



**Universidade Estadual de Feira de Santana
Departamento de Ciências Biológicas**

Programa de Pós-graduação em Biotecnologia

EDILENE MARIA QUEIROZ ARAUJO

**INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA NA SÍNDROME
METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O PERFIL
GENÉTICO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

**Salvador/BA
2016**

EDILENE MARIA QUEIROZ ARAUJO

**INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA NA SÍNDROME
METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM O PERFIL
GENÉTICO DA INTOLERÂNCIA À LACTOSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, da Universidade Estadual de Feira de Santana como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Domingos L. de S. Rios.

Salvador-BA
2016

Ao meu querido e amado pai,
Edvaldo Queiroz, Zorieuq (*in memoriam*)

AGRADECIMENTOS

Ao Senhor que até aqui me sustentou por todos os caminhos que precisaram ser desbravados!

À minha família linda: irmãos, irmã e sobrinhos! Agradeço a Deus por cada um de vocês do jeitinho que é! À minha mamãe, mais que maravilhosa, Didi: obrigada por nunca cansar de mim! À minha Pururuca, um agradecimento especial, por fazer meus dias muito mais felizes!!!

À Alex pela total paciência e pelas muitas ausências: o meu amor eterno!!!

Ao meu orientador por todos os ensinamentos e paciência; por nunca ter me sentido só nas angústias da escrita e nas labutas do laboratório. Obrigada pela sua real presença.

Aos amigos, perdão pelas faltas, mas revê-los é sempre um renovo de alma e espírito.

À UNEB por ter abraçado esta pesquisa e pelo financiamento, nas pessoas de: Magnífico Reitor, prof. José Bites; ao ex-diretor do DCV, prof. Atson e ao atual diretor, prof. Marco Silvany e também ao ex-diretor de pesquisa, prof. Fernando Carvalho: obrigada por toda ajuda e incentivo. Às professoras Vera, Marcinha, Joselita, Sandra, Mírian e Karla, coordenadora do Colegiado: obrigada pela compreensão a todo momento e estímulo; a você, Vera, um carinho e amor especial.

À APAE, Dr. Gildásio Carvalho, e ao Hospital Geral Roberto Santos, Dra. Maria do Carmo, obrigada por todo apoio com nossos pacientes!

E para todos aqueles que estiveram comigo no início de tudo, Viviane, Thomas e Aline Monteiro; aos que foram se chegando, Laila, Sidney, Éric, Naiara, Najara, Erica, Patrícia, Telmitcha... e aos que estão até hoje: obrigada por cada minuto dedicado a este sonho, por acreditarem, torcerem e se entregaram de corpo e alma. Às minhas psicólogas lindas: Tuíra, Juliana, Lorena, Ana Elisa, obrigada por toda ajuda. E a você Aiala, todo meu carinho, na certeza de que juntas, somos muito mais que duas!!!

Ao GENUT: cada pessoa (mais de 100 pessoas) que contribuiu, entre profissionais, bolsistas, estagiários e voluntários! Muito obrigada de coração!

Um agradecimento especial aos que estiveram comigo minuto a minuto: RADAMÉS e LUAMA saibam que sem vocês nada disso seria possível. Não tenho realmente palavras para expressar meu agradecimento: este título é nosso!!!

A você, Gê (*in memoriam*)!

Um muro no nosso caminho nem sempre significa que temos que transpô-lo ou derrubá-lo, mas simplesmente, que precisamos desviá-lo para encontrarmos novos caminhos.

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma desordem complexa, de forte base genética e de etiologia multifatorial. Dentre as suas causas, encontra-se a Resistência à Insulina (RI) que pode ser desencadeada pela inflamação intestinal, pelo uso de lactose em pacientes intolerantes a este carboidrato. Verificou-se quais variantes no gene da lactase estão associados à IL e SM em amostra da população de Salvador/Bahia; e também se estas variantes são modificadoras da resposta à intervenção dietoterápica em portadores desta síndrome; comparou-se também o teste bioquímico de tolerância à lactose (TTL) com o diagnóstico genético; e testou-se a associação das mutações no gene da lactase com os cofatores da SM (TGL, HDL-c, pressão arterial, glicemia, circunferência da cintura), com variáveis antropométricas (circunferência do braço, índice de massa corporal, circunferência do quadril, razão cintura quadril, percentual de massa magra e massa gorda) e com outros fatores associados à SM: insulina, colesterol total, LDL-C, VLDL, Proteína C reativa, HOMA-IR, função renal (creatinina, uréia, ácido úrico, microalbuminúria) e vitamina D. Foram realizados dois estudos: um caso-controle com 257 casos (SM) e 210 controles e outro estudo de tipo ensaio clínico, que foi realizado com três tipos de dieta com os pacientes com SM: dieta 1 – sem lactose; dieta 2 – sem lactose e com restrição energética; Dieta 3 – apenas restrição energética. Em ambos os grupos também foram avaliados 9 SNPs no gene da lactase. A genotipagem dos SNPs foi realizada pela tecnologia de ensaios TaqMan. Os dados foram analisados pelo programa SPSS ver 20.0 e a adequação das frequências genotípicas ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg e cálculo da frequência dos haplótipos formados pelos polimorfismos foram obtidos através do programa Arlequin ver 2000. Os resultados mostraram que todas as dietas melhoram o quadro da SM após dois meses de intervenção, com destaque para a dieta 1, que também diminuiu a inflamação, resistência à insulina e a dislipidemia (LDL-C). Além disso foi a dieta que mais tirou paciente da SM: apresentou 2,72 vezes mais chances de sair da SM que a dieta 3. A intolerância à lactose foi alta tanto em casos como em controles. Houve compatibilidade do TTL com os SNPs *rs4988253* e *rs182549*, os únicos que possuem estudos funcionais. Assim, sugere-se análise de polimorfismos do gene da lactase antes da prescrição nutricional para pacientes com SM, bem como, a retirada da lactose da dieta.

Palavras-Chave: Síndrome metabólica, intolerância à lactose, nutrigenética, teste de tolerância à lactose

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MS) is a complex disorder with a strong genetic basis and multifactorial etiology. Insulin resistance (IR) causes MS and it can be triggered by intestinal inflammation like the use of lactose in patients intolerant of this carbohydrate. It was found that variants in the lactase gene are associated with lactase non persistence LNP and MS in a population sample of Salvador/Bahia; and whether these variants are modifying the response to diet-therapeutic intervention in patients with this syndrome; also compared the biochemical test of lactose tolerance (LTT) with genetic diagnosis; and tested the association of mutations in the lactase gene with cofactors SM (TGL, HDL-C, blood pressure, glucose levels, waist circumference), with anthropometric variables (Arm Circumference, Body Mass Index, Hip Circumference, hip-waist ratio, lean mass and fat mass percentages) and other factors associated with MS: insulin, total cholesterol, LDL-C, VLDL-C, C-reactive protein, HOMA-IR, renal function (creatinine, urea, uric acid, microalbuminuria) and vitamin D. There were two studies: a case-control with 257 cases (MS) and 210 controls and other clinical trial study, which was conducted with three types of diet in patients with metabolic syndrome: diet 1 - No lactose; Diet 2 - Lactose and energy restriction; Diet 3 - Only energy restriction. In all groups were also evaluated for nine SNPs in the lactase (*LCT*) gene. The genotyping of SNPs was carried out by TaqMan assays. Data were analyzed using SPSS, 20.0, and the Hardy-Weinberg Equilibrium haplotype frequencies were calculated using Arlequin, 2000 program. The results showed that all diets improve several MS aspects after two months of intervention, especially in the diet 1, that also decreased inflammation, insulin resistance and dyslipidemia (LDL-C). In addition, it was the diet that most took out patients of the MS: 2.72 times more likely to get out of MS than diet 3. LNP was high in both cases and controls. There was compatibility between clinical diagnosis for LNP by Lactose Tolerance Test and two of the studied SNPs, they were rs4988253 and rs182549, those that have proved functional studies. Thus, it is suggested the analysis of *LCT* gene polymorphisms before the nutritional therapeutics for patients with MS, as well as to take out the lactose in their diet.

Keywords: Metabolic syndrome, lactose intolerance, nutrigenetics, lactose tolerance test

LISTA DE ABREVIATURAS

17-OH - 17-hidroxiprogesterona
20-HETE - Ácido Hidroxieicosatetraenóico
ABC-A1 - *ATP binding cassette A1*
ACE - *Angiotensin I-Converting Enzyme*
ADA - Associação Americana de Diabetes
ADD1 - *Alpha-adducin 1*
ADIPOQ – Adponectina
ADRB2 - B-2 Adrenergic Receptor
AG - Ácido Graxo
AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AGES - *Advanced Glycation End-Products*
AGL - Ácido Graxo Livre
AGT - *Angiotensinogen*
AHA/NHLBI - *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*
AKT ou PKB – Proteína quinase B
AN - *Achantosis Nigricans*
ANGPTL4 - Angiopoetina 4
AP-1 - Ativador de Proteína 1
APAE - Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
Apo – Apolipoproteína
AT II – Angiotensina II
AU - Ácido Úrico
AVC – Acidente vascular cerebral
AVE - Acidente Vascular Encefálico
BIA - Bioimpedância Elétrica
Ca - Câncer
CA - Circunferência Abdominal
CB - Circunferência do Braço
CC - Circunferência da Cintura
CE - Éster de Colesterol
CEAD - Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico
CES - Canal Epitelial De Sódio
CETP - Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado
CL - Colesterol Livre
CO2 - Gás Carbônico
CQ - Circunferência do Quadril
CT – Colesterol Total
DCV - Doenças Cardiovasculares
DHGNA - Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica
DIC - Doença Isquêmica do Coração
DM - Diabetes *Mellitus*
DM2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 1
DM2 - Diabetes *Mellitus* Tipo 2
DMO - Densidade Mineral Óssea
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
ECA - Enzima Conversora de Angiotensina
EGF - Fator de Crescimento Epidérmico
EGIR - European Group for the Study of Insulin Resistance

EHNA - Esteatose Hepática Não Alcoólica
ELSA-BRASIL - Estudo Brasileiro Longitudinal da Saúde do Adulto
ERO - Radical Livre
FCH - Fenótipo da Cintura Hipertriglicéridêmica
FL – Fosfolipídio
FOXO1 - proteína forkhead box 01
GENUT - Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas
GIP – Polipeptídeo Insulinotrópico dependente de glicose
GLUT-4 - Transportador De Glicose Tipo 4
GLP-1 – Peptídeo 1 tipo glucagon
GSK3 β – glicogênio sintase quinase 3 beta
GPx - Glutathione Peroxidase
GWAS - *Genome-Wide association study*
H2 - Concentração de Hidrogênio
HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c - Hemoglobina Glicada
HDL-c - Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol
HE - Hidrogênio Expirado
HGRS - Hospital Geral Roberto Santos
HLA - Antígeno Leucocitário Humano
HNF1-alfa - Fator 1-Alfa Nuclear de Hepatócito
HOMA - *Homeostasis Model Assessment*
HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*
HPTA - Hipolactasia Primária do Tipo Adulto
IAM – Infarto Agudo do Miocárdio
ICS - Instituto de Ciências da Saúde
I-DBSM – I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica
IDF – Federação Internacional de Diabetes
IDL - Lipoproteína De Densidade Intermediária
IGF-1- Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo-1
IKK - Quinase Inibidor de Kappa
IL - Intolerância à Lactose
IL-6 - Interleucina 6
IMC - Índice de Massa Corporal
IRS-1ser – Receptor de insulina 1 serina
IRS-1tyr - Receptor de insulina 1 tirosina
JIS - *Joint Interim Statement*
JNK - Quinase N-Terminal C-Jun
LCAT - Lecitina-Colesterolaciltransferase
LCT – Gene da Lactase
LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade
LGMH - Laboratório de Genética Molecular Humana
LP - Lactase Persistente
LPH – Lactase Florizina Hidrolase
LPL - Lipase Lipoprotéica
Lp-PLA2 - Fosfolipase A2 à Associada Lipoproteína
LPS – Lipopolissacarídeos
LTH – Lactase Hidrolase
Malb – Microalbuminúria

MCM6 - Manutenção de Microsomo tipo 6
MTP - Proteína de Transferência de Triglicerídeos Microsomal
NCEP/ATP-III - Programa Nacional de Educação para o Colesterol – Painel de Tratamento em Adultos III
MCP-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos 1
NF-Kb - Fator Nuclear Kappa-B
NLP – Não Lactose Persistente
NPL – Não persistência da lactase
NOS3 - Nitric Oxide Synthase 3
OMS - Organização Mundial da Saúde
ON - Óxido Nítrico
ONSe - Óxido Nítrico Sintase Endotelial
OX – Oxidação
P38 – Proteína 38
PA - Pressão Arterial
PAI-1- Ativador do Plasminogênio tipo 1
PAS - Pressão Arterial Sistêmica
PCR - Proteína C Reativa
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
PCR-RFLP – Reação de polimerização em cadeia e análise por tamanho de fragmento de restrição (*Polymerase Chain Reaction - Chain restriction fragment length polymorphism*)
PI3K - fosfatidil inositol 3
PKC- Proteína Kinase C
PL- Persistência da lactase
PPAR γ - *Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma*
QM – Quilomícrons
RCQ - relação cintura-quadril
RE - Retículo Endoplasmático
RI - Resistência à Insulina
SM - Síndrome Metabólica
SNC - Sistema Nervoso Central
SNP - Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SNS – Sistema Nervoso Simpático
SOD - Superóxido Dismutase
SOP - Síndrome do Ovário Policístico
SRAA – Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SR-B1 - receptor *scavenger receptor*
SUS - Sistema Único de Saúde
TCF7L2 – Fator de Transcrição de incretinas
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG ou TGL – Triglicerídeo
TNF - Fator de Necrose Tumoral
TTL - Teste de Tolerância à Lactose
TLR – Toll like receptor
UFBA - Universidade Federal da Bahia
UNEB - Universidade do Estado da Bahia
V-DBD - V Diretriz Brasileira de Dislipidemia
VET - Valor Energético Total
VLDL - Lipoproteína de muita baixa densidade
XBP-1 - Proteína 1 Ligadora do X-Box

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. Síndrome Metabólica	16
2.1.1. Epidemiologia da SM	19
2.1.2. Etiopatogenia da SM.....	21
2.1.3. Cofatores da Síndrome Metabólica.....	25
2.1.3.1. Obesidade Central.....	25
2.1.3.2. Hipertrigliceridemia.....	27
2.1.3.3. HDL-Colesterol reduzido.....	30
2.1.3.4. Diabetes/Hiperglicemia.....	35
2.1.3.5. Hipertensão Arterial Sistêmica / Pressão Arterial Elevada.....	40
2.2. Intolerância à Lactose (IL).....	49
2.2.1. Métodos Diagnósticos da IL	50
2.2.2. Epidemiologia e História da IL.....	53
2.2.3. Genética da IL.....	56
2.2.4. Intolerância à Lactose e Enfermidades: Nutrigenética	59
3. MATERIAIS E MÉTODOS	62
3.1. DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	62
3.1.1. ESTUDO I – Estudo Caso-Controlado para Síndrome Metabólica.....	62
3.1.1.1. Casos de Síndrome Metabólica.....	62
3.1.1.2. Controles para Síndrome Metabólica.....	63
3.1.2. ESTUDO II – Ensaio Clínico Randomizado com intervenções dietoterápicas para a Síndrome Metabólica	63
3.2. MÉTODOS DE COLETA DE DADOS	64
3.2.1. Pacientes – Caso (Estudos I e II)	64
3.2.2. Intervenção Nutricional	67
3.2.3. Pacientes-Controlado (Estudo I)	68
3.2.4. Extração do DNA, Genotipagem e Seleção dos SNPs	68
3.3. MÉTODOS DE ANÁLISE DOS DADOS	69
3.3.1. Análise Estatística.....	69

4. RESULTADOS	70
4.1. Comparação entre casos e controles para SM.....	70
4.2. Comparação entre as diferentes dietas, dados da primeira consulta.....	72
4.3. Efeito das três diferentes dietas após dois meses.....	74
4.4. Associação entre a SM e os SNPs no gene <i>LCT</i> e <i>MCM6</i>	81
4.5. Associação entre o fenótipo de IL e os SNPs nos genes <i>LCT</i> e <i>MCM6</i> . Teste de sensibilidade e especificidade	82
4.6. Associação dos SNPs nos genes <i>LCT</i> e <i>MCM6</i> com a resposta às dietas em cofatores da SM.....	86
4.7. Associação entre os SNPs e a resposta às dietas para outros fatores relacionados à SM	87
4.8. Porcentagem e chances de saída da SM após intervenção dietoterápica	87
4.9. Associação entre o genótipo da intolerância à lactose para os SNPs <i>rs182549</i> e <i>rs4988235</i>	87
4.10. Frequência de haplótipos entre casos e controles e entre tolerantes e intolerantes	88
5. DISCUSSÃO	96
5.1. Estudo caso controle para SM.....	96
5.2. Ensaio Clínico com três abordagens dietoterápicas em pacientes com SM	102
5.3. Estudo dos SNPs no gene <i>LCT</i> e <i>MCM6</i>	118
5.3.1. Associação entre os SNPs e a SM.....	118
5.3.2. Associação dos SNPs com o fenótipo de intolerância à lactose. Teste de sensibilidade e especificidade.....	122
5.3.3. Associação dos SNPs com a resposta às diferentes dietas.....	124
5.3.4. Porcentagens e chances de saída da SM após intervenção dietoterápica.....	130
5.3.5. Associação entre o genótipo de intolerância à lactose para os SNPs <i>rs182549</i> e <i>rs4988235</i> com a resposta às dietas com restrição de lactose (dietas 1 e 2) e risco de não responder à dieta em pacientes intolerantes à lactose.....	130
5.3.6. Frequência de haplótipos entre casos e controles entre tolerantes e intolerantes	131
6. CONCLUSÃO	132
REFERÊNCIAS.....	134

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma disfunção multifatorial que afeta grande parte da população adulta em todo o mundo. É representada pela associação de obesidade central (verificada pela elevação da circunferência da cintura (CC), tolerância diminuída à glicose ou *Diabetes Mellitus* (DM), elevação da pressão ou Hipertensão Arterial e Sistêmica (HAS), hipertrigliceridemia e/ou baixas concentrações séricas de colesterol nas Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-C) ou estar em tratamento medicamentoso para alguma dessas alterações (IDF, 2006).

