -0,13)	0,662	-0,59 (-1,28, -0,16)	-0,53 (-0,83, -0,06)	-1,34 (-1,34, -1,34)	0,483	-0,65 (-1,25, -0,14)	-0,49 (-0,85, -0,17)	-1,06 (-1,68, -0,44)	0,673	-0,54 (-1,23, 0,01)	-0,66 (-1,28, -0,47)	-1,23 (-1,23, -1,23)	0,333
		IL-10 -1082G/A (rs1800896)				TNF -308G/A (rs1800629)				IL-6 -174G/C (rs1800795)			IL-1 β +3954C/T (rs1143634)				
		G/G, n= 9 Mediana	G/A, n= 28 Mediana	A/A, n= 27 Mediana	P valor ¹	G/G, n=57 Mediana	G/A, n= 9 Mediana	A/A, n= 1 Mediana	P valor ¹	G/G, n= 40 Mediana	G/C, n= 16 Mediana	C/C, n= 1 Mediana	P valor ¹	C/C, n = 40 Mediana	C/T, n= 16 Mediana	T/T, n= 2 Mediana	P valor ²

		(IQR)	(IQR)	(IQR)		(IQR)	(IQR)	(IQR)		na (IQR)	na (IQR)	na (IQR)		na (IQR)	(IQR)	(IQR)	
Dieta hipocalórica e sem lactose	Proteína C reativa	-0,23 (-1,60, 0,14)	-0,73 (-3,53, 0,57)	-0,22 (-0,84, 0,98)	0,188	-0,33 (-2,34, 0,93)	-0,41 (-0,50, 0,14)	0,63 (0,63, 0,63)	0,682	-0,49 (-2,64, 0,69)	-0,10 (-2,77, 0,39)	0,92 (0,92, 0,92)	0,618	-0,49 (-2,60, 0,89)	0,32 (-0,70, 0,77)	-9,94 (-14,74, -5,13)	0,350
	Colesterol total, mg/dL	-14,00 (-62,00, -9,00)	-4,00 (-20,50, 25,25)	1,00 (-31,50, 17,50)	0,407	-5,00 (-22,00, 18,00)	5,00 (-42,00, 22,00)	-8,00 (-8,00, -8,00)	0,991	-3,00 (-20,50, 17,25)	-11,50 (-25,75, 29,00)	87,00 (87,00, 87,00)	0,236	1,00 (-22,00, 17,25)	-8,00 (-43,25, 27,25)	20,50 (4,75, 36,25)	0,707
	Colesterol LDL, mg/dL	-12,00 (-28,75, 13,25)	-0,80 (-13,00, 11,50)	4,00 (-7,00, 23,00)	0,526	-0,40 (-17,25, 16,75)	6,00 (-32,75, 13,00)	-2,00 (-2,00, -2,00)	0,966	-0,50 (-13,00, 13,00)	-3,00 (-23,00, 17,50)	78,00 (78,00, 78,00)	0,289	3,00 (-13,00, 13,00)	-2,50 (-31,00, 24,50)	0,50 (-4,25, 5,25)	0,962
	Insulina, mcIU/mL	1,29 (-1,89, 7,17)	-1,59 (-6,82, 0,70)	-1,03 (-4,92, 0,69)	0,156	-0,30 (-4,55, 2,71)	-3,00 (-6,89, 0,56)	-11,50 (-11,50, -11,50)	0,122	-1,01 (-5,55, 1,69)	-0,02 (-2,36, 3,00)	-1,65 (-1,65, -1,65)	0,503	-1,01 (-5,30, 1,85)	-1,87 (-5,20, 1,34)	-2,43 (-3,49, -1,36)	0,820
	Homa - IR	-0,37 (-1,13, 0,52)	-0,63 (1,70, 0,25)	-0,49 (-1,62, 0,14)	0,690	-0,49 (-1,66, 0,38)	-1,03 (-2,78, 0,21)	-6,42 (-6,42, -6,42)	0,196	-1,03 (1,85, 0,01)	0,25 (0,92, 1,10)	-0,44 (-0,44, -0,44)	0,080	-0,49 (-1,60, 0,24)	-1,14 (-1,70, -0,04)	-0,51 (-0,82, -0,19)	0,852
	Índice de massa corporal	0,47 (-0,01, 1,05)	-0,64 (-1,36, 0,07)	-0,80 (-2,17, -0,41)	0,002	-0,62 (-1,38, 0,00)	-0,69 (-1,32, -0,08)	0,04 (0,04, 0,04)	0,607	-0,67 (-1,48, 0,04)	-0,40 (-0,69, 0,12)	-1,07 (-1,07, -1,07)	0,531	-0,61 (-1,43, 0,03)	-0,61 (-1,24, 0,00)	26,70 (13,35, 40,05)	0,218
		IL-10 -1082G/A (rs1800896)				TNF -308G/A (rs1800629)				IL-6 -174G/C (rs1800795)				IL-1β +3954C/T (rs1143634)			
		G/G, n= 9	G/A, n= 33	A/A, n= 30	P valor¹	G/G, n=60	G/A, n= 10	A/A, n= 0	P valor²	G/G, n= 43	G/C, n= 17	C/C, n= 2	P valor¹	C/C, n = 43	C/T, n= 21	T/T, n= 2	P valor²
		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)		Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	
Dieta hipocalórica	Proteína C reativa	0,11 (-0,90, 0,85)	0,27 (-1,46, 0,71)	0,22 (-0,33, 2,15)	0,595	0,28 (-0,51, 1,28)	-0,88 (-1,48, 0,30)	--	0,160	0,38 (-0,97, 1,63)	0,23 (-0,76, 0,71)	-0,90 (-0,90, -0,90)	0,681	0,12 (-1,44, 1,02)	0,44 (-0,06, 1,28)	0,37 (0,22, 0,51)	0,540
	Colesterol	-6,00	-4,00	-4,50	0,998	-5,10	-5,50	--	0,880	-12,00	2,00	-8,50	0,884	12,00	-3,00	16,50	0,191

total, mg/dL	(-22,00, 25,00)	(-31,00, 31,00)	(-27,75, 25,00)		(-33,75, 26,50)	(-24,75, 15,00)			(-30,00, 26,00)	(-15,00, 25,00)	(-28,25, 11,25)		(-39,50, 17,00)	(-12,00, 37,00)	(2,25, 30,75)	
Colesterol LDL, mg/dL	-3,00 (-28,50, 4,00)	2,00 (-18,00, 20,00)	-3,00 (-29,95, 22,75)	0,855	-1,00 (-32,00, 21,00)	2,00 (-14,00, 19,00)	--	0,793	-1,00 (-32,00, 22,50)	4,50 (-9,25, 15,25)	-40,00 (-40,00, -40,00)	0,577	-5,00 (-40,00, 19,00)	3,00 (-7,00, 20,00)	3,50 (-14,25, 21,25)	0,340
Insulina, mcIU/mL	-0,30 (-2,94, 1,76)	-0,57 (-2,57, 0,88)	0,01 (-1,56, 3,00)	0,477	0,01 (-1,53, 2,21)	-1,59 (-3,93, 0,60)	--	0,160	-0,30 (-2,98, 2,05)	0,52 (-1,58, 1,82)	-4,36 (-5,26, -3,47)	0,177	-0,30 (-2,79, 1,93)	-0,25 (-1,94, 1,36)	1,50 (0,47, 2,54)	0,777
Homa - IR	-0,14 (0,77, 0,19)	-0,39 (0,99, 0,23)	0,14 (-0,35, 0,81)	0,249	0,14 (-0,71, 0,64)	-1,24 (-1,50, -0,52)	--	0,003	-0,16 (0,86, 0,55)	0,13 (-1,06, 0,39)	-1,05 (-1,07, -1,02)	0,357	-0,51 (-1,58, -0,22)	0,05 (-0,58, 0,83)	0,48 (0,43, 0,52)	0,177
Índice de massa corporal	-0,67 (1,56, 0,54)	-0,35 (-1,31, 0,28)	-0,51 (-1,11, 0,06)	0,572	-0,65 (-1,24, -0,19)	-0,36 (-0,54, 0,50)	--	0,230	-0,51 (-1,21, 0,03)	-0,63 (-1,16, 0,28)	-0,66 (0,98, -0,33)	0,984	-0,51 (-1,58, -0,22)	-0,54 (-1,12, 0,57)	-0,47 (-0,85, -0,10)	0,492