A SM atinge $\frac{1}{4}$ da população mundial (IDF, 2006) e é considerada um problema de saúde pública emergente (I-DBSM, 2005). Portadores de SM possuem duas vezes mais chances de desenvolver infarto agudo do miocárdio (IAM) e um acidente vascular cerebral (AVC) que uma pessoa saudável (NCEP, 2002; I-DBSM, 2005; SPEDM, 2006). Segundo as diretrizes brasileiras de SM não há dados representativos do país, mas estudos isolados já mostram resultados alarmantes, principalmente entre mulheres e afrodescendentes (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2006; BARBOSA et al., 2010). Em uma pesquisa realizada numa população rural brasileira, comparada à urbana, no distrito de Cavunge, semi-árido baiano, uma amostra aleatória de base populacional foi constituída por 240 indivíduos com idade ≥ 25 anos. A prevalência encontrada de SM foi 24,8%, sendo maior em mulheres (38,4%) que em homens (18,6%) e mais elevada entre aqueles com idade ≥ 45 anos (41,4%) (OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2006). Quando a investigação ocorreu entre 932 índios Xavantes, os resultados foram ainda piores: 66,1% de prevalência da SM, sendo maior em mulheres (76,2%) que em homens (55,6%) e com destaque para os baixos níveis de HDL-C (SOARES et al., 2015). Em outra pesquisa que envolveu etnia (auto-referida), as mulheres negras tiveram maior prevalência de SM, quando comparado às brancas (BARBOSA et al., 2010). Esses dados brasileiros demonstram a alta prevalência de SM entre mulheres, negras e indígenas, sugerindo um importantecomponente genético na sua etiologia na população brasileira, e em especial, na Bahia que tem uma forte ancestralidade Africana.

Além deste aspecto genético, ultimamente tem sido cogitado que a resistência a insulina (RI) seria o fator comum, metabólico e primário no desencadeamento da SM. A obesidade central, com acúmulo de gordura visceral abdominal e sua relação com a RI parece ser o maior fator de risco modificável para o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e para a SM (KAUR, 2014). Esta maior relação pode ser decorrente da inflamação intestinal,

gerada por um gatilho bem comum na alimentação brasileira, a lactose. Pacientes que sofrem de intolerância à lactose (IL) e fazem uso deste carboidrato podem sofrer estímulos de fatores inflamatórios intestinais que levariam ao desenvolvimento da RI e conseqüentemente da SM.

Em um estudo, publicado pelo nosso grupo de pesquisa, foi observado alta prevalência de IL, 62,7%, em portadores de SM em Salvador/Bahia (ARAÚJO et al., 2014a). Esta frequência foi compatível com a frequência mundial, que está em torno de 65%, e com a frequência nacional de 63% (MATTAR et al., 2009). Especula-se que na Bahia houve uma forte contribuição africana para este traço genético, uma vez que esta característica é mais comum nesta etnia e em europeus do sul (MATTAR et al., 2009; TORNIAINEN et al., 2009; ALSALEH et al., 2011). Este fato ressalta a importância deste estudo em Salvador, Bahia, cuja população é composta por 75% de Afrodescendentes (GATTÁS et al., 2004). Além disso, pesquisas sobre variantes genéticas no gene da lactase que levam a IL se restringem ao estudo do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) *-13910 C>T*. O gene da lactase tem outras variantes frequentes em Africanos/Afrodescendentes que geralmente são negligenciados nos estudos sobre IL. Portanto, estas outras variantes podem ter papel importante na gênese da IL em populações miscigenadas e afrodescendentes como a da Bahia (FRIEDRICH et al., 2013).

Ainda abordando a IL, em outros países, o uso do teste genético é bastante recomendado e aceito para evitar o desconforto do uso da lactose em pacientes intolerantes, pois na realização do teste, muitos sofrem de desconfortos gastrointestinais, tais como, meteorismo, diarreia e vômitos. Mas quais variantes da lactase devem ser testadas para o diagnóstico na população baiana?

O tratamento da SM tem como terapia de primeira escolha a realização de um plano alimentar saudável e a prática de exercícios físicos (NCEP, 2002), considerados como tratamentos não-medicamentosos. E a orientação nutricional padrão utilizada é a dieta hipoenergética (I-DBSM, 2005). No entanto, nem sempre após estas orientações é observada a regressão da SM. A retirada na dieta de um fator inflamatório como a lactose (leites e derivados) leva a melhora nos níveis de HDL-c e Triglicérides (TGL ou TGs), diminuição da CC e do Índice de Massa Corporal (IMC) (GUGATSCHKA et al., 2005). Como estas variáveis são cofatores utilizados no diagnóstico da SM, surgem as seguintes perguntas: 1 - Será que a retirada da lactose da dieta poderia reverter a SM? 2 – Quais variantes genéticas, baseadas no sequenciamento do gene da lactase, poderiam ser

utilizadas para predição de risco da SM e da intolerância à lactose em Afro-Brasileiros?

3 – Estas variantes seriam modificadoras da resposta à intervenção dietética?

Desenvolver tecnologias necessárias para identificar pessoas com susceptibilidade genética aumentada para determinada doença e qualificar as intervenções farmacêuticas e nutricionais para amenizar o início da sua instalação são objetivos da epidemiologia molecular. A associação de fatores genômicos e dietoterápicos em estudos epidemiológicos podem identificar porque certas populações são mais susceptíveis em desenvolver a SM do que outras. Pensando nisso é que se pretendeu identificar quais variantes no gene da lactase são determinantes da IL em uma população com forte ancestralidade Africana. Estas variantes também serão testadas quanto a sua associação com a SM e seus co-fatores, investigando se estes marcadores poderão ser utilizados na predição de risco para SM em nossa população. Também será testado se estas variantes modificam a resposta à intervenção dietoterápica em pacientes com SM.

Assim os objetivos desta pesquisa foram, de maneira geral, verificar quais variantes no gene da lactase (FRIEDRICH, et al., 2013) estão associados à IL e SM em amostra da população de Salvador/Bahia; e verificar se estas variantes são modificadoras da resposta à intervenção dietoterápica em portadores desta síndrome. Pretendeu-se também comparar o diagnóstico bioquímico de intolerância à lactose com o diagnóstico genético (baseado nas mutações no gene da lactase). Também são objetivos deste estudo testar a associação das mutações no gene da lactase com os cofatores da SM (TGL, HDL-c, Pressão Arterial, Glicemia, CC); investigar se estas variantes estão associadas com variáveis antropométricas (Circunferência do Braço/CB, IMC, Circunferência do quadril/CQ, Razão cintura quadril/RCQ, percentual de massa magra e massa gorda) e estudar sua associação com outros fatores associados à SM: insulina, colesterol total (CT), LDL-C (colesterol na lipoproteína de baixa densidade), VLDL (colesterol na lipoproteína de muito baixa densidade), Proteína C reativa (PCR), HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment*), função renal (creatinina, uréia, ácido úrico, microalbuminúria/malb) e vitamina D.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Síndrome Metabólica

A SM é descrita como um transtorno complexo, por causa dos amplos fatores envolvidos em sua etiologia e tratamento (IDF, 2006). Estudos apontam que é uma desordem de forte base genética e de etiologia multifatorial, já que em torno de 180 regiões genômicas estão associadas ao seu principal cofator, a obesidade. Porém é consenso que o ambiente obesogênico criado pela abundância de alimentos de baixo valor nutritivo, estilo de vida sedentário, alta exposição a toxinas e o estresse crônico também são determinantes para o desenvolvimento desta síndrome (NCEP, 2002; ALSALEH et al., 2011).

A SM, um agrupamento de distúrbios metabólicos e cardiovasculares, foi descrita pela primeira vez em 1920, quando, Kylin, fisiologista suíço, demonstrou a correlação entre hipertensão, hiperglicemia e gota (KYLIN, 1923). Em 1947, foi caracterizada como uma associação entre obesidade visceral, anormalidades metabólicas, Diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) (VAGUE, 1947). Em 1965, numa reunião anual da Associação Européia para estudos da Diabetes, foi descrita como um agrupamento da hipertensão, hiperglicemia e obesidade (AVOGARO e CREPALDI, 1965). Em 1988, foi finalmente nomeada como Síndrome X e introduzido o conceito de resistência à insulina (RI) como fator central na sua gênese (REAVEN, 1988). Porém foi a partir de 1989 que os cientistas passaram a caracterizar a SM como um conjunto de cofatores, mais próximo do conceito atual, que englobam: obesidade, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão. Por fim, em 1992 é renomeada como Síndrome da Resistência à Insulina (HAFFNER et al., 1992) e inicia-se os estudos de associação entre RI e SM. Apesar deste nome não permanecer, é consenso entre os pesquisadores que a RI é a principal causa para o desenvolvimento dos cofatores da SM em pessoas susceptíveis geneticamente (NCEP, 2002; IDF, 2006).

Atualmente a SM representa uma situação clínica, caracterizada por um grupo de fatores de risco para a doença cardiovascular, que são: alteração da circunferência da cintura (CC), da glicemia de jejum, da pressão arterial, dos níveis de triglicerídios (TGs) e do HDL-colesterol (HDL-C). Não há consenso de qual o padrão-ouro para seu diagnóstico, levando diversas organizações a criarem critérios diagnósticos para este fim. A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1999, pontuou como cofatores para o seu diagnóstico, as seguintes situações: alteração da glicemia de jejum, da sensibilidade à insulina, da pressão arterial, da circunferência da cintura e do quadril, do índice de massa corporal, dos níveis de triglicerídios, HDL-colesterol

e microalbuminúria (Malb). Em seguida, o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) fez uma modificação dos critérios da OMS, excluindo pessoas com diabetes e colocando a hiperinsulinemia como alteração necessária para o diagnóstico da SM (BALKAU et al., 2002). Mas foi em 2001 que surgiu, nos Estados Unidos, um critério diagnóstico mais operacional para a prática clínica, que passou a colocar em foco o risco cardiovascular, o Programa Nacional de Educação para o Colesterol – Painel de Tratamento em Adultos III (NCEP/ATP-III). Este diagnóstico passa a ser menos glicocêntrico que os anteriores e requer três alterações entre cinco indicados, que são: hiperglicemia de jejum, hipertensão, hipertrigliceridemia, diminuição dos níveis de HDL-colesterol e aumento da CC.

A partir destes dois diagnósticos, NCEP-III e OMS, apesar das pesquisas mostrarem prevalências parecidas entre as populações, surgiram diferenças na predição do risco do diabetes e das Doenças Cardio Vasculares (DCVs). Foi baseado na ideia de minimizar estas diferenças que foi criado em 2006, o diagnóstico para a SM da Federação Internacional de Diabetes (IDF) (*International Diabets Federation - IDF, 2006*), que partem dos mesmos cofatores utilizados pelo NCEP para diagnóstico da SM, porém é considerado mais eficaz em prever o risco para diabetes e DCVs (Quadro 1). Além disso, perceberam que mensurar a resistência à insulina era impraticável clinicamente, mesmo estando claro que muitos dos componentes da SM, especialmente a CC e os níveis de TGs, tinham correlação direta com a RI (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005). Isto ocorreu porque a mensuração da RI era feita pelo clamp glicêmico que possuía custo elevado e era de baixa praticidade, como indicado pela OMS, 1999. Assim, a IDF optou por realizar a mensuração da CC, colocando-a como cofator obrigatório, e como uma das principais causas da RI. Mas houve controvérsia, pois para alguns autores, a CC elevada seria consequência da RI (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; VASQUES et al., 2010) e para outros, a CC elevada levaria à RI (WANG et al., 2009; PHILLIPS, 2013; CARNEIRO et al., 2014). Além disso, a IDF passou a incluir pontos de corte para CC diferentes de acordo com a etnia, pois estudos epidemiológicos com populações europeias, norte-americanas, asiáticas e sul-americanas indicaram que diferentes etnias tinham pontos de corte de CC diferentes como indicadores de risco para doenças metabólicas e cardiovasculares, fato este também observado em chineses (WANG et al., 2009) e no Brasil (VASQUES et al., 2010; CARNEIRO et al., 2014). Além disso, a *IDF* também diminuiu o valor limitrofe de referência para a glicemia de jejum, baseado nos novos valores da Associação Americana de Diabetes (*ADA*). No quadro 1 segue um resumo dos diagnósticos mais utilizados para a SM.

Mais recentemente, 2009, um grupo formado pela *IDF*; “*National Heart, Lung, and Blood Institute*”; “*American Heart Association*”; “*World Heart Federation*”; “*International Atherosclerosis Society*” e o “*International Association for the Study of Obesity*” propuseram um consenso na intenção de resolver as diferenças nas definições da SM, unificando os critérios. Como resultado, propuseram a retirada da CC como pré-requisito obrigatório,

Quadro 1: Critérios diagnósticos da SM

FATORES DE RISCO	IDF, 2006	NCEP, 2002	OMS, 1999
Circunferência da cintura	Cintura abdominal * ≥ 94 cm em homens e > 80 cm em mulheres	Cintura abdominal > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m ²
TGs elevado	≥ 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL OU HDL**
Baixos HDLc	< 40 mg/dL em homens ou < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres	< 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres OU TG**
PA elevada	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial	Pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg	Pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg, ou tratamento para hipertensão arterial
Glicemia elevada	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes	≥ 110 mg/dL	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo clamp*
Outros			Excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg ou relação albumina/creatinina ≥ 30 mg/g

IDF: International Diabetes Federation; NCEP: National Cholesterol Education Program; OMS: Organização Mundial da Saúde. *OBRIGATÓRIO + 2 fatores! ** HDL (HDL-Colesterol) ou TGs (Triglicerídeos)= 1 fator; PA= Pressão Arterial.

passando a ser apenas um dos cinco critérios e sugeriram que os pontos de corte para os valores dos outros cofatores da SM deveriam levar em consideração a etnia do grupo analisado, como já se fazia com a CC nos critérios do IDF/2006 (ALBERTI et al., 2009).

Assim, baseado nestes diversos critérios citados, muitos são os resultados epidemiológicos encontrados nos artigos, seja no nível internacional, seja no Brasil. No entanto, todos são unânimes em afirmar que a SM é uma das alterações crônicas mais prevalentes no mundo (1/4 da população mundial, IDF, 2006), capaz de predizer o risco de DCVs e de DM, quando ainda não instalados (ALBERTI et al., 2009).

2.1.1 Epidemiologia da SM

A SM cresce, proporcionalmente a cada ano, na mesma intensidade que outras doenças crônico-metabólicas, como o DM (IDF, 2006). Dados de alguns artigos (Quadro 2) mostram que sua prevalência tem variado de 11,8% à 83%, dependendo do local da pesquisa, gênero, etnia, presença ou não de outra alteração metabólica e critério diagnóstico escolhido. Por exemplo, em Lisboa, entre 2006 e 2007, após avaliação de 16.856 indivíduos usando os critérios do NCEP-ATP III, a prevalência de SM foi de 27,5% e mais presente em mulheres acima de 65 anos (FIUZA et al., 2008). Num estudo nos EUA, o NCEP-ATP III também foi utilizado para diagnosticar a SM, em uma população urbana, e foi encontrada uma prevalência similar de 23,7% (FORD; GILES; DIETZ, 2002). Em áreas rurais da China, avaliou-se 30.378 indivíduos por um critério diagnóstico próprio (*Preventive Guideline of Dyslipidemia for Chinese Adults*) e a prevalência da SM foi de 11,8% (LIU et al., 2008). Este resultado foi o mais baixo dos artigos aqui citados, mas também o único que utilizou critérios próprios. Outra pesquisa foi realizada com 155 pacientes paquistaneses, diabéticos tipo 2, e detectou-se uma prevalência de SM de 66,5% pela IDF (AHMED; AHMED; ALI, 2010) e de 53,8% entre caucasianos holandeses pelo método do NCEP-ATP III (ANNEMA et al., 2014).

Em estudo mais recentes, avaliou-se 3844 espanhóis entre 35-74 anos, quanto à prevalência de SM, tolerância à glicose e risco de DCV. A prevalência de SM foi de 31,2% e foi maior em homens idosos, fumantes e portadores de obesidade. Concluíram que o risco cardíaco foi 4,85 vezes maior em pessoas com SM, pelo escore de Framingham, semelhante ao valor observado em quem tinha intolerância à glicose (MARTINEZ-LARRAD et al., 2016). Entre pacientes com DM2 paquistaneses, a prevalência foi bastante alta, 83%, a maior entre os estudos aqui analisados (KIANI et al., 2016). Já entre os turcos, a prevalência da SM foi de 36,9% e 27,4%, pelo IDF e NCEP-ATP III, respectivamente (SOYSAL et al., 2016). Entre os norte-americanos, os valores apresentaram-se maiores, 65%, quando se analisou 818 pacientes em reabilitação cardíaca (KHADANGA; SAVAGE; ADES, 2016). Em Taiwan, pesquisadores avaliaram 45.542 indivíduos num estudo de coorte e encontraram uma prevalência de SM de 30,69% pelo NCEP-ATP III (LI et al., 2016). Entre os árabes sauditas (ALAKKAS et al., 2016) e holandeses (VAN HERPT et al., 2016) não foi diferente, os valores além de altos, foram parecidos, 47,8% e 47,6%, respectivamente, sendo que nestes últimos, os autores ainda compararam a prevalência da SM por 3 critérios: IDF (42,2%), AHA/NHLBI (35%) (*American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute*) e EGIR (*The European Group for the Study of Insulin Resistance*) (19,4%) (VAN HERPT et al., 2016).