Teste: Kruskal-Wallis¹; Teste Wilcoxon²

Fonte: dados da pesquisa

Discussão

Nossos resultados mostraram que houve influência das variantes genéticas na resposta às dietas estudadas, pois, dependendo do genótipo, houve diferenças na melhora dos parâmetros da SM. Intervenções dietéticas que incentivam mudanças na composição da dieta e redução da ingestão calórica têm sido associadas ao melhor controle dos cofatores da SM (Al-Nimr *et al.*, 2020; Hernández-Reyes *et al.*, 2019). Em estudo com adultos mexicanos, houve redução nos triglicerídeos séricos com 15 dias de dieta com restrição calórica, e efeitos ainda mais benéficos, como redução de SM e de LDL com 75 dias de seguimento da dieta (Guevara-Cruz *et al.*, 2019). Já em outro estudo com adultos (21 a 50 anos), que seguiram dieta de restrição energética por dois anos, houve redução de PCR, LDL, pressão arterial e risco de SM (Kraus *et al.*, 2019). A alimentação é, ao mesmo tempo, um fator primordial na patogênese ou no tratamento de doenças metabólicas. Além disso, a resposta às intervenções dietéticas pode ser influenciada pelo genótipo dos indivíduos, como foi observado no presente estudo.

Indivíduos que seguiram a dieta sem lactose e hipocalórica apresentaram associação estatisticamente significativa com o SNP IL-10 -1082 G/A e CC, bem como com o IMC. Apesar de indivíduos com alelo A terem sido associados a menor produção dessa citocina, que é anti-inflamatória, e à presença de comorbidades da SM (Chikoti *et al.*, 2022; Madeshiya *et al.*, 2017), o genótipo A/A foi o que apresentou maior redução da CC e IMC.

Ainda sobre a dieta sem lactose e hipocalórica, o SNP IL-1 β +3954C/T esteve associado à glicemia, com redução desse parâmetro no genótipo C/C. A presença do alelo T tem sido associada a maior produção dessa citocina, como ocorreu num estudo com indivíduos que tinham doença hepática gordurosa não alcoólica. Aqueles com genótipo TT da IL1B foram mais propensos a desenvolver diabetes tipo 2 (Nelson *et al.*, 2016). Os autores sugerem que esse dado pode estar relacionado às células beta-pancreáticas produtoras de insulina, que são propensas à destruição e perda de função, induzidas por IL-1 β . Além disso, concentrações elevadas de glicose no sangue estimulam a produção de IL-1 β por macrófagos (Dror *et al.*, 2017; Nelson *et al.*, 2016). Esses dados demonstram que as alterações decorrentes do alelo T afetam o metabolismo lipídico, glicêmico e a inflamação, contribuindo para as alterações comuns da SM.

Em outro estudo realizado com adultos brasileiros, os homozigotos TT para o SNP rs1143634 no gene IL1 β apresentaram menor probabilidade de SM (Norde *et al.*, 2018). Tal

efeito pode ser devido a uma maior concentração de ácido eicosapentaenoico (EPA) no plasma, conhecido por suas propriedades anti-inflamatórias. Esse mecanismo pode ter contribuído para a redução do risco de SM nesses indivíduos. Esses achados destacam, mais uma vez, a importância de se ajustar a composição da dieta, excluindo os alimentos com capacidade pró-inflamatória, a exemplo daqueles que contêm lactose, principalmente para os intolerantes.

Em nossa amostra de estudo, houve alta prevalência de intolerância à lactose (IL), tanto genética quanto bioquímica, conforme já foi observado em estudo anterior do nosso grupo de pesquisa (Araujo *et al.*, 2019). Nossos resultados demonstraram associação do SNP IL-1 β +3954C/T com triglicerídeos na dieta sem lactose, sendo mais benéfica essa exclusão da lactose no genótipo C/C. A lactose, quando não digerida e absorvida adequadamente, pode desencadear a ativação de fatores inflamatórios. Ao permanecer intacta no cólon, ela é fermentada pelas bactérias intestinais, o que pode favorecer a inflamação e agravar processos inflamatórios no organismo (Araujo *et al.*, 2019; Catanzaro; Sciuto; Marotta, 2021).

Com relação à dieta hipocalórica, houve associação estatística do SNP TNF -308G/A com o HOMA-IR. A produção do TNF está associada a uma maior afinidade de ligação dos fatores nucleares à região promotora, resultando em alta transcrição gênica na presença do alelo A, no TNF -308G/A (Ghareeb *et al.*, 2021; Leonska-Duniec *et al.*, 2019). O TNF pode prejudicar as vias de sinalização da insulina, inibindo a atividade desse hormônio, com consequente desenvolvimento de diabetes, além de favorecer a destruição das células beta pancreáticas (Houssain *et al.*, 2021). Dados da literatura demonstram essa associação, como foi observado num estudo com adultos, em que o polimorfismo do TNF -308 G/A esteve associado com a glicemia de jejum, principalmente o alelo A ($p < 0,0001$) (Ghareeb *et al.*, 2021). Outro estudo, que realizou uma intervenção dietética hipocalórica de base mediterrânea, ou centro-europeia, em mulheres após a menopausa, por 16 semanas, os autores observaram que os ajustes calóricos da dieta reduziram a transcrição de TNF (Chmurzynska *et al.*, 2019).

Nesta pesquisa não foram encontrados resultados estatisticamente significativos do SNP IL-6 -174G/C com os cofatores da SM e fatores associados (PCR, LDL, HOMA IR, IMC, colesterol total e insulina), nas diferentes dietas.

Um ponto a ser destacado é que as análises ocorreram apenas com os pacientes que seguiram a dieta, análise *per protocol*, o que pode impactar na generalização dos resultados. Apesar dos importantes achados, houve limitações neste estudo. Ocorreu baixa taxa de amplificação dos SNPs, não houve dosagem sanguínea das citocinas, bem como avaliação do

uso de fármacos e ausência de grupo de controle sem SM. O grupo de controle seria interessante para se compreender melhor a distribuição dos alelos investigados, o que talvez permitisse novas análises e diferentes inferências.

Conclusão

Houve associação estatisticamente significativa entre alguns polimorfismos e cofatores da SM nas diferentes dietas. Esses resultados promissores sugerem que o genótipo pode influenciar na resposta às intervenções dietoterápicas, principalmente para uma população de cor de pele preta, como nesta amostra. Mais estudos são necessários para melhor compreensão dessas interações, de modo a contribuir para o avanço da nutrição personalizada.

Referências

- AGODI, A. *et al.* Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: results from the Kardiovize Brno 2030 Study. **Nutrients**, Suíça, v. 10, n. 7, p. 898, 13 July 2018. DOI: 10.3390/nu10070898.
- ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, New York, v.23, n. 5, p. 469-480, 2006. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- AL-NIMR, R. I. Intensive Nutrition Counseling as Part of a Multi-Component Weight Loss Intervention Improves Diet Quality and Anthropometrics in Older Adults with Obesity. **Clinical Nutrition ESPEN**, [s.l.], v. 40, p. 293–299, 2020. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.09.002.
- ARAUJO, E. M. *et al.* Genetic and oral tests for the diagnosis of lactose intolerance in mixed-ancestry Brazilians with metabolic syndrome. **Lifestyle Genomics**, [s.l.], v. 12, n. 1-6, p.1-9, 2019. DOI: 10.1159/000501690.
- ARAUJO, E. M. Q. **Intervenção dietoterápica na síndrome metabólica e sua associação com o perfil genético da intolerância à lactose**. 2016. Tese (Doutorado em biotecnologia) - Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS, Feira de Santana, 2016.
- CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A comprehensive Review. **Nutrients**, Suíça, v. 12, n. 10, p. 2983, Sep. 2020. DOI: 10.3390/nu12102983.
- CATANZARO, R.; SCIUTO, M.; MAROTTA, F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Nutrition Research**, New York, v. 89, p.23-34, 2021. DOI: 10.1016/j.nutres.2021.02.003.
- CHIKOTI, S. *et al.* Cytokine gene variants of TNF- α and IL-10 in the propensity of type 2 diabetes in south Indian population. **Journal Diabetes and its Complications**, New York, v. 36, n. 10, p.108304, out. 2022. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108304.

CHMURZYNSKA, A. *et al.* The Effect of Habitual Fat Intake, IL6 Polymorphism, and Different Diet Strategies on Inflammation in Postmenopausal Women with Central Obesity. **Nutrients**, Suíça, v. 11, n. 7, p. 1557, 10 July 2019. DOI: 10.3390/nu11071557.

CURTI, M. L. R. *et al.* Associations of the TNF- α -308 G/A, IL6-174 G/C and AdipoQ 45T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. **Diabetology e Metabolic Syndrome**, London, v. 4, n. 1, p. 49, 2012. DOI: 10.1186/1758-5996-4-49.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Classificação etiológica do diabetes mellitus – Métodos e critérios para o diagnóstico do diabetes mellitus. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, São Paulo, p.18-23, 2019-2020.

DROR, E. *et al.* Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Immunology**, London, v. 18, n. 3, p. 283-292, 2017. DOI: 10.1038/ni.3659.

FREITAS, R. de S. *et al.* IL-10 and IL-1 β serum levels, genetic variants, and metabolic syndrome: insights into older adults' clinical characteristics. **Nutrients**, Suíça, v. 16, n.8, p. 1241, 2024. DOI: 10.3390/nu16081241.

GHAREEB, D. *et al.* Association of TNF- α -308 G>A (rs1800629) polymorphism with susceptibility of metabolic syndrome. **Journal Diabetes e Metabolic Disorder**, Belgium, v. 20, n.1, p.209-215, 2021. DOI: 10.1007/s40200-021-00732-3.

GOMEZ-DELGADO, F. *et al.* Polymorphism at the TNF- α gene interacts with Mediterranean diet to influence triglyceride metabolism and inflammation status in metabolic syndrome patients: From the CORDIOPREV clinical trial. **Molecular Nutrition & Food Research**, Germany, v. 58, n. 7, p. 1519-1527, July 2014. DOI: 10.1002/mnfr.201300723.

GUEVARA-CRUZ, M. *et al.* Improvement of Lipoprotein Profile and Metabolic Endotoxemia by a Lifestyle Intervention That Modifies the Gut Microbiota in Subjects With Metabolic Syndrome. **Journal of the American Heart Association**, Dallas, v. 8, n. 17, p. e012401, 3 set. 2019. DOI: 10.1161/JAHA.119.012401.

GUTIÉRREZ-ESPARZA, G. *et al.* Sleep Quality, Nutrient Intake, and Social Development Index Predict Metabolic Syndrome in the Tlalpan 2020 Cohort: A Machine Learning and Synthetic Data Study. **Nutrients**, Suíça, v. 16, n. 5, p. 612, 2024. DOI: 10.3390/nu16050612.

HEIANZA, Y.; QI, L. Gene-diet Interaction and Precision Nutrition in Obesity. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, Switzerland, v. 18, n. 4, p. 787, 7 Apr. 2017. DOI: 10.3390/ijms18040787.

HERNÁNDEZ-REYES, A. *et al.* Changes in body composition with a hypocaloric diet combined with sedentary, moderate and high-intense physical activity: a randomized controlled trial. **BMC Womens Health**, London, v. 19, n. 1, p. 167, 27 Dec. 2019. DOI: 10.1186/s12905-019-0864-5.

HOUSSAIN, M. M. *et al.* Tumor necrosis factor- α -308G/A polymorphism is associated with insulin secretory defects in Bangladeshi prediabetic/diabetic subjects. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, Saudi Arabia, v. 17, n. 2, p. 241-247, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.09.013>

KIANI, A. K. *et al.* Polymorphisms, diet and nutrigenomics. **Journal Preventive Medicine and Hygiene**, Itália, v. 63, 2 supl. 3, p. E125-E141, 2022. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2754.

KRAUS, W. E. *et al.* 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomized controlled trial. **The lancet. Diabetes & endocrinology**, London, v. 7, n. 9, p. 673-683, 2019. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.

LEONSKA-DUNIEC, A. *et al.* Association of the TNF- α -308G/A polymorphism with lipid profile changes in response to aerobic training program. **Biology of Sport**, Poland, v. 36, n. 3, p. 291-296, 2019. DOI: 10.5114/biolport.2019.85456.

LIU, Y. *et al.* Impacts of pro-inflammatory cytokines variant on cardiometabolic profile and premature coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Irlanda, v. 28, n. 8, p. e18311, 2024. DOI: 10.1111/jcmm.18311.

MADESHIYA, A. K. *et al.* Association of IL-10 gene (-1082 A>G, -819 C>T and -592 C>A) polymorphism and its serum level with metabolic syndrome of north Indian subjects. **Journal of Genetics**, India, v. 96, n. 1, p. 53-64, 2017.

MISSELWITZ, B. *et al.* Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. **Gut**, Reino Unido, v. 68, n. 11, p. 2080-2091, 2019. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318404.

MILLER, A.S.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, London, v. 16, n. 3, p. 1215, 11 fev. 1988. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215.

NELSON, J. E. *et al.* Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian nonalcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, England, v. 44, n. 11-12, p. 1253-1264, 2016. DOI: 10.1111/apt.13824.

NORDE, M. M. *et al.* Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. **Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 659-666, 2018. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.009.

NOUBIAP, J. J. *et al.* Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: a meta-analysis of global data from 28 million individuals. **Diabetes research and clinical practice**, Amsterdam, v. 188, p. 109924, 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109924.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, 1995.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Plano estratégico 2003-2007 da Repartição Sanitária Pan-Americana**. 26^a Conferência Sanitária Pan-Americana - 54^a Sessão do Comitê Regional. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde, 2002. 51p.

PHILLIPS, C. M. *et al.* Additive effect of Polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF α genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome its components. **The**

Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism, New York, v. 95, n. 3, p. 1386-1394, 2010. DOI: 10.1210/jc.2009-1081.

POPKO, K. *et al.* Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 15, supl. 2, p. 120-122, 2010. DOI: 10.1186/2047-783x-15-s2-120.

SANTOS, L. A. dos. **Estudo de associação de polimorfismos genéticos das citocinas IL-1 e IL-6 e níveis séricos de proteína C reativa e síndrome metabólica em uma amostra de indivíduos de Salvador, Bahia**. 2016. 87f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação Strictu Sensu Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2016.

SCHULZ, K. F.; ALTMAN D. G.; MOHER, D. CONSORT 2010 Statement: update guidelines for reporting parallel group randomized trials. **BMC Medicine**, London, v. 8, p. 18, 23 Mar. 2010. DOI: 10.1136/bmj.c332.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, supl I, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001>

SZKUP, M. *et al.* The influence of the TNF α rs1800629 polymorphism on some inflammatory biomarkers in 45-60-year-old women with metabolic syndrome. **Aging (Albany NY)**, New York, v. 10, n. 10, p. 2935-2943, Oct. 2018. DOI: 10.18632/aging.101600.

THOR, S.M.; YAU, J.W.; RAMADAS, A. Nutritional and lifestyle intervention strategies for metabolic in Southeast Asia: a scoping review of recent evidence. **PLoS One**. California, v. 16, n. 9, p. e0257433, 14 set 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0257433.