No Brasil estas diferenças de prevalência também ocorrem. Num estudo realizado, em 2006, no Rio Grande do Sul com 753 pacientes com DM2, a prevalência de SM foi parecida quando se utilizou os critérios do NCEP (87%) e do WHO (89%), independente da etnia, mas a comparação foi melhor nos negros que nos mulatos e brancos. O HOMA-IR elevado e a dislipidemia foram encontrados em mais pacientes com SM pelos critérios do NCEP do que pelos da OMS (PICON et al., 2006). Em outro estudo, transversal, em Coimbra (MG), pesquisadores compararam moradores da área urbana e rural e encontraram a seguinte prevalência de SM pelo método NCEP-ATP III: 40% mulheres e 22% homens e 37% mulheres e 13% de homens, respectivamente (DE PAULA et al., 2014). Já em Niterói (RJ), numa pesquisa com 243 indivíduos comparou-se os critérios do IDF, OMS, NCEP e *Joint Interim Statement* (JIS) e encontraram 64,1%, 51,9%, 45,2% e 69,1% respectivamente. Os autores pontuaram que o IDF foi melhor para caracterizar a amostra feminina e idosa de SM que os outros dois. Mas os autores perceberam que a prevalência de SM nas diferentes populações foi muito dependente dos critérios utilizados para a sua definição e das características étnicas regionais.

Quadro 2: Prevalência de Síndrome Metabólica no mundo e no Brasil

LOCAL	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA	REFERÊNCIA
Lisboa (Portugal)	Prevalência	16.856 indivíduos	<i>NCEP-ATP III</i>	27,5%	FIUZA et al., 2008.
EUA	Prevalência	8.814 indivíduos	<i>NCEP-ATP III</i>	23,7%	FORD; GILES; DIETZ.. 2002.
China (províncias)	Estudo de Coorte	30.378 indivíduos	<i>Preventive Guideline of Dyslipidemia for Chinese Adults</i>	11,8%	LIU et al., 2008.
Malir (Paquistão)	Prevalência	155 pacientes com DM2	<i>IDF</i>	66,5 %	AHMED; AHMED; ALI, 2010.
Nairobi (Quênia)	Estudo transversal	539 indivíduos	<i>IDF (2009)</i>	34,6 %	KADUKA et al., 2012.
Maastricht (Holanda)*	Estudo transversal	574 caucasianos	<i>NCEP – ATP III</i>	53,8 %	ANNEMA et al., 2014.
Espanha	Estudo transversal	3844 indivíduos	<i>Harmonizing the Metabolic Syndrome</i>	31,2 %	MARTINEZ-LARRAD et al., 2016.
Islamadab (Paquistão)	Observacional descritivo	300 pacientes com DM2	<i>IDF</i>	83 %	KIANI et al., 2016.
Esmirna (Turquia)	Estudo transversal	12876 indivíduos	<i>NCEP-ATP III e IDF</i>	27,4% 36,9%	SOYSAL et a., 2016..
Burlington (EUA)	Estudo de coorte	818 pacientes em reabilitação cardíaca	<i>IDF</i>	65 %	KHADANGA; SAVAGE & ADES, 2016.

Taiwan (China)	Estudo de Coorte	45542 indivíduos	NCEP-ATP III	30,69 %	LI et al., 2016.
Ta'if (Arábia Saudita)	Estudo transversal	203 pacientes da Unidade de Cuidados Cardíacos	IDF	47.8 %	ALAKKAS et al., 2016.
Roterdã (Holanda)	Estudo prospectivo	8643 indivíduos	IDF; AHA-NHLBI e EGIR	Geral: 47,6 % IDF: 42,2 % AHA/NHLBI: 35 % EGIR: 19,4 %	VAN HERPT et al., 2016.
Rio Grande do Sul (Brasil)	Prevalência	753 pacientes com DM2	WHO NCEP-ATP III	89% 87%	PICON et al., 2006.
Coimbra – MG (Brasil)	Estudo transversal	435 indivíduos das zonas urbana e rural	NCEP – ATP III	Zona urbana: 40 % (M); 22 % (H) Zona Rural: 37 % (M); 13 % (H)	DE PAULA et al., 2014.
Niterói – RJ (Brasil)	Estudo transversal	243 indivíduos	WHO; NCEP-ATP III; IDF e JIS	WHO: 51,9 % NCEP: 45,2 % IDF: 64,1 % JIS: 69,1 %	SAAD et al., 2014.

*Prevalência calculada. H= Homem; M= Mulher. WHO: World Health Organization; NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation (IDF); JIS: Joint Interim Statement; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute.

A SM é tanto um problema de saúde pública emergente, como também, um problema clínico. Por ser um agrupamento de fatores de riscos há controvérsias se é uma síndrome verdadeira ou uma mistura de fenótipos desconexos (ALBERTI et al., 2009). De qualquer maneira, o seu diagnóstico se faz necessário para prevenção de doenças isquêmicas cardíacas. Assim em meio a tantas opções de diagnóstico, a *IDF* se destaca por ter a CC como critério obrigatório e por utilizar pontes de corte para as etnias, tanto que tem sido um dos critérios de diagnóstico mais escolhidos nas pesquisas (quadro 2) e, portanto, o escolhido neste trabalho. Mas não só o diagnóstico é necessário, mas também entender os múltiplos fatores envolvidos na sua etiopatogenia para a busca de melhor prevenção e tratamento.

2.1.2 Etiopatogenia da SM

A SM é resultado de uma complexa interação entre genética e fatores ambientais (Figura 1). Na questão genética, muitos são os polimorfismos (SNPs) envolvidos na predisposição aos fatores da SM (KAUR, 2014). Estes serão abordados no item mais adiante sobre este tema. Já entre os fatores ambientais, destacam-se o sedentarismo, fumo, consumo de alimentos de alta densidade energética e o estresse. Como consequência desta complexa interação, de uma

maneira geral, ocorre um desequilíbrio energético que desencadeia várias respostas em diversos sistemas, contribuindo assim, para a instalação da SM (KAUR, 2014).

Inicialmente há uma hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo, causando alteração do metabolismo de ácidos graxos livres (AGL) e produção de adipocinas. A partir dos AGL ocorre aumento da síntese de lipoproteínas de baixa densidade e da gliconeogênese, levando à dislipidemia (Figura 2); também ocorre RI e alteração das células beta-pancreáticas com risco de desenvolvimento de DM2. Como consequência do aumento de adipocinas ocorre maior síntese de leptina, angiotensina, aldosterona, fatores de coagulação e aumento da expressão de moléculas pro-inflamatórias e de adesão. Isto gera maior concentração e reabsorção de sódio, podendo levar à HAS, disfunção endotelial, estado protrombótico e de hipercoagulação. Todos estes efeitos culminam no desenvolvimento da SM, como mostra a figura 1.

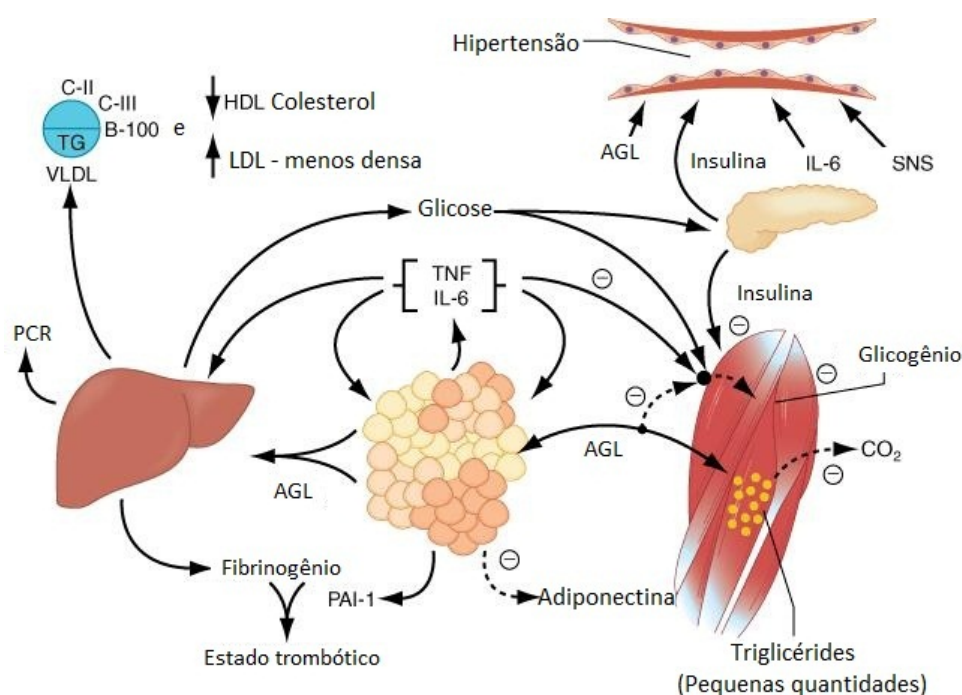
Figura 1: Interação entre genética e fatores ambientais na Síndrome Metabólica



O mesmo pode ser visto também na figura 2, de maneira mais ilustrativa, com destaque agora para a produção de Proteína C Reativa (PCR) no fígado, aumento de lipoproteínas aterogênicas e diminuição da anti-aterogênica, a HDL-C. Como consequência destes efeitos também ocorre a SM (KAUR, 2014).

Outro mecanismo recentemente observado nos estudos sobre a gênese da SM é a complexa participação do SNC no desenvolvimento da obesidade (Figura 3). Estudos publicados no ano de 2015 demonstraram que o aumento do IMC e da relação cintura-quadril tem mais correlação com alterações genéticas ligadas ao SNC do que se imaginava (LOCKE, et al., 2015; SHUNGIN et al., 2015). Disfunções no SNC podem levar a perda do controle da saciedade, ansiedade, resposta inadequada ao estresse, gerando a SM. Numa revisão recente, autores desenvolveram hipóteses sobre mecanismos celulares cerebrais e sistêmicos que explicariam o desenvolvimento da síndrome (Figura 3).

Figura 2: Hiperplasia e Resistência à insulina.

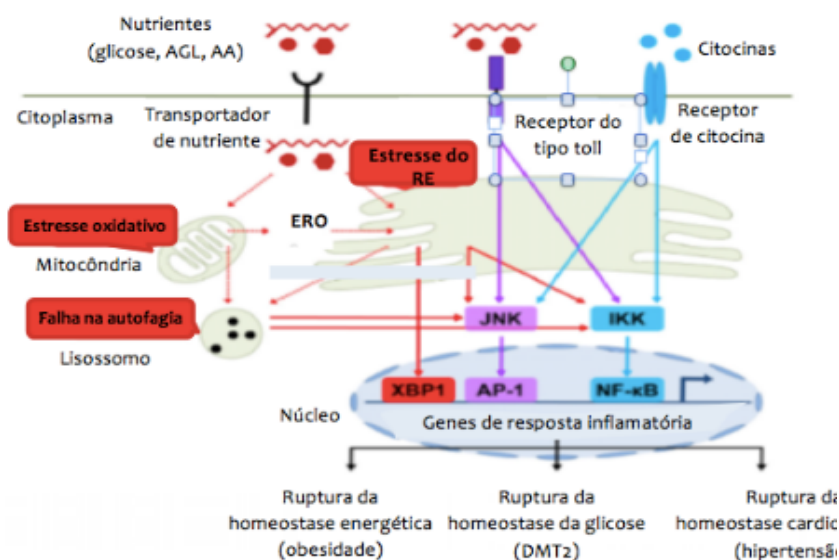


AGL=Ácido Graxo Livre; TNF= Fator de Necrose Tumoral; PAI-1= Inibidor do Plasminogênio Tipo 1; PCR= Proteína C-Reativa; CO₂= Gás Carbônico; SNS=Sistema Nervoso Simpático; VLDL= Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; IL-6= Interleucina 6; TG= Triglicerídeo. Fonte: <http://www.acessmedicine.com>, capturado em 10/11/2011

As causas seriam a redução da produção de óxido nítrico (ON), aumento da produção de radicais livres, inflamação e alteração de barreira intestinal (ARAÚJO et al., 2014; SAFIEDEEN; ADRIANTSITOHAINA; MARTINEZ, 2016). Além do desenvolvimento da

SM, estes pacientes também exibiriam alto grau de disfunção endotelial (SAFIEDEEN; ADRIANTSITOHAINA; MARTINEZ, 2016). Todas estas alterações seriam devido ao aumento da quantidade de nutrientes, principalmente, glicose, ácidos graxos livres e alguns aminoácidos no cérebro (CAI e LIU, 2012), mas também em outras células do corpo (SAFIEDEEN; ADRIANTSITOHAINA; MARTINEZ, 2016). O excesso destes nutrientes e seus tipos ativariam Receptores de Membrana e o *Toll-like receptor* (receptor do tipo Toll), causando estresse mitocondrial e do retículo endoplasmático. Como consequência, estimulariam vias, tais como, JNK e IKK (quinase N-terminal c-Jun e quinase inibidor de kappa) que por sua vez, ativariam fatores nucleares que se ligariam a regiões gênicas de produção de proteínas pro-inflamatórias. Isto geraria doenças metabólicas, como obesidade, HAS, DM2 que são cofatores da SM (Figura 3) (CAI e LIU, 2012).

Figura 3 - Mecanismos celulares cerebrais e sistêmicos no desenvolvimento da Síndrome Metabólica



Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF-κB. RE: retículo endoplasmático; ERO: radical livre; JNK: quinase N-terminal c-Jun; IKK: quinase inibidor de kappa. Fatores de transcrição: XBP-1: proteína 1 ligadora do X-box; AP-1: ativador de proteína 1; NF-κB: fator nuclear kappa b; DMT2: Diabetes mellitus tipo 2. Fonte: CAI, D.; LIU, T. 2012

Instalada a SM, o risco de Doença Isquêmica Cardíaca (DIC) aumenta em duas vezes mais nos próximos 5 a 10 anos quando comparado à uma pessoa sem SM e cinco vezes mais para o DM2 se ainda não está instalada (ALBERTI et al., 2009). Isto pode ocorrer pela presença de seus cofatores isoladamente ou em conjunto (JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011). Assim devido a este alto risco é de fundamental importância conhecer seus cofatores e entender melhor como contribuem para as DIC.

2.1.3 Cofatores da Síndrome Metabólica

Os cofatores da SM são: aumento da obesidade central; hipertrigliceridemia; baixo HDL-C; hiperglicemia ou DM; hipertensão arterial sistêmica.

2.1.3.1 Obesidade Central

Apesar de todos os consensos pontuarem a obesidade central, mensurada pela elevação da circunferência da cintura (CC), como um dos cofatores para o diagnóstico da SM, não trazem explicações mais aprofundadas sobre este cofator. Na definição da SM pelo IDF (2006), a obesidade central é um critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome e sugerem que o seu aumento, juntamente com a Resistência à Insulina (RI), seriam as causas desta síndrome. Ambas CC e RI estão intrinsicamente associadas, a elevação da CC também se correlaciona, de forma independente, com outros componentes da SM.

Na literatura não há consenso quanto à melhor terminologia e qual melhor sítio anatômico de aferição da obesidade central, se circunferência da cintura (CC) ou circunferência abdominal (CA). Para CC, a maioria dos estudos utiliza o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca enquanto que, para a CA, a maioria utiliza a circunferência umbilical (LEAN et al., 1995; OMS, 1995). Lima e colaboradores. (2011), após uma revisão sistemática da literatura, concluíram que o termo CC é o mais usado, principalmente na literatura internacional e sua mensuração anatômica mais comum é o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e não a cicatriz umbilical. Entretanto, a I Diretriz Brasileira de Síndrome Metabólica (2005), apesar de usar este mesmo método de mensuração anatômica, utiliza o termo CA e não CC. Lima e cols (2011) ainda citam que o consenso do *IDF*, 2006, é o único que leva em consideração as diferenças étnicas nos pontos de corte para CC, sendo, portanto, mais adequado para populações mestiças como a Brasileira.

Pouliot e colaboradores (1994) demonstraram que a CC foi a medida que apresentou melhor correlação com o tecido adiposo visceral, ao se comparar medidas antropométricas com ressonância magnética e a tomografia computadorizada. Nesta mesma linha de raciocínio, Willis e cols., 2007, observaram que, para ambos os sexos, a CC foi mais fortemente correlacionada com o tecido adiposo visceral, a SM e fatores de risco cardiovascular quando comparada a CA. A elevação da CC nada mais seria que um indicador clínico de RI, pois seria seu principal fator causal (LOPES, 2007; VASQUES et al., 2010; PHILLIPS., 2013; CARNEIRO et al., 2014; SCHROVER et al., 2016), o que confirma a posição do IDF (2006).