7 DISCUSSÃO GERAL

Os resultados obtidos permitiram observar a importância da alimentação no tratamento da SM. Embora existam diferentes tipos de intervenções dietoterápicas para melhorar os cofatores da SM, a dieta hipocalórica pode ser considerada uma importante abordagem nutricional, nessa condição. Dados da literatura têm demonstrado benefícios em seguir uma dieta hipocalórica. Em estudo com adultos e idosos (55 a 75 anos) com SM, que seguiram uma dieta mediterrânea com restrição calórica, por 12 meses, houve maior perda de peso, e redução de IMC, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e triglicérides. Além disso, houve aumento nos níveis de HDL, em comparação com o grupo que seguiu uma dieta mediterrânea padrão (Muralidhan *et al.*, 2021).

Outro estudo avaliou obesos metabolicamente saudáveis e não saudáveis, com idade de 18 a 60 anos, que receberam dois ciclos de uma dieta de muito baixa caloria por 6 semanas, alternada com uma dieta hipocalórica por 12 semanas. Observou-se redução do peso, melhora na RI, no perfil lipídico, na hemoglobina glicada e proteína C-reativa, principalmente nos obesos metabolicamente não saudáveis, como os que possuem SM (Bosch-Sierra *et al.*, 2024).

Tais resultados reforçam os benefícios do tratamento nutricional em indivíduos com SM, pois o excesso de tecido adiposo favorece a produção das citocinas pró-inflamatórias, como *TNF*, *IL-6* e *IL-1 β* . Em consequência, essas citocinas aumentam a produção de EROs e o estado de inflamação crônica de baixo grau (Bosch-Sierra *et al.*, 2024). Nesse contexto, conhecer os efeitos da dieta hipocalórica na SM se faz necessário, uma vez que ainda não há revisões de escopo juntando todas as evidências sobre essa temática, o que foi abordado no artigo 1.

Apesar de a dieta ser utilizada como prevenção ou tratamento não farmacológico da SM, a variabilidade genética pode influenciar na resposta à intervenção, como foi demonstrado no artigo 2. Houve associação estatisticamente significativa de genótipos da *IL-10*, *TNF* e *IL-1 β* com os diferentes tipos de dieta, e não foi observada associação significativa com a *IL-6*. O genótipo é um aspecto das informações pessoais que pode ser utilizado para individualizar o aconselhamento dietético (Guest *et al.*, 2019). Estudos indicam que esses polimorfismos podem influenciar a inflamação sistêmica e o metabolismo, impactando diretamente na eficácia terapêutica das dietas (Comerford; Pasin, 2017; Chikoti *et al.*, 2022; Freitas *et al.*, 2024). Em estudo de participantes com e sem DM tipo 2, aqueles com os genótipos A/A e A/G de *IL-10* apresentaram menor probabilidade de desenvolver DM tipo 2

(Ayelign *et al.*, 2021). Esses achados são consistentes com os resultados deste estudo, que identificou maior redução de CC e IMC em indivíduos portadores do genótipo A/A de *IL-10* submetidos a uma dieta hipocalórica e sem lactose.

Na dieta hipocalórica e sem lactose também houve redução da glicemia nos participantes com o genótipo C/C da *IL-1 β* . Já na dieta sem lactose, esse mesmo genótipo apresentou maior redução dos triglicerídeos. Embora existam poucos estudos avaliando dietas sem lactose, a exclusão de alimentos pró-inflamatórios, como os derivados do leite, para os intolerantes, pode contribuir para uma melhora do perfil inflamatório.

8 CONCLUSÃO GERAL

Os resultados deste estudo reforçam a importância da intervenção dietoterápica no manejo da SM, destacando o papel fundamental de se conhecer o perfil genético da população estudada. O protocolo da revisão de escopo oferecerá uma base científica sólida sobre a dieta hipocalórica e seus efeitos na SM descritos na literatura. Já os dados do segundo artigo evidenciam que a resposta à dieta pode variar conforme o genótipo, influenciando diferentes parâmetros metabólicos.

A exclusão de nutrientes pró-inflamatórios, como a lactose, associada a uma dieta hipocalórica, mostrou-se particularmente benéfica em indivíduos portadores de alelos de risco em genes inflamatórios. Testes genéticos, portanto, podem fornecer informações valiosas para personalizar recomendações alimentares, melhorando a adesão e a motivação para mudanças comportamentais.

A nutrição personalizada vai além da identificação de variantes genéticas. Ela deve integrar o perfil genético com fatores como sexo, idade, medidas antropométricas, estado de saúde, histórico familiar e condições socioeconômicas, garantindo um planejamento dietético mais abrangente e eficaz.

REFERÊNCIAS GERAIS

- AGODI, A. *et al.* Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: results from the Kardiovize Brno 2030 Study. **Nutrients**, v. 10, n. 7, p. 898, 13 July 2018. DOI: 10.3390/nu10070898.
- AHMED, B.; SULTANA, R.; GREENE, M. W. Adipose tissue and insulin resistance in obese. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, New York, v. 137, p. 111315, 2021. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
- ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, New York, v.23, n. 5, p. 469-480, 2006. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
- ALMASSABI, R. F. *et al.* Differential expression of serum proinflammatory cytokine TNF- α and genetic determinants of TNF- α , CYP2C19*17, miR-423 genes and their effect on coronary artery disease predisposition and progression. **Life (Basel)**, v. 13, n. 11, p. 2142, 2023. DOI: 10.3390/life13112142.
- ALHARBI, O.; EL-SOHEMY, A. Lactose Intolerance (LCT-13910C>T) Genotype is Associated with Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Caucasians: A Mendelian Randomization Study. **The Journal of Nutrition**, Estados Unidos, v. 147, n. 6, p. 1063-1069, 2017. DOI: 10.3945/jn.116.246108.
- AMBROSELLI, D. *et al.* New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. **Nutrients**, Suíça, v. 15, n. 3, p. 640, 2023. DOI: 10.3390/nu15030640.
- APOVIAN, C. M. *et al.* Adipose macrophage infiltration is associated with insulin resistance and vascular endothelial dysfunction in obese subjects. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, Baltimore v. 28, n. 9, p. 1654-1659, 2008. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.170316.
- ARAUJO, E. M. Q. **Intervenção dietoterápica na síndrome metabólica e sua associação com o perfil genético da intolerância à lactose**. 2016. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Estadual de Feira de Santana – UEFS, Feira de Santana, 2016.
- ARAUJO, E. M. *et al.* Genetic and oral tests for the diagnosis of lactose intolerance in mixed-ancestry Brazilians with metabolic syndrome. **Lifestyle Genomics**, [s.l], v. 12, n. 1-6, p.1-9, 2019. DOI: 10.1159/000501690
- AYELIGN, B. *et al.* Association of IL-10 (-1082 A/G) and IL-6 (-174 G/C) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Ethiopia population. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 21, n. 1, p. 70, 15 abr. 2021. DOI: 10.1186/s12902-021-00738-1.
- BAYLESS, T. M.; BROWN, E.; PAIGE, D. M. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. **Current Gastroenterology Reports**, Estados Unidos, v. 19, n. 5, p. 23, 2017. DOI: 10.1007/s11894-017-0558-9.

BOSCH-SIERRA, N. *et al.* Effect of a Very Low-Calorie Diet on Oxidative Stress, Inflammatory and Metabolomic Profile in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Subjects. **Antioxidants**, Basel, v. 13, n. 3, p. 302, 29 Feb. 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13030302>

BOVOLINI, A. *et al.* Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. **International Journal Sports Medicine**, Stuttgart, v. 42, n. 3, p. 199-214, Oct. 2021. DOI: 10.1055/a-1263-0898.

CARABA, A. *et al.* Anti TNF-alpha Treatment Improves Microvascular Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis Patients. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 25, n. 18, p. 9925, Sep. 2024. DOI: 10.3390/ijms25189925.

CASTRO-BARQUERO, S. *et al.* Dietary Strategies for Metabolic Syndrome: A comprehensive Review. **Nutrients**, Suíça, v. 12, n. 10, p. 2983, Sep. 2020. DOI: 10.3390/nu12102983.

CATANZARO, R.; SCIUTO, M.; MAROTTA, F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Nutrition Research**, New York, v. 89, p.23-34, 2021. DOI: 10.1016/j.nutres.2021.02.003.

CHIKOTI, S. *et al.* Cytokine gene variants of TNF- α and IL-10 in the propensity of type 2 diabetes in south Indian population. **Journal Diabetes and its Complications**, New York, v. 36, n. 10, p.108304, out. 2022. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108304.

CREMONINI, A. C. P. *et al.* Metabolic Syndrome and Associated Factors in Farmers in Southeastern Brazil: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 20, n. 14, p. 6328, 2023. doi: 10.3390/ijerph20146328.

COMERFORD, K.B.; PASIN, G. Gene-dairy food interactions and health outcomes: a review of nutrigenetic studies. **Nutrients**, Suíça, v. 9, n. 7, p. 710, 6 July 2017. DOI: 10.3390/nu9070710.

DAYI, T.; OZGOREN, M. Effects of the Mediterranean diet on the components of metabolic syndrome. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, Italy, v. 63, 2 supl. 3, p. E56-E64, 2022. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2747.

DINIZ, M. F. H. S. *et al.* Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 8, p. e00072120, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00072120>.

DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Classificação etiológica do diabetes mellitus – Métodos e critérios para o diagnóstico do diabetes mellitus. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**, São Paulo, p.18-23, 2019-2020.

DUTRA, W. O. *et al.* Implications of cytokine gene polymorphisms on the orchestration of the immune response: Lessons learned from oral diseases. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, Oxford, v. 20, n. 3, p. 223-232, 2009. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.05.005.

- FACIONI, M. S. *et al.* Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling. **Journal Translacional Medicine**, London, v. 18, p. 260, 2020. DOI: 10.1186/s12967-020-02429-2.
- FAHED, G. *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **International Journal Molecular Sciences**, Basel, v. 23, n. 2, p. 786, 2022. DOI: 10.3390/ijms23020786.
- FILIPPOU, C. D. *et al.* Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Advances in Nutrition**, Estados Unidos, v. 11, n. 5, p. 1150-1160, 2020. DOI: 10.1093/advances/nmaa041.
- FRANGAZO, M. *et al.* Genes and diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 7, p. 2633, 2020. DOI: 10.3390/ijms21072633.
- FREITAS, R. de S. *et al.* IL-10 and IL-1 β serum levels, genetic variants, and metabolic syndrome: insights into older adults' clinical characteristics. **Nutrients**, Suíça, v. 16, n.8, p. 1241, 2024. DOI: 10.3390/nu16081241.
- FRIEDRICH, D. C. *et al.* The lactase persistence genotype is a prospective factor for the metabolic syndrome. **Genetics Molecular Biology**, São Paulo, v. 37, n. 4, p. 611-615, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572014005000012>.
- GHAREEB, D. *et al.* Association of TNF- α -308 G>A (rs1800629) polymorphism with susceptibility of metabolic syndrome. **Journal Diabetes e Metabolic Disorder**, Belgium, v. 20, n.1, p.209-215, 2021. DOI: 10.1007/s40200-021-00732-3.
- GODOS, J. *et al.* Adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with metabolic syndrome occurrence: a meta-analysis of observational studies. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, London, v. 68, n. 2, p. 138–148, 2017. DOI: 10.1080/09637486.2016.1221900.
- GUTIÉRREZ-ESPARZA, G. *et al.* Sleep Quality, Nutrient Intake, and Social Development Index Predict Metabolic Syndrome in the Tlalpan 2020 Cohort: A Machine Learning and Synthetic Data Study. **Nutrients**, Suíça, v. 16, n. 5, p. 612, 2024. DOI: 10.3390/nu16050612.
- GUEST, N. S. *et al.* Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. **Frontiers in nutrition**, Austrália, v. 6, p. 8, 19 fev. 2019. DOI: 10.3389/fnut.2019.00008.
- JAMALI, Z. *et al.* Metabolic syndrome: a population-based study of prevalence and risk factors. **Scientific reports**, London, v. 14, n. 1, p. 3987, 17 fev. 2024. DOI: 10.1038/s41598-024-54367-4.
- JHA, B. K. *et al.* Progress in Understanding Metabolic and Knowledge of its Complex Pathophysiology. **Diabetology**, Suíça, v. 4, n.2, p. 134-159, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/diabetology4020015>
- JOFFE, Y. T. *et al.* Interleukin-6 gene polymorphisms, dietary fat intake, obesity and serum lipid concentrations in black and white South African women. **Nutrients**, Suíça, v. 6, n. 6, p. 2436-2465, 2014. DOI: 10.3390/nu6062436.

- KAHLEOVA, H. *et al.* Dietary Patterns and Cardiometabolic Outcomes in Diabetes: A Summary of Systematic Reviews and Meta-Analyses. **Nutrients**, Suíça, v. 11, n. 9, p. 2209, 2019. DOI: 10.3390/nu11092209.
- KAWAI, T.; AUTIERI, M. V.; SCALIA, R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. **American Journal of physiology. Cell physiology**, Estados Unidos, v. 320, n. 3, p. C375-C391, 23 dez. 2020. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- KOUVARI, M. *et al.* Metabolic Syndrome, Cognitive Impairment and the Role of Diet: A Narrative Review. **Nutrients**, Suíça, v. 14, n. 2, p. 333, 2022. DOI: 10.3390/nu14020333.
- LEITE, B.F.; JAMAR, G.; CARANTI, D. A. Efeito dos ácidos graxos na Síndrome Metabólica: uma revisão de literatura. **Journal Brazilian Society Food Nutrition**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 113-129, 2014.
- LEONSKA-DUNIEC, A. *et al.* Association of the TNF- α -308G/A polymorphism with lipid profile changes in response to aerobic training program. **Biology of Sport**, Poland, v. 36, n. 3, p. 291-296, 2019. DOI: 10.5114/biol sport.2019.85456.
- LEVSTEK, T. *et al.* The influence of treatment with PCSK9 inhibitors and variants in the *CRP* (rs1800947), *TNF* (rs1800629), and *IL6* (rs1800795) genes on the corresponding inflammatory markers in patients with very high lipoprotein(a) levels. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, Switzerland, v. 9, n. 5, p. 127, 2022. DOI: 10.3390/jcdd9050127.
- LIMA, R. C. de.; BRANDÃO, N. A.; SANTOS, L. de F. dos. Estratégias Nutricionais para o tratamento da síndrome metabólica. In: ARAÚJO, E. M. Q. (org.). **A Síndrome Metabólica e suas implicações clínicas**. Salvador, Ba: Eduneb, 2018. p. 295-332
- LIU, Y. *et al.* Impacts of pro-inflammatory cytokines variant on cardiometabolic profile and premature coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, Irlanda, v. 28, n. 8, p. e18311, 2024. DOI: 10.1111/jcmm.18311.
- LUOTOLA, K. *et al.* Association of Variation in the Interleukin-1 Gene Family with Diabetes and Glucose Homeostasis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, New York, v. 94, n. 11, p. 4575-4583, 2009. DOI: 10.1210/jc.2009-0666.
- MACULEWICZ, E. *et al.* The interactions between interleukin-1 family genes: *IL1A*, *IL1 β* , *IL1RN*, and obesity parameters. **BMC Genomics**, London, v. 23, n. 1, p. 112, Feb. 2022. DOI: 10.1186/s12864-021-08258-x.
- MADESHIYA, A. K. *et al.* Association of IL-10 gene (-1082 A>G, -819 C>T and -592 C>A) polymorphism and its serum level with metabolic syndrome of north Indian subjects. **Journal of Genetics**, India, v. 96, n. 1, p. 53-64, 2017.
- MATTAR, R.; MAZO, D. F. de C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 230-236, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200025>.
- MERTENS E, *et al.* Adherence to a healthy diet in relation to cardiovascular incidence and risk markers: evidence from the Caerphilly Prospective Study. **European Journal of Nutrition**, Germany, v. 57, n. 3, p. 1245-1258, 2018. DOI: 10.1007/s00394-017-1408-0.