A RI é uma alteração metabólica de etiologia genética e ambiental, caracterizada por resposta anormal dos tecidos periféricos à ação da insulina circulante, devido a um defeito intracelular pós-receptor (VASQUES et al., 2010). Isto ocorre porque há um bloqueio na fosforilação da tirosina, impedindo que ocorra a cascata da insulina, transativação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT 4) e a entrada de glicose na célula (AGUIRRE et al., 2002; RUAN et al., 2002). Em consequência, ocorre uma hiperinsulinemia compensatória que consegue manter por um certo tempo a glicemia dentro dos níveis de normalidade (McLELLAN et al., 2007). Mas a persistência deste evento, acaba levando a uma deposição centrípeta de gordura corporal, conhecida como gordura central ou visceral, que acarreta no aumento da CC (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; VASQUES et al., 2010; KAUR, 2014). Por outro lado, o aumento da CC levaria à elevação de gordura intracelular e aumento de substâncias inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), que bloqueariam a fosforilação da tirosina e todo o processo acima explicado ocorreria (PHILLIPS et al., 2013). A RI instalada, contribuiria para a hipertensão, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baixa nos níveis de HDL-colesterol, independente do seu efeito na hiperglicemia, tendo, portanto, papel relevante na gênese da SM (VASQUES et al., 2010).

Apesar do aumento da CC estar relacionada com outros componentes da SM, é, por si só, um fator de risco independente para DIC (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011). Um artigo mais atual, traz uma referência de parâmetro antropométrico mais novo, já em estudo, que é a razão CC/altura, com grande impacto no risco de DIC, talvez até maior que a CC isolada (CORRÊA et al., 2016), porém ainda não adotado pelas organizações mundiais de estudos científicos.

Num estudo na América Latina verificou-se que os componentes mais frequentes da SM foram os baixos níveis de HDL-C (62,9%) e aumento da CC (45,8%), com uma prevalência geral de SM (24,9%) maior no grupo com estes fatores e em mulheres. (MÁRQUEZ-SANDOVAL et al., 2011). O estudo INTERHEART analisou fatores de risco cardiovascular, antropometria, hábitos de vida e marcadores séricos em 12.297 casos de infarto agudo do miocárdio (IAM) e 14.606 pacientes-controles, pareados por sexo e idade, provenientes de 52 países dos cinco continentes. O objetivo foi avaliar o risco conferido pela SM e seus cofatores individualmente, usando os critérios de diagnóstico da IDF e da OMS. Os autores observaram que o risco de DIC em pacientes com SM não era maior do que naqueles que possuíam apenas HAS e DM. A concomitância destes dois fatores determinou um risco comparável à presença dos 4 componentes da SM. Entretanto, quando os pacientes apresentavam a CC elevada e níveis baixos de HDL-colesterol, o risco de DIC foi maior (MENTE et al., 2010).

Além da hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos como causa da obesidade central e elevação da CC (KAUR, 2014), tem sido postulado a influência genética como causa primária. Em um estudo de associação à nível genômico (*Genome-Wide Association Study* - GWAS) publicado recentemente, autores avaliaram 224.459 indivíduos com 200 mil SNPs; 49 deles tiveram significância para estudos *GWAS* e foram relacionados ao aumento da relação cintura/quadril, muitos deles em genes relacionados ao SNC, levando à obesidade e SM (SHUNGIN et al., 2015). Como a SM possui grande risco cardíaco, a CC passa a ter um papel de destaque, que agrava ainda mais se vier acompanhada de HDL-C baixo ou hipertrigliceridemia.

2.1.3.2 Hipertrigliceridemia

Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o triglicerídeo (TG) é um forte biomarcador, independente, de risco cardiovascular (MORRISON e HOKANSON, 2009; LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016). Recentes evidências genéticas em estudos de randomização mendeliana demonstraram que os TGs são um agente causal na DIC (THOMSEN et al., 2014; BRITON, 2016; BURGESS e HARSHFIELD, 2016; NORDESTGAARD, 2016)

A prevalência de hipertrigliceridemia foi em torno de 66,3% numa população com SM de Salvador/Bahia (DOS-SANTOS et al, 2015). No norte-nordeste da Nigéria encontrou-se uma prevalência de 22,4% (SABIR et al., 2016) e em Maharashtra na Índia foi de 53% (SHARMA; PRAKASH; GUPTA, 2016), ambos em pacientes com SM. Estes valores discrepantes, segundo os autores, são porque a hipertrigliceridemia não é o cofator mais frequente na SM e o resultado varia de acordo com a etnia estudada e de qual critério diagnóstico foi utilizado (LI et al., 2016).

A hipertrigliceridemia é um tipo de dislipidemia que pode ser classificada geneticamente ou fenotipicamente. A dislipidemia genética monogênica é causada por um só gene e a dislipidemia genética poligênica é causada por múltiplas mutações. Já na classificação dislipidemia fenotípica ou bioquímica, leva-se em consideração valores de CT, LDL-C, TG e HDL-C, a saber: a) hipercolesterolemia isolada: elevação de LDL-C (≥ 160 mg/dL); b) hipertrigliceridemia isolada: elevação isolada de TG (≥ 150 mg/dL); c) hiperlipidemia mista: valores aumentados de LDL-C (≥ 160 mg/dL) e TG (≥ 150 mg/dL); d) HDL-C baixo: redução do HDL-C (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isolado ou em associação ao aumento de LDL-C ou de TG. Para diagnóstico da SM, considera-se as classificações

hipertrigliceridemia isolada e/ou HDL-C baixo isolado ou em associação com o TG (XAVIER et al, 2013).

Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo. São depositados nos tecidos adiposo e muscular e formam uma classe de lipoproteínas maiores e menos densas que são os quilomícrons (QM) e a VLDL (V Diretriz Brasileira de Dislipidemia/ XAVIER et al, 2013). Os TGs sofrem hidrólise pelas lipases pancreáticas em ácidos graxos livres (AGL), monoglicerídios e diglicerídios, são emulsificados pela bile e formam micelas, o que facilita sua entrada nos enterócitos pela borda em escova. A partir daí, geram os QMs que se dirigem para o sistema linfático de onde alcançam a circulação pelo ducto torácico. Ao chegarem nas células do tecido adiposo e músculos sofrem nova hidrólise, agora pela lipase lipoprotéica (LPL), liberando AGL. Os remanescentes de QM e de AGL são capturados pelo fígado para formação do VLDL, através de uma Proteína de Transferência de Triglicerídeos Microsomal ou *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP), via Apo B (FRAYN, 2013). A Apo B tem sido uma das apoproteínas mais bem estudadas na relação com DICS. Interessante que um artigo publicado recentemente mostra, no entanto, que em indivíduos com hipertrigliceridemia ($TG \geq 200$ mg/dL), com DM ou com SM, a correlação entre apoproteína B (Apo B) e LDL-C foi menor, quando comparada com aqueles com $TG < 200$ mg/dL, (BARKAS et al. 2016), confirmando a maior correlação entre hipertrigliceridemia com QM e VLDL (XAVIER et al, 2013).

O acúmulo de QM e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e é consequência da redução da hidrólise dos TGs destas lipoproteínas pela lipase lipoprotéica ou do aumento da síntese de VLDL pelo fígado. Variantes genéticas das enzimas ou das apolipoproteínas relacionadas com estas lipoproteínas podem causar aumento de sua síntese ou redução da hidrólise. Neste contexto, o aumento de TGs também poderá ser considerado um indicador de lipoproteínas aterogênicas (QM e VLDL) e um marcador para outros fatores de riscos lipídicos, tais como, elevação de LDL e diminuição de HDL. Também pode estar associado com fatores de risco não lipídicos, como elevação da pressão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose e estado protrombótico (AUSTIN; HOKANSON; EDWARDS, 1998; XAVIER et al, 2013). Também se observa que fatores ambientais, como má alimentação e a falta de exercícios físicos, podem ser gatilhos para a hipertrigliceridemia (XAVIER et al, 2013; LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016; XIAO et al. 2016).

Alguns autores têm desenvolvido proporções/razões entre TGs e outros fatores para avaliar riscos para algumas doenças. Recentemente, pesquisadores propuseram a relação do

TG/HDL-C como preditor para a incidência de gordura hepática. Acompanharam 4518 japoneses saudáveis por décadas, num estudo de coorte, e verificaram que 38.8% de homens e 17.2% de mulheres desenvolveram gordura hepática, *odds ratio* foi 1.59 (95% de intervalo de confiança: 1.42-1.79, $P < 0.0001$) em homens e 2.50 (95% de intervalo de confiança: 1.80-3.51, $P < 0.0001$) em mulheres (FUKUDA, HASHIMOTO et al. 2016). Em outro artigo, pesquisadores propuseram o fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica (FCH) como preditor de anormalidades metabólicas e que seria muito mais efetivo que a CC isolada. Os autores avaliaram 7661 mulheres coreanas, destas 1961 portavam a SM e observaram que o FCH era um preditor mais forte para a hipercolesterolemia que a CC e o TG, isoladamente, porém este último teve maior poder preditor que a CC. Os mesmos resultados foram vistos entre o FCH, TG e CC com os baixos valores de HDL-C. Mas quando se comparou com o LDL-C, apesar do FCH ter tido forte correlação com o mesmo, os resultados da CC e dos TGs foram similares, ou seja, menor poder preditor para ambos. Nesta pesquisa, a CC só teve melhor associação que os TGs quando se avaliaram as pressões sistólicas e diastólicas, porém o FCH manteve-se com mais forte associação que ambos (LEE; NAM; KIM, 2016).

Os níveis de TGs estão são inversamente relacionados aos níveis de HDL-C, tornando difícil estabelecer qual destas duas lípides está relacionada como fator causal na doença isquêmica cardíaca. Entretanto, há evidências de que os níveis elevados de TGs e colesterol são fatores de risco cardíaco, independente da concentração reduzida do HDL-C. Recentemente, Thomsen e cols., (2014) investigaram a associação dos níveis de TGs e HDL-C com o risco de doença isquêmica cardíaca num estudo de randomização mendeliana com 13.957 indivíduos. Neste estudo se testou se uma variante genética associada única e exclusivamente aos níveis de HDL-C mas não aos de TGs, estaria associada ao fenótipo final da doença, no caso a doença isquêmica cardíaca. Também foi testado se uma variante genética associada unicamente aos níveis de TGs, mas não ao de HDL-C, estaria também associada à doença isquêmica cardíaca. Na randomização mendeliana fica comprovado o efeito causal de um intermediário metabólico sobre o fenótipo final da doença se a variante genética associada única e exclusivamente ao fenótipo intermediário também for associada ao final da doença. Neste caso, a variante associada ao TGs também foi associada à doença isquêmica cardíaca, mas a outra associada ao HDL-C não foi, confirmando o efeito causal do TGs mas não do HDL-C sobre a doença isquêmica cardíaca (THOMSEN et al., 2014).

Diversos genes têm sido associados com hipertrigliceridemia, porém a sua genotipagem para uso clínico ainda não é recomendada, como mostra um artigo recentemente publicado com uma população espanhola (LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016). Neste estudo os autores

avaliaram 23.310 pessoas adultas com TG acima de 500mg/dL e os que possuíam hipertrigliceridemia primária foram genotipados. Regiões promotoras, codificantes e limítrofes de éxons e íntrons dos genes *LMF1*, *APOC2*, *APOA5*, *APOE*, *GPIHBP1* e *LPL* foram sequenciados e a frequência de variantes raras foi estudada no grupo com hipertrigliceridemia primária e em 90 controles. Este estudo concluiu que a prevalência de mutações nestes genes em sujeitos com hipertrigliceridemia primária era baixa, sugerindo que o uso da análise genética destes genes na prática clínica não seria recomendado. Entretanto, este estudo não investigou as variantes polimórficas e frequentes que poderiam estar relacionadas a variação mais sutil nos níveis de TGs e não com a hipertrigliceridemia extrema.

Em outro estudo recente, autores avaliaram a associação do SNP *rs17782313* do gene do receptor de melanocortina 4, *MCR4*, com os níveis de TGs e HDL-C em mulheres chinesas acima de 40 anos. O receptor de melanocortina é uma proteína G expressa no sistema nervoso central que participa da regulação do balanço energético, síntese de TG, depósito de lipídios e mobilização de gordura no tecido adiposo branco. Num total de 1337 mulheres, as que carregavam genótipo *C/C* apresentavam maiores níveis de TG e hemoglobina glicada e menor HDL-C, quando comparadas com o genótipo *C/T* ou *T/T*. Porém, curiosamente, não houve diferenças entre estes genótipos ao se comparar o IMC, colesterol total, LDL-C, ácidos graxos livres, PCR, glicose sérica de jejum e pressão arterial. E ao se realizar uma regressão linear logística, observou-se que 3 ou mais cofatores da SM foram significativamente associados ao TG. Em outro estudo com o objetivo principal de analisar o efeito de lipoproteínas ricas em TGs na função endotelial de pacientes com SM, os autores concluíram que estas lipoproteínas induziriam a disfunção endotelial, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular nesta síndrome (LUCERO et al., 2016) e que seria ainda pior na presença de baixo HDL-C (I-DBSM, 2005).

2.1.3.3 HDL-Colesterol reduzido

As lipoproteínas são compostas por lipídios e proteínas e permitem a solubilização e transporte de substâncias hidrofóbicas no meio aquoso plasmático. O transporte feito pela HDL-C é chamado transporte reverso do colesterol porque, ao contrário das outras lipoproteínas, carrega os lípidos dos tecidos periféricos para o fígado. Vale lembrar que o fígado é o único órgão que pode descartar o colesterol do corpo, eliminando-o diretamente através da bile. A HDL-C é classificada como uma lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein, HDL*) rica em colesterol (XAVIER, et al, 2013; FRAYN, 2013), que possui o maior percentual de

proteína e fosfolípido/peso, 50% e 30%, respectivamente; o menor percentual/peso de TGs, 2%, e só perde em quantidade de colesterol (18%/peso) para os QM que é de 5% (FRAYN, 2013).

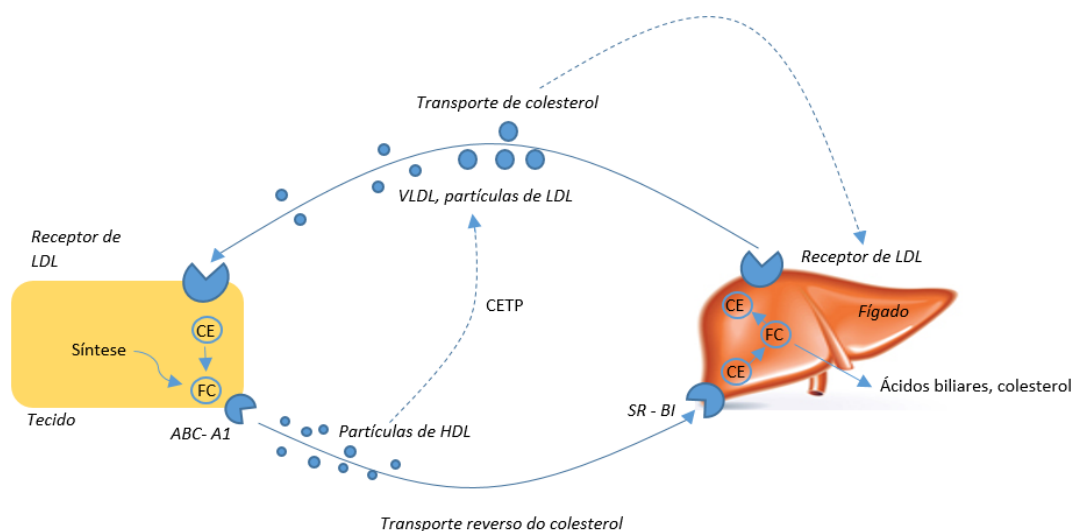
A parte protéica da HDL-C é chamada de apolipoproteínas ou Apos e as que se destacam nesta lipoproteína são as Apo AI, AII, C e E, consideradas as maiores (ZECH et al., 1983; FRAYN, 2013). Estas Apos são responsáveis, entre outras funções, por formar as partículas lipoprotéicas, ativar enzimas e servir como ligantes de receptores de membrana. São provenientes do mesmo gene ancestral comum que sofreu modificação ao longo do tempo, gerando regiões homólogas. A AI é a mais caracterizada e realiza todas as funções citadas anteriormente: ativa enzimas, neste caso, a lecitina-colesterolaciltransferase (LCAT); forma partícula lipoprotéica, conferindo-lhe uma propriedade anfipática que a permite se ligar a fosfolípidios e colesterol; e ainda coleta colesterol das células (ZECH et al., 1983; FRAYN, 2013). Entre as Apos C, a CII é a mais estudada, sendo responsável por ativar a lipase lipoprotéica (LPL) na clivagem de TGs. Sem a CII, a LPL não realiza esta função. A CIII possui função oposta, inibe a quebra de TGs nas células, por isso a razão entre CII/CIII determina a susceptibilidade à lipólise pela LPL. Já a Apo E age como um receptor ligante e é o maior veículo de transporte de colesterol para o cérebro (FRAYN, 2013).

As partículas de HDL são formadas no fígado, intestino e circulação e recebem colesterol da membrana, através da ação do *ATP binding cassette A1* (ABC-A1). O colesterol, então, é esterificado pela enzima lecitina-colesterolaciltransferase (LCAT), tendo a apo AI, como cofator, como citado anteriormente. A LCAT transfere ácidos graxos da posição 2 da fosfatidilcolina, presente na HDL-C, para colesterol não esterificado, formando o colesterol ester. Esta ação permite a estabilização da HDL e seu transporte no plasma. Ao chegar no fígado, o colesterol da HDL é captado pelo receptor *scavenger* (SR)-B1, o que caracteriza a HDL-C como uma lipoproteína protetora do sistema cardiovascular (ZANONI et al., 2016). Mas não é só por isso, a HDL-C também remove lipídios oxidados da LDL, inibe a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimula a liberação de óxido nítrico (XAVIER, et al, 2013; FRAYN, 2013). As partículas de HDL-C podem transferir o colesterol para o fígado tanto diretamente, como explicado acima, ou indiretamente, doando colesterol ester para lipoproteínas ricas em TGs, que se tornam lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol, através da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) (ZECH et al., 1983; FRAYN, 2013). O HDL-C, por sua vez, torna-se uma lipoproteína rica em TG, como mostra a figura 4.