- MINIHANE, A.M. *et al.* Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. **British Journal of Nutrition**, New York, v. 114, n. 7, p. 999-1012, 2015. DOI: 10.1017/S0007114515002093.
- MISSELWITZ, B. *et al.* Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. **Gut**, Reino Unido, v. 68, n. 11, p. 2080-2091, 2019. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318404.
- MONTEFUSCO, L. *et al.* Anti-inflammatory effects of diet and caloric restriction in metabolic syndrome. **Journal of Endocrinological Investigation**, Italy, v. 44, n. 11, p.2407-2415, 2021. DOI: 10.1007/s40618-021-01547-y.
- MILLER, A.S.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, London, v. 16, n. 3, p. 1215, 11 fev. 1988. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215.
- MORENGA, L. A. T. *et al.* Comparison of high protein and high fiber weight-loss diets in women with risk factors for the metabolic syndrome: a randomized trial. **Nutrition Journal**, Estados Unidos, v. 10, p. 40, 28 Apr. 2011. DOI: 10.1186/1475-2891-10-40.
- MTHEMBU, S. X. H. *et al.* Impact of physical exercise and caloric restriction in patients with type 2 diabetes: Skeletal muscle insulin resistance and mitochondrial dysfunction as ideal therapeutic targets. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 297, p. 120467, 15 May 2022. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120467.
- MULLINS, V. A. *et al.* Genomics in Personalized Nutrition: Can You “Eat for Your Genes”? **Nutrients**, Suíça, v. 12, n. 10, p. 3118, 2020. DOI: 10.3390/nu12103118.
- MURALIDHARAN, J. *et al.* Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Estados Unidos, v. 114, n. 3, p. 1148-1158, 1 set. 2021. DOI: 10.1093/ajcn/nqab150
- NELSON, J. E. *et al.* Increased parenchymal damage and steatohepatitis in Caucasian nonalcoholic fatty liver disease patients with common IL1B and IL6 polymorphisms. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, England, v. 44, n. 11-12, p. 1253-1264, 2016. DOI: 10.1111/apt.13824.
- NORDE, M. M. *et al.* Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. **Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 37, n. 2, p. 659-666, 2018. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.009.
- OLIVEIRA, L. V. A. *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome and its componentes in the Brazilian adult population. **Ciêñ Saúde Colet**, Rio de janeiro, v. 25, p.4269-4280, 2020. DOI: 10.1590/1413-812320202511.31202020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: WHO, 1995.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Plano estratégico 2003-2007 da Repartição Sanitária Pan-Americana**. 26^a Conferência Sanitária Pan-Americana - 54^a Sessão do Comitê Regional. Washington DC: Organização Pan-Americana da Saúde; Organização Mundial da Saúde, 2002. 51p.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: na updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Association**, Inglaterra, v. 372, p. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

PALEY, C.A; JOHNSON, M. I. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? **BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation**, London, v. 10, p.7, 2018. DOI: 10.1186/s13102-018-0097-1

PHILLIPS, C. M. *et al.* Additive effect of Polymorphisms in the IL-6, LTA, and TNF α genes and plasma fatty acid level modulate risk for the metabolic syndrome its components. **The Journal of Clinical Endocrinology e Metabolism**, New York, v. 95, n. 3, p. 1386-1394, 2010. DOI: 10.1210/jc.2009-1081.

POPKO, K. *et al.* Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 15, supl. 2, p. 120-122, 2010. DOI: 10.1186/2047-783x-15-s2-120.

PÉREZ-BELTRÁN, Y. E. *et al.* A Nutrigenetic Strategy for reducing blood lipids and Low-Grade Inflammation in Adults with Obesity and Overweight. **Nutrients**, Suíça, v. 15, n. 20, p. 4324, 2023. DOI: 10.3390/nu15204324.

RANA, B. K. *et al.* The IL6 gene promoter SNP and plasma IL-6 in response to diet intervention. **Nutrients**, Suíça, v. 9, n. 6, p. 552, 2017. DOI: 10.3390/nu9060552.

ROCHLANI, Y. *et al.* Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, Thousand Oaks, v. 11, n. 8, p.215-225, 2017. DOI: 10.1177/1753944717711379.

SAKLAYEN, M. G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 12, 2018. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 84, supl I, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2005000700001>.

STECKHAN, N. *et al.* Effects of diferente dietary approaches on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Nutrition**, Suíça, v. 32, n. 3, p. 338-348, 2016. DOI: 10.1016/j.nut.2015.09.010.

SZKUP, M. *et al.* The influence of the TNF α rs1800629 polymorphism on some inflammatory biomarkers in 45-60-year-old women with metabolic syndrome. **Ageing (Albany NY)**, New York, v. 10, n. 10, p. 2935-2943, Oct. 2018. DOI: 10.18632/aging.101600.

THOR, S.M.; YAU, J.W.; RAMADAS, A. Nutritional and lifestyle intervention strategies for metabolic in Southeast Asia: a scoping review of recent evidence. **PLoS One**. California, v. 16, n. 9, p. e0257433, 14 set 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0257433.

TODENDI, P. F. *et al.* Low-grade inflammation markers in children and adolescents: Influence of anthropometric characteristics and CRP and IL6 polymorphisms. **Cytokine**, Estados Unidos, v. 88, p. 177-183, 2016. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.09.007.

VAJDI, M.; FARHANGI, M.A.; NIKNIAZ, L. Diet-derived nutrient patterns and components of metabolic syndrome: a cross-sectional community-based study. **BMC Endocrine Disorders**, London, v. 20, p.69, 2020. DOI: 10.1186/s12902-020-0547-0.

VIMALESWARAN, K.S. *et al.* Evidence for a causal association between milk intake and cardiometabolic disease outcomes using a two-sample Mendelian Randomization analysis in up to 1,904,220 individuals. **International Journal of Obesity**, London, v. 45, n. 8, p. 1751-1762, 2021. DOI: 10.1038/s41366-021-00841-2.

ZHANG, J. M.; AN, J. Cytokines, Inflammation and Pain. **International Anesthesiology Clinical**, Philadelphia, v. 45, n. 2, p. 27-37, 2007. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e.

ZINGONE, F. *et al.* Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. **Nutrients**, Suíça, v. 15, n. 23, p. 4969, Nov. 2023. DOI: 10.3390/nu15234969.

Produção científica durante o doutorado

Artigos publicados em periódicos:

- Influência da suplementação de vitamina D no tratamento da síndrome metabólica: uma revisão sistemática. *Research, Society and development*, v. 12, p. e23412433692, 2023.
- Analysis of the association between anxiety, depression and obesity in individuals with metabolic syndrome. *Endocrine Regulations*, v. 57, p. 92-98, 2023.
- Prevalência de Acantosis Nigricans em Indivíduos com Síndrome Metabólica. *Brazilian Journal of Development*, v.7, p. 89681-89695, 2021.
- Influence of nutritional assistance on mortality by COVID-19 in critically ill patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, v. 44, p. 469-471, 2021.

Capítulo de livro publicado

- Síndrome Metabólica, Intolerância à lactose e citocinas inflamatórias. In: Roberto Paulo Correia de Araujo (Org). *Saúde e Reabilitação: o ponto de equilíbrio*. 1ed. Salvador: EDUFBA, 2024, v. 2, p. 363-382.