As principais causas para diminuição da HDL-C são: aumento de TGs; sobrepeso e

obesidade; sedentarismo; tabaco; alta ingestão de carboidratos (>60% do VET); DM2; uso de algumas drogas: betabloqueadores, esteroides anabólicos, anticoncepcionais progesterônicos e fatores genéticos (NCEP-III, 2002). Alguns consensos pontuam que o sobrepeso e a obesidade são as principais causas, provavelmente, porque aumentam os TGs, mas não descartam outros mecanismos (NCEP-III, 2002; XAVIER, et al, 2013; FRAYN, 2013; SUCCURRO et al., 2015). Em estudo recente, foi verificada a associação entre baixa densidade mineral óssea e baixa concentração de HDL-C em mulheres pós-menopausada. Os autores relacionaram este resultado à alteração hormonal, idade e aumento de peso, confirmando que a adipogênese tem relação direta com a diminuição da HDL-C (SKRIPNIKOVA IA, et al., 2016) e esta, com o aumento da idade (SZOSTAK-WĘGIEREK D, WAŚKIEWICZ A et al., 2015; SKRIPNIKOVA IA, et al., 2016). Em relação aos valores da HDL-C, algumas referências trazem níveis baixos, valores < 40mg/dL. De acordo com o NCEP-III, 2002, e o IDF, 2006, mulheres portam maiores níveis de HDL-C (>50mg/dL) que os homens, então o valor < 40mg/dL, identificaria mais homens em risco. Além disso, o maior valor para mulheres também tem relação com o maior auto-cuidado, as mulheres conseguem manter um estilo de vida melhor que o homem, como redução de peso e prática de exercícios físicos, o que eleva a HDL-C (NCEP-III, 2002).

Figura 4: Transporte reverso do colesterol.



FC: free cholesterol; CE: cholesterol ester; PL: phospholipid; FA: fatty acid; CL= Colesterol Livre; CE= Éster de Colesterol; PL= Fosfolípido; AG= Ácido Graxo. FONTE: FRAYN, 2013.

Durante muito tempo, diversos estudos epidemiológicos mostravam que baixos níveis de HDL-C estavam relacionados a uma maior morbi-mortalidade para doenças isquêmicas cardíacas. Inclusive, autores pontuavam que 1% de diminuição da HDL-C representava 2-3% do

aumento do risco para esta doença (GORDON e RIFKIND, 1989). O mecanismo pela qual a HDL-C em níveis normais diminuíria este risco não está bem esclarecido, mas provavelmente, está relacionado com o transporte reverso de colesterol e outras funções protetoras do HDL-C, já abordados em parágrafos anteriores (FRAYN, 2013). Outros aspectos mencionados mais recentemente são as propriedades antioxidantes e antiinflamatórias da HDL-C (FENGER, GONZALEZ-QUINTELA et al. 2013). Porém o que tem sido questionado é o poder independente da HDL-C em diminuir os risco da doença isquêmica cardíaca. Alguns autores afirmam que o aumento da HDL-C, por si só, leva a efeitos protetores (NCEP-III, 2002; IDF, 2006), no entanto outros autores, em artigos mais recentes, afirmam que não (LIANG et al, 2015; LI et al., 2016; ZANONI et al., 2016). Alguns concordam que estas posições discrepantes estão relacionadas às subespécies da HDL-C, na qual algumas teriam efeitos sobre a aterogênese, enquanto outras não (ZECH et al. 1983). Um exemplo de efeito anti-aterogênico seria um aumento nas concentrações de partículas maiores de HDL que teriam um efeito protetor maior (LI et al., 2016).

Outro fator que leva a estas posições discrepantes seria por questões genéticas (ZANONI et al., 2016). Fato é que 50% da variabilidade da HDL-C derivaria de fatores genéticos e outros 50% derivaria de hábitos de vida (NCEP-III, 2002). Para alguns pesquisadores, o problema pode estar na oxidação da HDL-C (OX-HDL), o que a torna um biomarcador inflamatório e, portanto, aterogênico. Foi investigada a OX-HDL em mulheres obesas, portadoras de SM, porém sem HAS. Estes autores observaram que a OX-HDL seria um novo mecanismo, através da qual haveria estimulação de adipogênese, ativação do ácido hidroxieicosatetraenóico 20 (20-HETE) e do sistema angiotensina II, o que poderia resultar na doença isquêmica cardíaca (PETERSON et al., 2016).

Ainda em relação à melhor predição de SM e de doença isquêmica cardíaca, Liang e colaboradores (2015) observaram em crianças e adolescentes que a relação TG/HDL-C é um parâmetro melhor que o HOMA-IR e o HDL-C isolado. Estes resultados se mantiveram, mesmo após o controle de fatores confundidores, a saber: sexo, idade e puberdade. A sensibilidade e especificidade foi de 80% e 75% para a relação TG/HDL-C e de 58,7% e 65,5%, respectivamente, para o HOMA-IR.

Quando o assunto é prevalência de HDL-C baixo em pacientes portadores de SM, alguns autores observaram um resultado de 29,75%, sendo 30,36% em mulheres e 29,51% em homens, após acompanhar 45.542 pessoas, durante mais de 7 anos, num estudo de coorte na Espanha. O objetivo deste estudo foi observar as causas de morte destes indivíduos com idade entre 35-74 anos. O diagnóstico da SM foi realizado pelo NCEP-III e eles relacionaram a SM com seus

componentes específicos e com 32 combinações destes componentes. Deste grupo acompanhado, 1749 pessoas morreram, resultando num padrão de mortalidade de 71 mortes em 10.000 pessoas/ano com SM e 35 mortes em 10.000 pessoas/ano sem SM; entre as 3 combinações que mais prevaleceram entre todas as causas de mortalidade, 2 delas continham a presença de baixa concentração de HDL-C ($P < 0.05$). Os autores concluíram que a SM não é uma síndrome homogênea e que sua detecção precoce pode prevenir o risco de morte (LI et al., 2016). Em artigo nosso publicado recentemente, encontramos uma prevalência de HDL-C baixo em 70,4% dos pacientes portadores de SM em Salvador/Bahia. Apesar de uma prevalência elevada, este parâmetro estava abaixo da HAS e DM (DOS-SANTOS et al., 2015).

Cerca de 50% da variabilidade do HDL-C está relacionado à genética (NCEP-III, 2002). Entre os genes relacionados aos níveis de HDL-C, tem-se o *FTO*, um dos mais estudados devido a sua associação com a obesidade. Um SNP neste gene, o *rs9939609*, foi relacionado com os cofatores da SM, entre eles, o HDL-C. O alelo associado com o risco para obesidade (A) foi mais prevalente em homens que em mulheres e o genótipo AA tinha, significativamente, maior IMC, CC, CA, ácido úrico (AU) e menores concentrações de HDL-C e ferro sérico, e menor gasto energético que o genótipo T/T (EGORENKOVA et al., 2015). Em outro artigo, avaliou-se uma variante rara no gene do receptor (SR)-B1 (*SCARB1*), quando o indivíduo era homocigoto para uma substituição de uma leucina por uma prolina na posição 376 (*P376L*), ocorria uma grande elevação do HDL-C e, paradoxalmente, um aumento da aterosclerose (ZANONI et al., 2016). Ao contrário destes resultados, pacientes que carregam a variante *E40K*, uma mutação que inativa a angiopoetina 4 (*ANGPTL4*), responsável por inibir a LPL, possuíam menores níveis de TGs e maiores níveis de HDL-C do que os não portadores desta variante, diminuindo o risco de doença isquêmica cardíaca (DEWEY et al., 2016). Outro gene atualmente relacionado ao HDL-C é o *CETP*. Num estudo de resequenciamento realizado em 95 Americanos Caucasianos e 95 Africanos, 279 variantes foram identificadas, sendo que 25 eram novas. Destas, duas tinham associações independentes com os níveis de HDL-C em Africanos, o *rs1968905* e o *rs289740*, explicando, segundo os autores, os níveis mais elevados de HDL-C comumente observada neste grupo étnico (PIRIM et al., 2016).

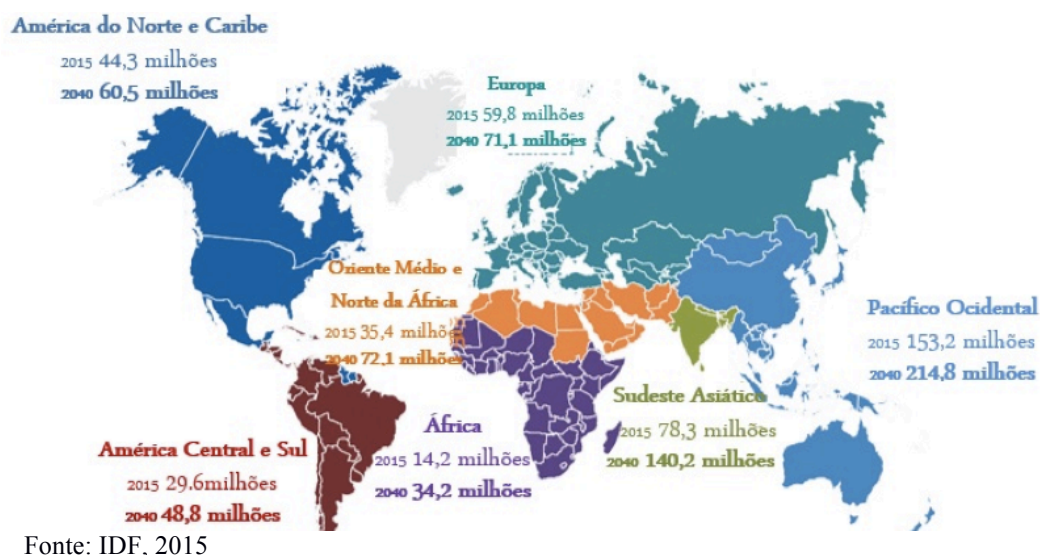
Por fim, estudos de associação (GWASs) identificaram mais de 150 loci relacionados com lipídios sanguíneos e níveis de colesterol. No entanto, os mecanismos funcionais e moleculares envolvidos ainda não estão bem compreendidos. Entre estes loci, a expressão do gene *GALNT2*. Este gene pode influenciar os níveis de TGs e pode estar envolvido com o DM2, bem como, com vários tipos de cancer (Gene ID: 2590, updated on 4-Setembro-2016). Também foi associada com níveis de HDL-C em tecido adiposo subcutâneo humano. Os pesquisadores

demonstraram que os alelos associados com o aumento da HDL-C estão relacionados com um modesto aumento na expressão da *GALNT2*, com destaque para os SNPs *rs4846913* e *rs2281721* (ROMAN et al, 2015).

2.1.3.4 Diabetes/Hiperglicemia

Diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica não transmissível que acomete atualmente 415 milhões de pessoas no mundo com idade entre 20-79 anos, incluindo neste número, 193 milhões sem diagnóstico. Acredita-se que em 2040 serão 642 milhões de pessoas com a doença (Figura 5). Atualmente 1 em cada 11 adultos tem DM e espera-se que em 2040, 1 em cada 10 adultos terá DM. Em torno de 75% destes acometidos vivem em países em desenvolvimento e, em sua maioria, encontra-se em grupos etários mais jovens. No Brasil não é diferente, em 2015 estimou-se 14,3 milhões de pessoas diabéticas entre 20-79 anos, quarto lugar no mundo, e deverá alcançar 23,3 milhões em 2040 (IDF, 2015).

Figura 5 – Número estimado de pessoas com Diabetes em todo o mundo e por região em 2015 e 2040 (20 – 70 anos)



Um Estudo Multicêntrico Brasileiro sobre a Prevalência do Diabetes, publicado em 1992, mostrou que houve um aumento da prevalência do DM2 de 2,7% na faixa etária de 30 a 59 anos para 17,9% na faixa etária de 60-69 anos. Um aumento de 6,4 vezes (MALERBI e FRANCO, 1992). A pesquisa Nacional de Saúde, PNS/2013, estimou que 6,2% da população brasileira, a partir de 18 anos de idade, referiam diagnóstico médico de DM. Destes, 7% eram

mulheres e 5,4% eram homens, 0,6% entre 18 e 29 anos e 19,9% entre 65 e 74 anos e não havia diferença estatística entre as etnias (IBGE, 2014). Para explicar estes achados, as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, DSBD/2015-2016, apontam que este aumento da epidemia global de DM está relacionado ao envelhecimento populacional, a maior urbanização, ao aumento da prevalência da obesidade e sedentarismo, além da maior sobrevida hoje dos pacientes com DM. Autores que estudaram a população nipo-brasileira acrescentaram a estes fatores, o padrão alimentar, interagindo com provável susceptibilidade genética ao DM (GIMENO et al., 2000).

Antigamente o DM era classificado de acordo com seu tratamento, como DM insulino dependente e DM não insulino dependente. Atualmente sua classificação se baseia na etiologia e foi ampliada nas últimas diretrizes, DSBD, 2015-2016, como mostra o esquema abaixo:

a) DM1 (*diabetes mellitus* tipo 1):

- DM1A: Autoimune

- DM1B: Idiopática

b) DM2 (*diabetes mellitus* tipo 2):

- Outros tipos específicos

- DM gestacional

A DM1A é de baixa prevalência, 5 a 10% dos casos de DM, e é resultado da destruição imunomediada de células beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria dos casos é de origem poligênica, sendo os genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, os principais envolvidos (ERLICH et al., 2008). Também os fatores ambientais podem desencadear esta autoimunidade em indivíduos susceptíveis. Entre eles estão as infecções virais e os fatores nutricionais, tais como, a falta de vitamina D e a ingestão precoce de leite bovino (DSBD, 2015-2016). Já na DM1B, a etiologia é desconhecida, com baixa prevalência e não há marcadores de autoimunidade contra as células beta, nem tão pouco, está associada ao sistema HLA (DSBD, 2015-2016). O DM1 ocorre de maneira abrupta com sintomas contundentes que indicam a enfermidade (ALBERTI e ZIMMET, 1999; ADA, 2014).

O DM2 acomete 90 a 95% dos casos e é mais prevalente em pacientes portadores de SM (IDF, 2006) e acima de 40 anos (DSBD, 2015-2016). A maioria dos pacientes com este tipo de DM apresenta sobrepeso ou obesidade e tem como fase pré-clínica a RI e o defeito na função das células beta do pâncreas, de acordo com as novas Diretrizes Brasileiras de Diabetes (2015-2016). O DM2, caracteriza-se, portanto, por defeito na ação e secreção da insulina e na regulação hepática de glicose, que passa a realizar mais gliconeogênese que glicogenólise

(ALBERTI e ZIMMET, 1999; ADA, 2014; IDF, 2015). Sua etiologia envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. As variantes genéticas serão abordadas mais adiante e entre os fatores ambientais, há destaque para o sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento (IDF, 2015; DSBD, 2015-2016).

No DM2 gestacional ocorre uma intolerância à glicose, variável, com início ou diagnóstico durante a gestação e na maioria das vezes, reversível após o parto. Acomete 7% das gestações no Brasil e associa-se tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função das células beta (DSBD, 2015-2016).

Em outros tipos específicos de DM2, encontram-se formas menos comuns de DM, cujas alterações ou etiologias podem ser diagnosticadas que são: defeitos genéticos na função das células beta (MODY 1-6 e etc.); defeitos genéticos na ação da insulina (RI tipo A; Leprechaunismo e etc.); doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, fibrose cística e etc.); endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing e etc.); induzido por medicamentos ou agentes químicos (ácido nicotínico, glicocorticoides, algumas toxinas e etc.); infecções (rubéola congênita, citomegalovírus e etc.); formas incomuns de DM autoimune (síndrome de Stiff-Man e etc.) e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (síndrome de Down; síndrome de Prades-Willi e etc.) (DSBD, 2015-2016).

A evolução para o DM2 passa por vários estágios, o chamado “pré-diabetes” ou alterações que elevem o risco para o desenvolvimento de DM2, que são: glicemia alterada de jejum e a tolerância à glicose diminuída. A IDF, 2015, considera inclusive que haja 318 milhões de adultos com intolerância à glicose, colocando-os em alto risco de desenvolver a doença. Destes, 11 milhões encontram-se no Brasil, destacando-o como o sexto país no mundo com altas taxas de glicemia alterada. Esta glicemia alterada caracteriza-se pela concentração de glicose sanguínea de jejum inferior ao critério diagnóstico para DM, porém mais elevada que o valor de referência normal. Já a tolerância à glicose diminuída é uma desregulação de glicose pós sobrecarga e seu diagnóstico é feito através de um teste chamado Teste de Tolerância à Glicose. Estes estágios são decorrentes da resistência à ação da insulina e da disfunção da célula beta (ALBERTI e ZIMMET, 1999; ADA, 2014).

Além de todos os problemas de saúde que podem decorrer do DM, como retinopatia diabética, pé diabético, DCVs, entre outros, (IZADI, et al. 2014) tem-se os gastos individuais, os de suas famílias e dos sistemas de saúde, estimado em 2-3 vezes mais quando se compara a alguém sem DM (WHO, 2002; BAHIA et al., 2011; ADA, 2013). Estima-se que o Brasil gastou 29 bilhões de dólares em 2015, muito mais que a França, que foi de 17 bilhões e que o Canadá, 14 bilhões e presume-se que este valor gasto no Brasil atingirá 48 bilhões em 2040 (BARCELÓ

et al., 2003; IDF, 2015). Acredita-se que este cálculo seja subestimado porque muitos internamentos decorrem por complicações do DM e poucas vezes são declarados nos prontuários. Sem contar com os custos intangíveis, tais como, dor, ansiedade, perda de qualidade e etc. que é difícil mensurar (DSBD, 2015-2016).

Além de não ser uma doença única, a DM também é um dos cofatores para diagnóstico da SM (IDF, 2006; LIN, 2016). Inclusive, encontramos uma prevalência de hiperglicemia ou DM de 79,4% em pacientes com SM provenientes de Salvador, perdendo apenas para a HAS cuja prevalência foi de 94,5% (DOS-SANTOS et al., 2015). Em outra pesquisa com uma população Paquistanesa também foi encontrado resultados alarmantes: em 300 pacientes com DM2, 83% também possuíam SM e 57% eram de mulheres (KIANI et al; 2016). Dados de uma pesquisa feita na cidade de Guayaquil no Equador, com a população urbana, mostram uma prevalência de 45,9% de pré-diabetes, significativamente maior em mulheres, mas apenas 19,5% portava ambas as alterações, DM e SM (DUARTE et al., 2016). Outro autor comparou pacientes com RI-DM2 com pacientes sem RI, mas com DM2 e encontrou que neste primeiro grupo havia maior prevalência de SM e obesidade que no grupo sem RI-DM2 e concluíram que o IMC $>25\text{kg/m}^2$ foi o fator chave para o desenvolvimento de RI-DM2 (LIN, 2016). Autores japoneses foram ainda mais longe em afirmar que uma perda de peso de cerca de 3% em pacientes com SM melhorava não só a dislipidemia e HAS, como também, a sensibilidade à insulina, e conseqüentemente, o metabolismo da glicose (NAGAMINE et al., 2015).

A crescente prevalência de DM e SM, fazem deles os principais responsáveis pela maior prevalência de doenças vasculares a cada ano (IDF, 2006; VEISSI et al., 2016; LIN, 2016; INGARAMO, 2016; VAN HERPT et al., 2016). Estas doenças são divididas em microvasculares e macrovasculares. Nas microvasculares, que afetam os capilares, encontram-se as nefropatias (TANG, CHAN, LAI, 2016), as neuropatias (VOLMER-THOLE; LOBMANN, 2016) e as retinopatias (PINAZO-DURÁN, et al., 2016). Já nas macrovasculares, que afetam os grandes vasos, destaca-se a aterosclerose (MARTÍNEZ-LARRAD et al., 2016), sendo que esta afeta principalmente artérias de membros inferiores, cérebro e as coronárias (FRAYN, 2013). Em artigo publicado em 2013, pesquisadores concluíram que o controle da glicemia no DM2 previne infecções, principalmente por citomegalovírus na parede coronariana, prevenindo contra a formação e progressão da aterosclerose (IZADI et al., 2014), bem como, contra a progressão de calcificações das placas ateroscleróticas (WONG et al. 2012).

Os mecanismos para estas alterações no DM estão ligados a alguns processos relacionados à hiperglicemia. Entre estes processos há um destaque para a glicação não

enzimática, formando os AGES (*advanced glycation end-products*) que podem levar a mudanças irreversíveis na estrutura do colágeno. Outro exemplo de glicação é da hemoglobina, HbA1c, considerada um dos parâmetros de avaliação e controle do DM (IDF, 2015; DSBD 2015-2016). Além da glicação, pode ocorrer na hiperglicemia, a formação de sorbitol, pela via de polióis, da hexosamina e do diacilglicerol (MOLNÁR et al., 2015). O sorbitol é um álcool polihídrico que se acumula na lente ocular, levando à catarata (GREWAL et al., 2015); a hexosamina é formada através da doação do grupo amina da glutamina para a glicose e está envolvida na RI e alterações da expressão gênica. Já o diacilglicerol é proveniente da acetil Co-A e do glicerol-3-fosfato e atua ativando a proteína kinase C (PKC). Esta proteína também atua na alteração da expressão gênica, levando à diminuição da sintase endotelial de óxido nítrico (ONSe). Como resultado, ocorre maior expressão de moléculas de adesão que possibilitam a entrada de leucócitos no espaço sub-endotelial (GREWAL et al., 2015; MOLNÁR et al., 2015). A glicose pode se ligar ainda às apoproteínas, bloqueando a ligação aos seus receptores, impedindo, assim, a realização de suas funções (FRAYN, 2013). Todos estes mecanismos, em conjunto, expõem as células ao aumento do estresse oxidativo, complicando ainda mais o quadro do DM (FRAYN, 2013; LOTFY et al., 2015; MOLNÁR et al., 2015).

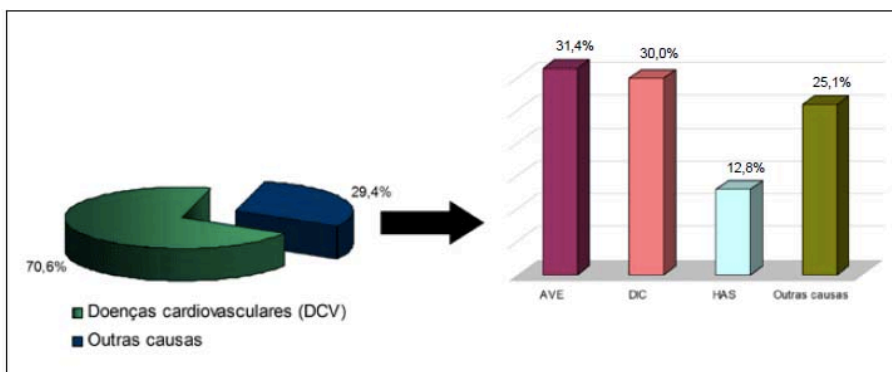
Existem mais de 3500 genes associados ao DM. Entre os destaques, encontra-se o TCF7L2 como o de maior número de artigos e metaanálises publicados. Além do TCF7L2, mais 12 genes se destacaram, escolhidos entre os que possuíam mais de 100 publicações e que mais apareceram nos estudos de associação à nível genômico (GWAS), a saber: *PPARG*, *CDKALI*, *ADIPOQ*, *KCNJ11*, *ACE*, *SLC30A8*, *FTO*, *HHEX*, *CDKN2B*, *IGF2BP2*, *CDKN2A* e *APOE* (KONG et al., 2015). Entre estes, alguns foram estudados no Brasil: O *PPARG* (peroxisome proliferator activated receptor-gamma), SNP *rs1801282*, por exemplo, não teve correlação com a SM em pacientes brasileiros, numa pesquisa feita em Brasília (ROCHA et al., 2015), mas houve correlação com alto risco de alteração da insulina e do HOMA-IR em adolescentes com sobrepeso (QUEIROZ et al., 2015). Para outros autores brasileiros, os polimorfismos neste gene teriam associação com obesidade e SM de forma gênero-específica com efeito maior em homens, o que poderia gerar resultados discrepantes entre estudos com diferentes proporções de homens e mulheres (MATTEVI, XEMBRZUSKI, HUTZ, 2007). Outros autores também encontraram que variantes no gene *ADIPOQ* (adiponectina) contribuíam para o risco cardiometabólico em indivíduos brasileiros obesos (OLIVEIRA et al., 2015), efeito este também observado, para uma mutação no éxon 2 do *ADIPOQ* que modula os níveis de adiponectina e contribuiu para o risco de DM em japoneses brasileiros (VENDRAMINI et al., 2009).

2.1.3.5 Hipertensão Arterial Sistêmica/Pressão Arterial Sistêmica Elevada

A HAS é uma condição clínica multifatorial, caracterizada por níveis elevados e mantidos de pressão arterial sistêmica (PAS) que aumenta o risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (VI-DSBH, 2010). Informações da *World Health Organization/WHO* (Organização Mundial de Saúde/OMS) indicam que havia cerca de 600 milhões de hipertensos no mundo em 1980 e este número foi para 1 bilhão em 2008. São 17 milhões de mortes/ano por DCVs e destes, 9.4 milhões são por causa da HAS, por isso que se tornou o maior problema de saúde pública e a doença não comunicável que mais cresce no mundo (WHO/OMS, 2013; ECELBARGER, 2016). Uma revisão sistematizada quantitativa de 2003 à 2008, com 44 estudos de 35 países, mostrou que havia uma prevalência global de 37,8% em homens e 32,1% em mulheres (PEREIRA et al., 2009).

Apesar da HAS ser considerada um dos principais fatores de risco modificáveis, ela tem uma alta a prevalência no Brasil. A mortalidade por HAS é uma das grandes causas de morte por DCV no país (Figura 6), principalmente na região nordeste (Figura 7) e aumenta progressivamente com a elevação da PAS, a partir de 115/75 mmHg, linearmente e independentemente dos outros fatores de risco cardiovasculares (VI-DSBH, 2010). Os inquéritos populacionais brasileiros apontam uma prevalência de HAS de 30% na população geral, de 50% na idade entre 60 e 69 anos e 75% nos acima de 70 anos. A prevalência é maior em homens que em mulheres adultos e em negros que em brancos (JOHN, et al, 2010). Entre jovens e adolescentes não é diferente, acredita-se que haja 70 milhões de crianças e adolescentes hipertensos no país (SBH, 2010; WHO, 2013).

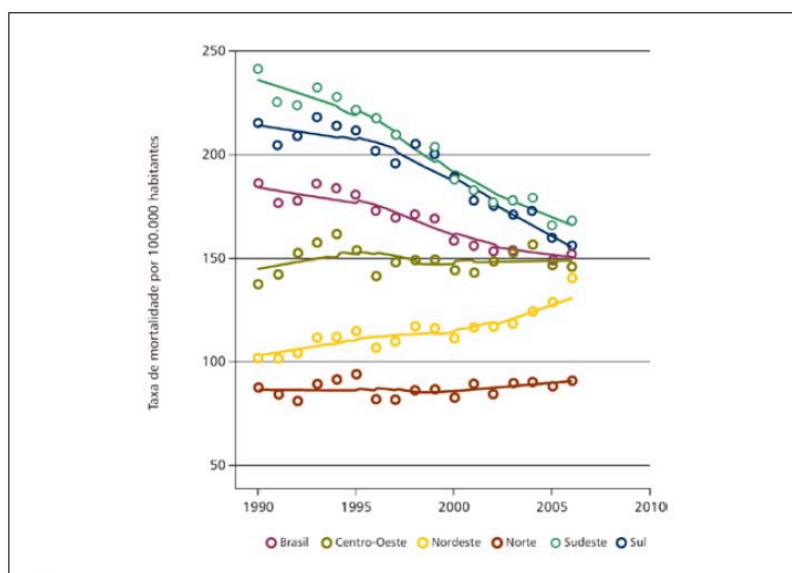
Figura 6: Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil em 2007.



AVE: Acidente Vascular Encefálico; DIC: Doença Isquêmica do Coração; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica (VI-DSBH, 2010).

Apesar desta alta prevalência e risco de morte, muitas pessoas não sabem que são portadoras de HAS. Num estudo de coorte realizado na Suíça com 3962 participantes adultos, pesquisadores encontraram uma prevalência de 34.9% de hipertensos, sendo que 49.1% desconheciam esta condição; 30% tinham diagnóstico médico de HAS e embora, 82.1% usasse drogas para seu tratamento, somente 40.8% possuíam pressão controlada (WALTHER et al., 2016). Da mesma maneira, em outro estudo, agora com adolescentes, estudiosos concluíram que 75% dos adolescentes no mundo seguem sem diagnóstico (EWALD e HALDEMAN, 2016), ou seja, os números divulgados podem não refletir a prevalência real de HAS no Brasil e no mundo.

Figura 7: Taxas ajustadas de mortalidade do aparelho circulatório nas regiões brasileiras de 1990 a 2006



Fonte: VI-DSBH, 2010.

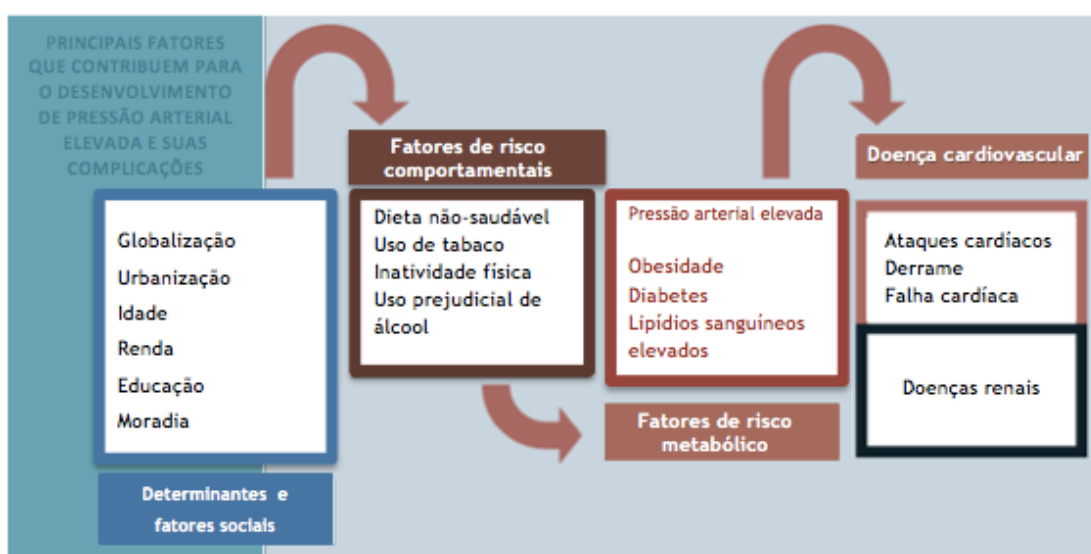
Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de HAS, (Figura 8) destacam-se: idade, com maior prevalência no idoso (PEREIRA et al., 2009); gênero, maior em homens (VI-DSBH, 2010; LOBOZ-RUDNICKA et al., 2016); etnia, maior em afrodescendentes (JOHN, et al, 2010; LAI, WARD, BOLIN, 2015); sobrepeso/obesidade e/ou elevação de CC (IDF, 2006; LOBOZ-RUDNICKA et al., 2016; MANDVIWALA, KHALID, DESWAL, 2016); ingestão de sal; ingestão de álcool; sedentarismo (WHO, 2013; JORDAN, BIRKENFELD, 2016); fatores socioeconômicos (EWALD E HALDEMAN, 2016) e genética (RITTER et al., 2015). Nota-se, porém, que no caso do risco cardiovascular, frequentemente, os fatores de risco se apresentam de forma agregada (Figura 8) (EWALD E HALDEMAN, 2016).

Os valores de PAS que definem a HAS consideram valores de PA sistólica ≥ 140 mmHg e ou PA diastólica ≥ 90 mmHg em medidas de consultório. O diagnóstico, no entanto, precisa ser validado por medidas repetidas, em condições ideais, em pelo menos, três ocasiões (FIGUEIREDO et al., 2009).

A HAS é dos cofatores mais prevalentes na SM. Em pacientes de Salvador, a HAS estava presente em 94,5% (SANTOS et al., 2015) fato também confirmado em outras populações, onde a prevalência de HAS foi acima de 90% em pacientes com SM (GORSANE et al., 2015; CHUANG et al., 2016; MANMEE, AINWAN, JANPOL, 2016;). Por outro lado, a SM foi diagnosticada em 30% dos indivíduos com HAS, sendo considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares, mortalidade geral e cardiovascular (REDON et al, 2008).

Em artigo publicado recentemente, foram investigados 203 pacientes de uma unidade de prevenção cardiovascular e destes, 47,8% tinham SM. Também verificaram que estes pacientes com SM tinham maior propensão a desenvolverem doenças cardíacas e hipertrofia ventricular esquerda mais severa do que os que não tinham a síndrome (ALAKKAS et al., 2016). Em outro estudo caso-controle, com 1733 pacientes chineses hipertensos com SM e 2373 controles hipertensos, todavia sem SM, os autores detectaram que a hipertrofia ventricular esquerda foi associada com o aumento do número de cofatores da SM. Estas alterações foram mais prevalentes nas mulheres hipertensas e com SM (WANG et al., 2015).

Figura 8: Fatores que contribuem para elevar a pressão arterial.



Fonte: WHO, 2013.

Quando a HAS e SM aliam-se à outras doenças, foi observado que o risco cardíaco piora ainda mais. Numa metanálise recente, observou-se um percentual de 46,5% de hipertensos nos pacientes com SM e entre estes, os que consumiam bebidas alcoólicas em grande quantidade apresentavam maior risco para as DCVs (VANCAMPFORT et al., 2016). Do mesmo modo, quando a SM se associava à microalbuminúria, esta situação não foi só preditora de risco renal, mas também de risco para DCV, estas associações forma mais intensas no sexo masculino e em idosos (LEE e al., 2016).

A despeito da alta prevalência, a etiopatogenia da hipertensão ainda não foi totalmente esclarecida. Apenas em 10% dos pacientes é possível identificar claramente a sua causa, como, por exemplo, uma produção anômala de aldosterona (hiperaldosteronismo primário) ou um estreitamento arterial renal (hipertensão renovascular). Estes casos são classificados como HAS secundária (MARWICK & VENN, 2015); nos outros 90% da população, desconhece-se as causas e a HAS é dita primária ou essencial. Neste caso, considera-se que a HAS essencial seja o resultado de múltiplos agentes causais ou fatores etiológicos (WHO/OMS, 2013). Por isso, são extremamente complexos os mecanismos que regulam a pressão arterial e que deixam de funcionar adequadamente no indivíduo hipertenso. Sejam quais forem esses mecanismos, no entanto, seus efeitos sobre a pressão arterial envolvem necessariamente uma alteração do débito cardíaco, da resistência periférica ou de ambos (LOBOZ-RUDNICKA, et al 2016).