Resumos publicados em anais de congressos/apresentados

- Associação entre níveis glicêmicos e intolerância à lactose em uma população com síndrome metabólica. In: *Anais do XXVIII Congresso Brasileiro de Nutrição – Conbran 2024*, p. 1159 – 1160.
- Estudo de associação entre índice de massa corporal e polimorfismos de inflamação em pessoas com Síndrome Metabólica. In: *Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023*, p. 40-40.
- Influência da dieta hipocalórica na circunferência da cintura e no percentual de gordura em indivíduos com Síndrome Metabólica. In: *Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023*, p. 41-41.
- Associação entre polimorfismos dos genes TNF e IL10 com os componentes da Síndrome Metabólica e fatores associados. In: *Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023*, p. 44-44 (Premiado com o 2º lugar).

- Associação de níveis séricos de vitamina D e índice de massa corporal na síndrome metabólica. In: Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023, p. 59-59.
- Avaliação do consumo de cálcio e vitamina D em pacientes tolerantes e intolerantes à lactose com síndrome metabólica. In: Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023, p. 60-60.
- Efeitos da dieta hipocalórica sobre triglicerídeos séricos de indivíduos com síndrome metabólica. In: Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023, p. 61-61.
- Frequência dos polimorfismos rs1800629 (TNF – 308G>A) e rs1800795 (IL6 – 174 G>C) em indivíduos com síndrome metabólica. In: Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023, p. 93-93 (selecionado entre os 10 melhores trabalhos).
- Efetividade da dieta sem lactose na reversão da síndrome metabólica: um estudo clínico randomizado. In: Anais do XVII Congresso Internacional de Nutrição Funcional, 2023, p. 34-34.
- Prevalência de intolerância à lactose em indivíduos com síndrome metabólica atendidos em uma clínica escola de nutrição. In: XXVII Congresso Brasileiro de Nutrição – Conbran, 2022, p. 851-852.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TÍTULO DO PROJETO: 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 NFκ-B

PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: **DR. DOMINGOS LÁZARO SOUZA RIOS**

EDILENE MARIA QUEIROZ ARAUJO, DRA.

Você está sendo convidado a participar como voluntário da pesquisa 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 NFκ-B que tem como objetivo verificar se uma dieta sem lactose melhora os parâmetros que caracterizam a síndrome metabólica e verificar se variantes genéticas em genes relacionados à resposta inflamatória sistêmica e intestinal são modificadores destes parâmetros. A aplicação desta pesquisa trará como benefícios um maior conhecimento sobre os parâmetros da síndrome metabólica e suas relações com as intervenções dietéticas propostas, o que poderá diminuir os riscos de doenças, tais como, acidente vascular cerebral, aterosclerose, além de ampliar o conhecimento sobre o tratamento da síndrome metabólica, permitindo detectar precocemente quem irá ou não se beneficiar com os tratamentos dietéticos propostos.

Caso aceite participar você será submetido aos procedimentos listados abaixo:

- uma entrevista sobre aspectos relacionados aos meus hábitos alimentares, condições sócio-econômicas, bem como, ser submetido(a) à avaliação antropométrica, usando peso, altura, circunferências, dobras cutâneas e bioimpedância elétrica. A qual será realizada por professores e graduandos do curso de Nutrição da UNEB.

- retirada de 15 (quinze) ml de sangue para extração de meu material genético (DNA) para o estudo de variações no meu material genético que podem estar envolvidas com o desenvolvimento da síndrome metabólica e na resposta ao tratamento com uma dieta hipocalórica ou sem lactose ou sem ambos os tratamentos e para realização de exames bioquímicos (Colesterol total e frações, triglicerídeos, glicemia e insulina de jejuns, proteína C reativa ultrasensível, teste HOMA IR e beta e os seguintes exames no início e final do projeto: Creatinina, ácido úrico, teste oral de tolerância à lactose, teste oral de tolerância à glicose, T3, T4 livre, TSH, Anti-TPO, microalbuminúria). Estou ciente que esta amostra será coletada a cada dois meses com a utilização de agulhas e seringas

descartáveis. Informo ainda que estou ciente de que serei submetido ao desconforto da picada da agulha para a coleta do sangue e que após as análises especificadas acima, as amostras de sangue serão imediatamente descartadas nos próprios laboratórios, de maneira sigilosa e confidencial, de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde.

- ultrassonografia de abdômen total no início e final do projeto.

- avaliação Antropométrica na entrada e a cada 2 meses, o que significa a obtenção de meu Peso e altura (IMC), e medidas da Dobras (bicipital, tricipital, subescapular e ilíaca, circunferência da cintura, braço e quadril) e Bioimpedância elétrica; Pressão arterial na entrada e a cada 2 meses e Exame da pele na entrada e a cada 2 meses: Pesquisa de *Acanthose nigricans* no pescoço e dobras cutâneas.

- retirada de material fotográfico apenas das áreas afetadas, antes e após tratamento, sem identificação pessoal.

Sua participação na pesquisa apresenta risco mínimo a sua pessoa, o qual se caracteriza pelo desconforto resultante dos exames aos quais será submetido, bem como, o risco de menor ingestão de vitamina D e cálcio na dieta sem lactose. Para sanar este último risco, esta dieta será calculada. O acesso aos resultados dos exames poderá ser obtido por meio do contato com os pesquisadores responsáveis pelo projeto.

Caso aceite, seu consentimento poderá ser retirado em qualquer fase da pesquisa sem qualquer constrangimento. Sua participação será sigilosa e confidencial e você não terá qualquer despesa. Os gastos adicionais para a coleta das amostras e análises bioquímicas e das variações genéticas, bem como da avaliação antropométrica, incluindo a Bioimpedância, serão absorvidos pelo orçamento do projeto de pesquisa. Não haverá também qualquer pagamento relacionado a sua participação e de acordo com a Resolução 196/96 CNS/MS caso se sinta prejudicado pelo estudo terá direito a indenização.

Informo ainda que em caso de dúvidas você poderá a qualquer momento contatar os pesquisadores responsáveis pelo projeto que são o Dr. Domingos Lázaro Souza Rios e a Profa. Edilene Maria Queiroz Araújo da Universidade do Estado da Bahia – UNEB; Departamento de Ciências da Vida; Rua Silveira Martins, n. 2555, Cabula, Salvador, BA, CEP: 41150-000; Tel.: 71-3117-2286, ou o Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade do Estado da Bahia CEP/UNEB, tel 71 3117 2445, cepuneb@uneb.br . -

Eu _____,

RG _____ informo que após ter sido esclarecido sobre os objetivos riscos

e benefícios da pesquisa intitulada _____ concordo em participar como voluntário do estudo e estou ciente que os dados coletados serão armazenados por um período de cinco anos sob a guarda do pesquisador responsável e será utilizado única e exclusivamente para este projeto.

Este documento possui duas vias uma das quais fica com o pesquisador para arquivamento e a outra com o paciente.

Salvador (BA), ____ de _____ de _____

Assinatura do doador ou impressão datiloscópica

Assinatura do responsável pela pesquisa

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DA BAHIA CEP/UNEB, TEL 71 3117 2445, CEPUNEB@UNEB.BR

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA – CONEP, SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, EDIFÍCIO EX-INAN - UNIDADE II - MINISTÉRIO DA SAÚDE - CEP 70750-521 - BRASÍLIA-DF TELEFONE: (61) 3315-5878, TELEFAX: (61) 3315-5879, E-MAIL: CONEP@SAUDE.GOV.BR