Numa pesquisa ao site *Hugenavigator* (acesso em 18/07/2016), encontrou-se 2049 genes relacionados com a hipertensão. Destes, 10 genes possuíam mais de 100 artigos publicados, incluindo metaanálises e estudos GWAS, a saber: *ACE*, *AGT*, *NOS3*, *AGTR1*, *MTHFR*, *APOE*, *CYP11B2*, *GNB3*, *ADRB2*, *ADD1*. SNPs no gene *ACE*, por exemplo, (*Angiotensin 1-converting enzyme*) e *ADD1* (*Alpha-adducin 1*) tiveram relação significativa com a redução da PAS em pacientes que foram tratados com hidroclorotiazida (CHOI et al., 2013). Em outro estudo, os autores avaliaram 5 SNPs no gene *AGT* (*angiotensinogen*) e sua relação com a HAS e encontraram que o SNP *rs2493134* contribuiu para o aumento da PAS, mas que esta associação estava intimamente relacionada com a étnia (GUNDA, NAGALINGAM e TIRUNILAI, 2016). Em outra pesquisa, foram avaliados SNPs nos genes *NOS3* (nitric oxide synthase 3) e *ADRB2* (β -2 adrenergic receptor) em 546 indivíduos com HAS e 884 controles. Estes SNPs foram associados a diminuição da expressão do óxido nítrico e o receptor β adrenérgico nos pacientes hipertensos (KUMAR et al., 2015). Outras associações significantes também foram vistas com SNPs nos genes *MTHFR* (*enzyme methylenetetrahydrofolate reductase*) (MCAULEY et al., 2016) e *APOE* (*apolipoprotein E*) (HESTAD et al., 2016). Porém em metaanálises com o *GNB3* (*G-protein β 3 subunit gene*)

(GUO et al., 2013) e o *CYP11B2* (*aldosterone syntase*) (CHEN et al., 2015) não foram observadas associações significantes com a susceptibilidade para a HAS. No entanto, em outro estudo com o gene *CYP11B2*, realizado com uma população chinesa, o SNP -344C>T mostrou correlação significativa com a HAS (LI e LIU, 2014).

A susceptibilidade genética representa uma forte contribuição não só para o desenvolvimento da HAS, mas também para o desenvolvimento da SM. Um dos gatilhos pode ser a má alimentação, como tem sido apontado pelos estudos de genômica nutricional. Nutrientes que modulam a expressão gênica podem fornecer um grande potencial na estimulação de doenças crônicas em indivíduos com predisposição genética (ELWOOD et al., 2007; CAMP et al., 2014). Entre estes nutrientes, a lactose tem despertado a atenção de alguns autores, pois o seu consumo por pacientes geneticamente intolerantes à lactose, pode ser o gatilho para o desenvolvimento de doenças crônicas como a SM (ALMON et al., 2011; CORELLA et al., 2011; FRIEDRICH et al., 2014). A explicação talvez seja pelo aumento de fatores inflamatórios intestinais que levariam ao aumento dos fatores inflamatórios sistemicamente, mobilizando ácidos graxos livres e causando a SM. Alguns autores, inclusive, relatam que crianças que tiveram má nutrição intrauterina e/ou não foram amamentadas exclusivamente ao seio teriam maior predisposição à Síndrome Metabólica na idade adulta. Este fenômeno é chamado programação ou “*imprinting*” metabólico para a obesidade e pode ser gerado por vários motivos, inclusive, pela substituição do leite materno pelo leite artificial (GODFREY; COSTELLO; LILLY, 2016). Em um artigo publicado recentemente por um grupo de pesquisa no Sul do país (Porto Alegre/RS), os autores encontraram associação entre SM e intolerância à lactose em eurodescendentes. Concluíram que o genótipo de persistência da lactase (LP), ou seja, de tolerância à lactose, foi fator protetor para a SM (OR=0,47; p=0,023) (FRIEDRICH et al., 2013).

2.2 Intolerância à Lactose (IL)

A intolerância ao leite é uma das condições que mais acomete a população mundial e também no Brasil e varia de acordo com as características étnicas nos diferentes países (MATTAR et al., 2010). Uma das principais causas desta condição é a hipolactasia primária do tipo adulto (HPTA). É determinada geneticamente, com padrão de herança autossômico recessivo, e se caracteriza pela redução programada da expressão da lactase (LPH), a partir dos primeiros anos de vida. Não é transitória e nem reversível e recebeu este nome para

contrastar com a ausência de LPH ao nascer, chamada de alactasia hereditária (MONTGOMERY et al, 2007; MATAR et al, 2010).

A LPH é um enzima presente na extremidade das vilosidades da mucosa do intestino delgado e em maior quantidade no jejuno (40% mais que no duodeno) e sua ação hidrolítica sobre a lactose gera dois monossacarídeos, a glicose e a galactose (MATTAR et al, 2010). Esta enzima é uma glicoproteína transmembrânica de 160 KDa com porção C-terminal localizada no meio intracelular e a N-terminal na superfície luminal da bicamada lipídica dos enterócitos absorptivos. É constituída de 1927 resíduos de aminoácidos com atividade multifuncional, hidrolisando, além da lactose, a lactosilceramida, a celobiose, a celotriose e a florizina (MANTEI et al., 1988; MONTGOMERY et al., 2007). Encontra-se presente no feto desde a gestação e sua atividade aumenta até o termo. Porém a partir dos 2 anos de idade ocorre uma progressiva redução da sua atividade que continua na infância e adolescência, chegando a atingir 5 a 10% dos níveis encontrados no nascimento. Esta situação é denominada estado de hipolactasia ou não persistência da LPH, que vai gerar a HPTA (WORTMANN et al., 2013).

Normalmente há uma confusão entre os termos intolerância à lactose, hipolactasia e má absorção de lactose, pois são usados como sinônimos. Segundo Wortmann e colaboradores, 2013, a IL é caracterizada pela presença de sintomas digestivos, decorrentes da ingestão de leite de vaca e/ou derivados. A hipolactasia refere-se à diminuição da atividade da LPH, numa condição primária ou secundária. Como primária, encontram-se a HPTA e a congênita. Na HPTA a enzima LPH está normal, mas diminui a expressão ao longo da vida, como explicado em parágrafo anterior; já na congênita, esta enzima está ausente ou é truncada (ROBAYO-TORRES e NICHOLS, 2007). Na hipolactasia secundária ocorre alterações da mucosa intestinal delgada levando a perda da LPH, tais como, gastroenterite aguda, giardíase, doença celíaca, doenças inflamatórias intestinais, etc. Quanto à má absorção de lactose, esta consiste na dificuldade de digerir e/ou absorver a lactose, independentemente da causa determinante. Porém outros autores, bem como nesta tese, estes e outros termos foram utilizados como sinônimos (tabela 1).

Tabela 1: Termos utilizados para fenótipos relacionados à atividade da lactase

Lactase Ausente	Lactase Presente
Baixa atividade de lactase	Atividade normal da Lactase
Lactase não-persistente	Lactase persistente
Hipolactasia	-----
Hipolactasia do tipo adulto (HPTA)	-----
Restrição de Lactase	-----
Alactasia	-----
Má absorção de lactose	-----
Má digestão de lactose	-----
Baixa capacidade de digestão de lactose	Alta capacidade de digestão de lactose
Intolerância à lactose (IL)	
Intolerância ao leite	

Adaptado de: Enattah, 2005

Quando não ocorre a hidrólise da lactose, esta passa para o cólon intacta e sofre fermentação por bactérias intestinais, transformando-se em ácidos graxos de cadeia curta e gases, como o metano, que podem ser eliminados como flatos ou pela expiração (KRAWCZYK et al., 2008; MATTAR et al., 2010). Como consequência, ocorre aumento da pressão intracolônica e do trânsito intestinal, gerando dor abdominal, flatulência, diarreia, borborigmos. Em alguns casos, os indivíduos podem cursar com obstipação, provavelmente por causa do metano produzido (KRAWCZYK et al., 2008). Devido a estas consequências que geram alteração de pH intestinal e alteração da hidrólise da lactose, foram desenvolvidos métodos de diagnósticos para IL, como o teste do hidrogênio expirado e da curva glicêmica para lactose (MATTAR et al., 2010).

2.2.1 Métodos Diagnósticos da IL

O diagnóstico do fenótipo de intolerância à lactose é feito de forma direta ou indireta (quadro 4). A direta é por biópsia do intestino, método invasivo, no qual empregam-se biópsias jejunais (menos utilizados hoje em dia) ou da segunda porção do duodeno, através de endoscopia digestiva alta (KOUKKANEN et al., 2006). Como a LPH não se distribui de maneira homogênea no intestino, este método é criticado e não muito aceito na prática clínica (HOVDE e FARUP, 2009).

A forma indireta pode ser pelo teste de hidrogênio expirado (HE), considerado padrão ouro, bastante utilizado internacionalmente (KRAWCZYK et al., 2008) ou pela curva glicêmica, que é muito utilizado no Brasil e mais solicitado pelos profissionais de saúde (RIDEFELT e HAKANSSON, 2005). O HE tem uso mais restrito em pesquisas no Brasil, pois requer aparelho de cromatografia gasosa, com preparo rigoroso e um tempo prolongado

para sua realização, de 2 a 6 horas. Além disso, muitos pacientes cursam com sinais e sintomas desconcertantes, mas que também, ajudam no diagnóstico (SIMREN; SOTZER, 2006). O diagnóstico de IL é dado quando o HE está acima de 20 partes por milhão em relação ao valor basal. A sensibilidade do teste é de 80 a 92,3% e a especificidade atinge 100% com dose de 25g de lactose (MATTAR et al, 2010).

Quadro 4: Métodos mais utilizados para investigação do diagnóstico da IL

MÉTODO DIAGNÓSTICO		PRINCÍPIOS/PROCEDIMENTOS	SIGNIFICADO DO RESULTADO	OBSERVAÇÕES
Teste da atividade da lactase intestinal		Método direto. Avalia a atividade da lactase na mucosa intestinal	Hipolactasia	Não é prático clinicamente e lactase não tem distribuição homogênea na mucosa
Teste HE	Método Indireto	[H ₂] no ar expirado em jejum e medidas seriadas após ingestão de lactose	Má absorção de lactose	Não permite distinguir IL decorrente de HPTA de IL secundária
TTL	Método Indireto	Glicemia de jejum e dosagens 30 e 60 após ingestão de lactose	Má absorção de lactose	Não permite distinguir IL decorrente de HPTA de IL secundária
Teste genético (SNPs)		Genotipagem dos SNPs da região promotora do gene <i>LCT</i>	HPTA	Apenas genótipo ≠ da presença de sintomas da IL

Adaptado de WORTMANN et al., 2013. HE: hidrogênio expirado; TTL: Teste de Tolerância à Lactose; [H₂]: concentração de hidrogênio; LCT: gene da lactase; HPTA: Hipolactasia do tipo adulto; IL: intolerância à lactose; SNP: polimorfismo de nucleotídeo único.

Já a curva glicêmica, também chamada de teste de tolerância à lactose (TTL), é um método simples e amplamente utilizado no meio clínico. Semelhante ao teste HE, também demanda tempo de preparo, pode causar sintomas desagradáveis após o uso de lactose, além do inconveniente de várias punções venosas para avaliar a curva glicêmica (MATTAR et al., 2010). Tem menos sensibilidade e especificidade (LEVITT; WILT; SHAUKAT, 2013), mas seu custo é bem mais acessível à população, pois tem cobertura do Sistema Único de Saúde. O diagnóstico de IL ocorre quando o pico de glicemia após ingestão de lactose não excede em 20 a 25 mg/dL da glicemia de jejum (MATTAR et al., 2010). Hoje em dia, autores tem recomendado o uso de 25g para ambos os testes indiretos, ao invés de 50g, no intuito de desencadear menos desconforto com o uso da LPH (MATTAR; MAZZO; CARILHO, 2012).

Além destes métodos, existem outros pouco utilizados na prática clínica, como o teste de tolerância à lactose com etanol e os de medicina nuclear que empregam o carbono marcado (testes respiratórios com C¹³ ou C¹⁴) (MATTAR; MAZZO; CARILHO, 2012; ARAGÓN et al., 2013). Outro apresentado recentemente por um grupo de pesquisadores

espanhóis é o teste da galactosylxylose ou gaxilose que é um análogo sintético da lactose. A gaxilose é clivada pela LPH, derivando a galactose e a D-xylose. Esta última segue para o sangue ou urina e por isso, poderá ser dosada por métodos calorimétricos. Os autores da pesquisa avaliaram 200 pacientes e compararam este teste com o teste da medida da lactase intestinal, com o teste do HE, com o TTL e com o teste genético, utilizando o SNP *C/T - 13910*. Os resultados mostraram que tanto a gaxilose sanguínea quanto a urinária apresentaram excelentes resultados de sensibilidade e especificidade, ambos acima de 90% (ARAGÓN et al., 2013).

Quanto aos testes genéticos, analisa-se SNPs associados ao fenótipo IL, utilizando técnicas de biologia molecular (FRIEDRICH et al., 2013). Krawczyk et al., 2008, compararam o teste de HE com o diagnóstico genético utilizando o SNP *-13910 C>T*. Chegaram à conclusão que 100% dos pacientes caucasianos que possuíam intolerância à lactose pelo método HE eram genótipo *C/C* (genótipo de não persistência da LPH). Pohl e colaboradores, 2010, também estudaram cerca de 200 pacientes e encontraram sensibilidade e especificidade do teste genético superiores a 95%, reforçando a impressão de que a análise genética poderia substituir o HE e o TTL na investigação do diagnóstico. Os mesmos resultados foram vistos por Kerber e colaboradores, 2007, em australianos, que identificaram que tanto o SNP *-13910C>T* quanto o *-22018G>A*, que estão em desequilíbrio de ligação, tinham concordância de diagnóstico com o teste HE de 97,5%. Estes últimos autores concluíram que é um bom teste de diagnóstico de IL, mesmo quando os pacientes sofrem de síndrome do intestino irritável (BERNARDES-SILVA et al., 2007) e estes SNPs não estão associados com a susceptibilidade a doença de Crohn ou colite ulcerativa (BUNING et al., 2016).

Há, porém, uma grande discussão entre os autores, de um lado os que defendem o teste genético (KERBER et al., 2007; KRAWCZYK et al., 2008; SANTONOCITO et al., 2015; WAUD, MATHEWS e CAMPBELL, 2008; WORTMANN et al., 2013;) e os que discordam, argumentando que o teste genético identifica apenas indivíduos com as alterações genéticas predisponentes à má absorção de lactose, e que isso, na ausência de manifestações clínicas, não permite classificar esses indivíduos como IL (DI-STEFANO et al., 2009).

A expressão clínica da IL é extremamente variável, difere de pessoa para pessoa, fazendo com que alguns tolerem pequenas ou grandes quantidades de lactose. Esta quantidade representa desde dois copos de leite por dia, que equivalem mais ou menos, 11g deste dissacarídeo, ou apenas uma barra de chocolate que possui de 2-3g. Essas diferenças

individuais podem estar relacionadas com a variação na microbiota intestinal (presença ou não de disbiose intestinal) (ARAÚJO et al., 2011), alterações gastrointestinais, quantidade de lactase produzida, bem como, da lactose ingerida (HE et al., 2008). O problema é que em muitos alimentos industrializados e medicamentos, a lactose é acrescentada e não declarada nos rótulos, fenômeno chamado de “lactose oculta”. Estas situações precisam ser levadas em consideração para aconselhamento nutricional destes pacientes e não apenas as fontes dietéticas (WORTMANN et al., 2013), pois esta é uma das alterações mais prevalentes no mundo e está relacionada a algumas doenças (MADRY et al., 2012; VARGAS e THOMPSON, 2012; ALMON et al., 2012; FRIEDRICH et al., 2013)

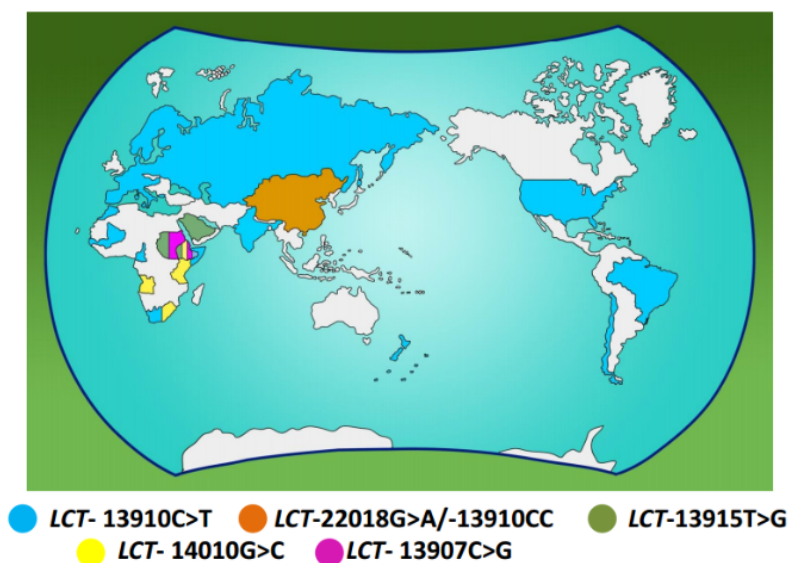
2.2.2 Epidemiologia e História da IL

Estudos epidemiológicos apontam que populações que dependiam mais da agricultura nos primórdios para sobreviver apresentam maior prevalência de IL, como em alguns países africanos, nativos da América, sul da Europa, região mediterrânea, sul da Itália, Grécia e também entre Judeus; e chega a quase 100% em alguns países da Ásia e do Oriente Médio (figura 9). Já nos países em que a pecuária foi marcante com grandes consumidores de laticínios, a frequência de IL é baixa, como os europeus do Norte, em que a prevalência não ultrapassa 5% da população, principalmente, os caucasóides e seus descendentes na América do Norte e Oceania (MATTAR et al., 2010; WORTMANN et al., 2013).