ANEXO A- Anamnese

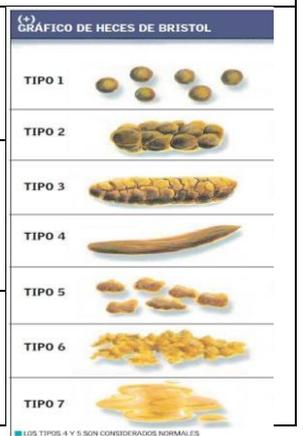
IDENTIFICAÇÃO					
Nome Completo:					Registro Projeto N°:
Critérios da Síndrome Metabólica do Paciente: <input type="checkbox"/> ↑ CC <input type="checkbox"/> HAS <input type="checkbox"/> DM <input type="checkbox"/> TG ↑ <input type="checkbox"/> HDL-c ↓					
Data: ____/____/____	Raça:	Sexo:	Data Nasc./ Idade:	Estado Civil:	Naturalidade:
Procedência (Profissional / Instituição):			Entrevistador (a):		N° De Filhos:
Diagnóstico Médico:				Fixo:	Cel 2:
				Cel 1:	Vizinho:
CONDIÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS					
Escolaridade: <input type="checkbox"/> Analfabeto <input type="checkbox"/> 1º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 1º Grau Completo <input type="checkbox"/> 2º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 2º Grau Completo <input type="checkbox"/> Superior Incompleto <input type="checkbox"/> Superior Completo					
Trabalho: <input type="checkbox"/> Desempregado <input type="checkbox"/> Ativa <input type="checkbox"/> Atividade Do Lar <input type="checkbox"/> Aposentado <input type="checkbox"/> Licença			Profissão:		Jornada:
Renda Familiar (Em Sal. Mín.): <input type="checkbox"/> Até 01 <input type="checkbox"/> De 1 A 2 <input type="checkbox"/> De 2 A 3 <input type="checkbox"/> De 3 A 4 <input type="checkbox"/> De 4 A 5 <input type="checkbox"/> Mais De 5					
Horário: <input type="checkbox"/> Administrativo <input type="checkbox"/> Turno <input type="checkbox"/> Noturno*		Tempo De Refeição: Local De Refeição: Existe Nutricionista? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não			
Moradia: <input type="checkbox"/> Própria <input type="checkbox"/> Alugada <input type="checkbox"/> Cedida <input type="checkbox"/> Tijolo <input type="checkbox"/> Taipa <input type="checkbox"/> Madeira			N.º De Cômodos:		N.º De Residentes:
Destino Dejetos:					
OUTRAS INFORMAÇÕES					
Tabagismo <input type="checkbox"/> Sim Quantid/Dia: Tempo: (anos/meses)			Etilismo: <input type="checkbox"/> Sim Quantid/Dia: Tempo: (anos/meses)		

DATA: ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___ ___/___/___				
Itens	1ª Consulta	2 Meses	4 Meses	6 Meses
Cabelo				
Cabeça				
Olhos				
Boca				
Dentição				
Língua				
Gengivas				
Mucosas				
Unhas				
Abdomen				
MMSS/MMII				
Articulações				
Sistema Nervoso				
Sistema Ósseo				
Sistema Urinário				
Acantose Nigricans (Sim ou Não? Qual o local?)				

CARACTERÍSTICAS DO APARELHO GASTROINTESTINAL

(Citar o Alimento e o Tipo)

Disfagia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Epigastralgia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Odinofagia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Dispepsia: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Regurgitação: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Pirose: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não



Náuseas: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Vômitos: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Horário:		Características:				
Dor Abdominal: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		Local:		Características:		
Ritmo Intestinal: <input type="checkbox"/> Lento		Dor na Defecção: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
<input type="checkbox"/> Normal		Sangue: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
<input type="checkbox"/> Rápido						
Cor:		Escala Fecal de Bristol - Tipo:				
Medicações Em Uso (Posologia):						
HIPOGLICEMIANTES:		HIPOTENSORES			DIURÉTICOS	HIPOLIP EMIANT ES
Metiformina <input type="checkbox"/>	Insulina: NPH <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Lantus <input type="checkbox"/>	Captopril <input type="checkbox"/>	Atensina <input type="checkbox"/>	Carvedilol <input type="checkbox"/>	Hidroclorotiazida <input type="checkbox"/>	Sinvastatina <input type="checkbox"/>
Glibenclamida <input type="checkbox"/>		Enalapril <input type="checkbox"/>	Losartana <input type="checkbox"/>	Sotalol <input type="checkbox"/>	Dopamida <input type="checkbox"/>	Rosuvastatina <input type="checkbox"/>
Diamicron MR <input type="checkbox"/>		Propranolol <input type="checkbox"/>	Metildopa <input type="checkbox"/>	Bisoprol(Concor) <input type="checkbox"/>	Furosemida <input type="checkbox"/>	Atorvastatina <input type="checkbox"/>
Acarbose <input type="checkbox"/>		Anlodipino <input type="checkbox"/>	Atenolol <input type="checkbox"/>	Nevibolol <input type="checkbox"/>	Lasix <input type="checkbox"/>	Fibratos <input type="checkbox"/>
Glucobay <input type="checkbox"/>		Nifedipino <input type="checkbox"/>	Diovan <input type="checkbox"/>	Metropolol(Selozok) <input type="checkbox"/>		
Glicazida <input type="checkbox"/>		Tensaliv <input type="checkbox"/>				
Outros						
Faz uso crônico de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos? () SIM* () NÃO						
Faz uso de medicação para controle de apetite ou uso crônico de corticoides? () SIM* () NÃO						
Suplementos Alimentares:		Vitax D3 <input type="checkbox"/>	Redox <input type="checkbox"/>	Zir Vit <input type="checkbox"/>	Ginical <input type="checkbox"/>	
Polivitamínicos:		Fitoterápicos:				

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL			
Tratamento Dietético Anterior: <input type="checkbox"/> Sim <div style="text-align: center; margin-left: 150px;"><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> P/ Enfermidade</div> <div style="text-align: center; margin-left: 100px;">Tipo/Tempo: Quem Orientou:</div>			
Apetite Atual: <input type="checkbox"/> Aumentado <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Habitual</div> <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Diminuído </div>			
Alergia Alimentar: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Alimentos:	Intolerância Alimentar: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Alimentos:	Aversão Alimentar: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não Alimentos:	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%; padding: 5px;"> Ingestão De Nacl: <input type="checkbox"/> Leve <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Moderada</div> <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Severa </div> </div> <div style="width: 48%; padding: 5px;"> Ingestão De Açúcar: <input type="checkbox"/> Leve <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Moderada</div> <div style="text-align: center; margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Severa </div> </div> </div>			
Ingestão Hídrica:			
FREQUÊNCIA ALIMENTAR			
Alimentos	Gosta	Não Gosta	Frequência / Semana
Carnes - Bovina			
Aves			
Peixe			
Vísceras			
Leite / Derivados			
Ovos			
Leguminosas			

Cereais			
Massas			
Vegetais - Folhosos			
Legumes			
Frutas - Doces			
Cítricas			
Bebidas - Água			
Sucos			
Infusões			
Isotônicas			
Gaseificadas			
Alcoólicas			
Doces			
Gorduras - Óleo			
Margarina			
Manteiga			
Toucinho			
Enlatados/Embutidos			
Salgadinhos/Biscoitos ("Lanches"))			

Refeição:	Dia Típico:	Final De Semana:	Observação:
Desjejum Hora - Local -			
Colação Hora - Local -			
Almoço Hora - Local -			
Lanche Hora - Local -			
Jantar			

Hora -			
Local -			
Ceia			
Hora -			
Local -			

EXAMES LABORATORIAIS

EXAMES	1º CONSULTA	2 MESES	4 MESES	6 MESES
DATA	_/_/	_/_/	_/_/	_/_/
GLICEMIA EM JEJUM				
INSULINA EM JEJUM				
COLESTEROL TOTAL				
HDL-c				
LDL-c				
VLDL-c				
TRIGLICERÍDEOS				
PCR-Ultrassensível				
HOMA-IR				

HOMA-beta				
CREATINA				
URÉIA				
ÁCIDO ÚRICO				
T3				
T4-IIVRE				
TSH				
ANTI-TPO				
VIT-D				
MICROALBUMINÚRIA Somente a relação (creatina/albumina)				
USG-ABD Total (Registrar na 1º consulta um USG já realizado)				
Teste Oral de tolerância à Lactose	Jejum			Jejum
	30':			30':
	60':			60':



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