Há duas hipóteses para explicar a alta prevalência de IL no mundo. A primeira seria que alelos de persistência da lactase (LCT) eram raros até o início do consumo de leite não fermentado e laticínios e por seleção natural houve aumento da frequência. A outra hipótese, ao contrário, afirma que já havia a presença dos alelos de persistência da LCT desde o início, o que favoreceu a aquisição do hábito de consumir leites e derivados (BURGER et al., 2007; ITAN et al., 2009; KRUTTLI et al., 2014). Análise de esqueletos da época do Neolítico e Mesolítico, por DNA, mostrou ausência ou frequência muito baixa do alelo de persistência da LCT, corroborando a primeira hipótese (BURGER et al., 2007). Porém para outros autores que avaliaram 794 cromossomos de pessoas de diversos países, realizando um estudo por variação microssatélite intra-alelica, sugeriram que o alelo -13910T (alelo de persistência da lactase) do gene *LCT* estava presente antes do período Neolítico (BEJA-PEREIRA et al., 2003). De qualquer maneira, os autores acreditam que as variantes alélicas de persistência da LCT se originaram de diferentes mutações, que ocorreram de forma

independente, na Europa e na África, em duas populações que sofreram forte pressão por seleção natural devido a dependência do consumo de leite e de seus derivados na idade adulta para sobreviver (WOODING, 2007; ITAN et al., 2009; KRUTTLI et al., 2014). Uma outra hipótese e mais recente é que em regiões onde havia pouca exposição ao sol durante o ano, por exemplo, no Norte da Europa, ocorreu uma seleção natural para persistência da LTH devido ao requerimento de fontes de vitamina D na dieta, e o leite é sabidamente, uma importante fonte desta vitamina (ANDREW, 2010).

Figura 9: Distribuição dos SNPs de persistência do *LCT* no mundo



FONTE: Mattar et al., 2012.

Embora no Brasil haja uma miscigenação com africanos, estudo com DNA mitocondrial (GONÇALVES et al., 2008) mostra que os africanos trazidos para o Brasil vieram de regiões da África onde o alelo *-13910T* no gene *LCT* (alelo para persistência da *LCT*) é prevalente. No entanto, Mattar et al, 2010, encontraram que este alelo estava presente em apenas 20% dos negros no país, sugerindo que houve uma miscigenação com Europeus, ao invés dos Funali africanos (povo com alta prevalência de IL) durante a escravidão.

Ainda sobre o Brasil, num artigo de revisão publicado recentemente, os autores avaliaram a prevalência de IL no país e notaram que as variações também estavam ligadas à etnia (tabela 2) (WORTMANN et al., 2013). Numa pesquisa no sudeste do país com 80 indivíduos saudáveis, detectou-se má absorção da lactose em 71% da amostra, através do TTL. Neste estudo houve diferenças entre os grupos étnicos pois 50% dos indivíduos Caucásios, 85% dos Afro-descendentes e 100% nos Asiáticos tinham IL (SEVÁ-PEREIRA e BEIGUELMAN, 1982). No Rio Grande do Sul, um estudo investigou a

prevalência de IL entre os nordestinos que moravam lá, também através do TTL, e encontraram 75,7% (SPARVOLI, 1989). Este mesmo autor, num estudo posterior, observou que havia diferenças nos resultados quando se relacionava à etnia: 46% e 73%, entre os Caucasoídes e Afro-descendentes, respectivamente, usando também o TTL (SPARVOLI, 1990). Ainda no Rio Grande do Sul, mas agora com sulistas, em escolares entre 8 e 18 anos encontrou-se uma prevalência de IL de 8,4%, mas 5,2% entre os Caucasoídes e 15,5% entre os não Caucasoídes (PRETTO et al., 2002). Já entre crianças indígenas Terenas do Mato Grosso do Sul, a prevalência foi de 89,3% (ALVES, G. M. S.; MORAES, M. B.; FAGUNDES NETO, 2002).

Diferente destas pesquisas citadas (tabela 2), Escoboza e colaboradores, 2004, utilizou o método imuno-histoquímico de biópsias intestinais endoscópicas e encontraram uma prevalência da HPTA de 60,8%, mas ao estratificar pela cor, encontraram 53,2% nos Caucasoídes e 91,3% em não Caucasoídes. No mesmo ano, Pereira-Filho e Furlan, 2004, avaliaram 1088 pessoas no sul do país pelo TTL e encontrou uma prevalência de 44,1%. Em 2009, Mattar e colaboradores, avaliaram entre 567 brasileiros, a frequência do SNP -13910 C>T do gene LTH. Este grupo foi formado de pessoas assintomáticas ou dispépticas e estratificadas em indivíduos brancos, mulatos, negros e descendentes japoneses e encontraram 57%, 57%, 80% e 100%, respectivamente. Em 2010, estes mesmos autores, Mattar e colaboradores, avaliaram 56 brasileiros descendentes de japoneses, adultos, e perceberam que o genótipo -22018 GG no gene LCT (fenótipo de IL) foi melhor preditor desta alteração que o SNP -13910 C>T no mesmo gene.

Mais recentemente, pesquisadores do Sul do país avaliaram a frequência de alguns SNPs no gene *MCM6* (manutenção de microssomo tipo 6), região *upstream* do gene *LTH*, que age como reforçador e que está relacionado à tolerância à lactose em Europeus. O principal objetivo foi identificar estes SNPs e também a distribuição de haplótipos do gene *LTH* em 981 indivíduos de 3 regiões do país: norte, nordeste e sul. Os alelos de tolerância à lactose investigados foram: -13779*C, -13910*T, -13937*A, -14010*C, -14011*T, previamente identificados no Brasil. O alelo mais comum encontrado foi -13910*T, sendo sua prevalência maior entre os Caucasoídes. Quando se analisou pacientes com IL, o genótipo C/C, deste mesmo SNP, teve prevalência de 68,1% entre os Afro-descendentes e 48,6 entre os Caucasoídes (FRIEDRICH et al., 2012).

Tabela 2: Epidemiologia da IL no Brasil.

Autor/ Ano (Referência Bibliográfica)	Método Diagnóstico	Prevalência (%)	Etnia	N	Faixa etária (Anos)	Região do país
Sevá – Pereira / 1982	Teste de tolerância à lactose	45 85 100	Caucasóides Afrodescendentes Asiáticos	80	20-52	Sudeste
Sparvoli / 1989	Teste de tolerância à lactose	75,7	Tri-híbridos (Caucasóides Afrodescendentes Asiáticos)	37	18-59	Nordeste
Sparvoli /1990	Teste de tolerância à lactose	46 73	Caucasóides Afrodescendentes	70	19-59	Sul
Pretto /2002	Teste do hidrogênio expirado	5,2 15,5	Caucasóides Não caucasóides	225	8-18	Sul
Alves/ 2002	Teste do hidrogênio expirado	89,3	Índigenas terenas	251	0-10	Centro-Oeste
Escoboza/ 2004	Imuno-histoquímica de biópsias intestinais (endoscópicas)	53,2 91,3	Caucasóides Não caucasóides	115	5-60	Sudeste
Pereira – Filho/ 2004	Teste de tolerância à lactose	44,1	Não mencionada	1088	0 a > 60 (limite máximo não informado)	Sul
Bernardes-Silva <i>et al</i> /2007	Teste genético (SNP C/T -13910 e SNP G/A - 22018)	37	Caucasóide Mulata Afrodescendente	75 Síndrome do intestino irritável	Adultos	Região não informada
Mattar /2009	Teste genético (SNP C/T -13910)	57 57 80 100	Caucasóide Mulatos Afrodescendentes Orientais	567	Idade média = 42,1 (±16,8) Limites não informados	Sudeste
Mattar <i>et al</i> /2010	Teste genético (SNP G/G -22018)	94,6	Brasileiros (descendentes de japoneses)	56	Adultos	Região não informada
Friedrich <i>et al</i> /2012	Teste genético (SNP C/T -13910)	68,1 48,6	Brasileiros afrodescendentes e de origem europeia	981	Adultos e adolescentes	Sul Nordeste Norte

Adaptado de WORTMANN *et al*, 2013.

2.2.3 Genética da IL

No início das pesquisas, acreditava-se que a ingestão de leite na idade adulta manteria a expressão da LTH em níveis normais. Porém, a partir da década de 70, os estudos mostraram que nem a ingestão prolongada de lactose e nem a sua exclusão da dieta influenciavam na atividade da enzima. Junto com esta ideia, surgiu a hipótese de que a deficiência da LTH seria de origem genética, resultado da homozigose para mutações em um gene autossômico, sendo a persistência da LTH, o fenótipo dominante (MONTGOMERY *et al.*, 1991). Já a não persistência ou hipolactasia ocorre por transmissão autossômica recessiva. Isto significa que indivíduos homo ou heterozigotos para o alelo dominante têm enzima com atividade normal, enquanto os homozigotos para o alelo recessivo não apresentam atividade enzimática normal. A HPTA é o tipo ancestral e a persistência é decorrente de mutação (WORTMANN *et al.*, 2013).

O gene que codifica a lactase, *LCT*, localiza-se no braço longo do cromossomo 2 na posição 21 (2q21). Possui em torno de 49,3Kb de extensão e 17 éxons, traduzido em transcrito (RNAm) de 6Kb. Indivíduos que sofrem de hipolactasia ou são tolerantes à lactose possuem a mesma sequência de códons, exceto por algumas mutações silenciosas, ou seja, em ambas as condições, as enzimas são idênticas (BOLL *et al.*, 1991).

Os fenótipos de IL estão associados a SNPs localizados a uma distância de milhares de pares de bases, antes (*upstream*) do gene *LCT*, especificamente no gene *MCM6*. Neste gene há um destaque para duas variações polimórficas, os SNPs *-13910C>T* e *-22018G>A* (FRIEDRICH et al., 2012). O *-13910C>T* está localizado no íntron 13 do gene *MCM6* a 13.910 pares de bases do códon de iniciação do gene *LCT*. Este SNP demonstrou completa associação com a IL, 100%. Já o SNP *-22018G>A* está localizado no íntron 9 do gene *MCM6* a 22.018 pares de bases do códon de iniciação do gene *LCT* e foi fortemente associado à IL, mas não completamente (97%) (ENATTAH et al., 2002). Estas variantes na sequência de íntrons do gene *MCM6* apresentam forte desequilíbrio de ligação com o gene *LCT* (HOLLOX et al., 2001).

A genotipagem de ambos SNPs mostrou que pacientes homocigotos *-13910 CC* eram também homocigotos *-22018 GG* e assim por diante, tanto para os heterocigotos, como para os homocigotos dominantes, com exceção de alguns casos na Finlândia (ENATTAH et al., 2002), China (XU et al., 2010) e japoneses brasileiros (MATTAR et al., 2010). Através de biópsias demonstrou-se que a LTH é produzida em maior quantidade por indivíduos *-13910 TT* e *-22018 AA* que nos heterocigotos e menos ainda nos homocigotos, *C/C* e *G/G*, respectivamente (ENATTAH et al., 2007; FRIEDRICH et al., 2013). Além disso, a associação entre estes dois SNPs no mesmo plasmídeo resultou no aumento de 1,2 vezes na expressão do gene repórter do que apenas o alelo *T* (OLDS e SIBLEY, 2003). Porém Enattah e colaboradores, 2008, sugeriram que devido ao forte desequilíbrio de ligação entre as variantes *-13910 C>T* e *-22018 G>A*, não se deve descartar que ambas sejam necessárias para que a tolerância à lactose ocorra. No SNP *-13910 C>T* há evidências de que o alelo *T* tem afinidade maior pelos fatores de transcrição que o alelo *C* (TROELSEN et al., 2003).

Ainda em relação aos alelos, *T* e *A*, estes agem como *enhancers* (acentuadores) para região promotora do *LCT*, aumentando a transcrição do RNA e em consequência a síntese da enzima. Estes efeitos são mediados por fatores transcripcionais, a saber: Cdx2, GATA-4, GATA-5, GATA-6 e o HNF1-alfa. O Cdx2 está relacionado com a regulação de vários genes expressos no intestino, possui muitos sítios de ligação no DNA acima (*upstream*) ao gene *LCT* e aumenta a produção da LPH *in vitro*. O fator 1-alfa nuclear de hepatócito (HNF1-alfa) modula a expressão de LPH, atuando concomitantemente com o Cdx-2. Já os fatores de transcrição GATA-4, 5 e 6 também ativam a transcrição do gene *LCT*, ao interagir com os fatores de transcrição Cdx-2 e HNF-1alfa. Todos estes sítios estão agrupados antes da região TATA *box*. E ao contrário, os fatores de transcrição PDX-1 e CDP reprimem a transcrição nas porções proximais e distais do intestino delgado (MATTAR; MAZO e

CARRILHO, 2012), inclusive inibindo a ativação de regiões promotoras do gene *LCT* por ação dos fatores de transcrição Cdx-2 e HNF-1alfa (TROELSEN, 2005).

Além dos SNPs *-13910 C>T* e *-22018 G>A*, houve uma alta prevalência de outras variações genéticas em Afro-descendentes, nos genes *LCT* e *MCM6* ambos no cromossomo 2 (tabela 3). Este estudo foi desenvolvido no Brasil e ocorreu em três cidades: Belém (região norte), Recife (região nordeste) e Porto Alegre (região sul). Os autores observaram que a maioria da população destas cidades foi intolerante à lactose, em torno de 70%, e que não diferiram dos Afro-americanos do sul dos Estados Unidos da América (EUA). E, ao contrário, os euro-descendentes apresentavam uma frequência de mais de 50% de tolerância à lactose (FRIEDRICH et al., 2012). E por terem achado muitas outras variantes nesta população Afro-Brasileira e miscigenada, estes autores sugeriram que se faz necessário o estudo destas outras variantes para diagnóstico molecular de PL na população Brasileira (FRIEDRICH et al., 2013).

Alguns autores acreditam que a IL pode gerar sintomas sistêmicos, como dores de cabeça e vertigens, perda de concentração, dificuldade de memória de curto prazo, dores musculares e articulares, cansaço intenso, alergias diversas, arritmia cardíaca, úlceras orais, dor de garganta e aumento da frequência de micção (TREUDLER et al., 2002; MATHEWS e CAMPBELL 2000; MATHEWS; WAUD; ROBERTS, 2005). Além disso, pode estar associado a diversas enfermidades desde a SM (FRIEDRICH et al., 2013) e inflamações intestinais (BUZÁS, 2015), a alguns tipos de cânceres (AMIRI et al., 2015). Isto traz à tona, a necessidade de diagnósticos o mais precoce possível para controle alimentar, visando evitar o desenvolvimento destes sintomas e doenças (MATTAR et al., 2010), melhorando a qualidade de vida.

Tabela 3: Frequencia dos SNPs investigados em afrodescendentes brasileiros

Posição do SNP	rs número	Posição cromossomo 2	Frequência em afrodescendentes
-22018G>A	rs182549	136450486	N.I
-13910C>T	rs4988235	136442378	68,1%
-958C>T	rs56064699	136595706	14,8%
-942C>G	rs148142676	136595690	14,6%
-678A>G	rs562211644	136595426	28,3%
-552/9A ₈ >A ₉	rs113260867	136595299:136595300	49,2%
666G>A	rs3754689	136590746	34,6%
5579T>C	rs2278544	136546110	42,3%
6236/7TG>ΔΔ	rs10552864	136545452	22,8%

Adaptado de Friedrich et al., 2012; Friedrich, 2013. N.I.: não informado.

2.2.4 Intolerância à Lactose e Enfermidades: Nutrigenética

A Nutrigenética é a parte da Genômica Nutricional que estuda a influência da variabilidade genética na saúde e no risco de doenças entre indivíduos, apesar das semelhanças na ingestão alimentar (CAMP e TRUJILLO, 2014). Um dos grandes exemplos da Nutrigenética é a HPTA que praticamente determina uma dieta com pouca ou nenhuma ingestão de lactose (MATTAR et al., 2010), já que alguns pacientes com IL podem ingerir 12g/dia de lactose, equivalente a um copo de leite, sem apresentar sintomas adversos (MONTALTO et al., 2008).

Num estudo Mendeliano randomizado entre a ingestão de leite e risco de infarto agudo do miocárdio e doença isquêmica do coração, através da associação com o SNP *-13910 C>T*, os autores avaliaram 98.529 indivíduos de etnia branca. A idade variava de 20-100 anos e foram acompanhados durante 5.4 anos. Os que eram genótipo *CC* (IL) ingeriram uma média de 3 copos de leite/semana e os *TC/TT*, ingeriram 5 copos/semana. Não houve associação com os níveis plasmáticos de colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídios e glicose, e nem com a PAS. Os autores concluíram que a ingestão de leite não estava associada com o risco de infarto e doenças isquêmicas do coração (BERGHOLDT et al., 2015). Em outro estudo,

autores relacionaram indivíduos HPTA (genótipo *-13910 CC*) e o desenvolvimento da aterosclerose, partindo do pressuposto que ao ingerirem menos leite e derivados, teriam maior HDL-C e menor TGL. Assim avaliaram 2.109 jovens adultos, saudáveis, entre 24-39 anos, sendo 45% de homens. Eles observaram que os indivíduos intolerantes consumiam realmente menos leite e derivados, porém ao avaliar a espessura da média-íntima da carótida, a complacência da artéria carótida e a dilatação medida pelo fluxo, não houve dados conclusivos de que a HTPA estava envolvida na patogênese da aterosclerose (LEHTIMAKI et al., 2008). Já quando se analisava a densidade mineral óssea (DMO), observou-se que quando os pacientes eram intolerantes à lactose (genótipo *-13910 CC*) também havia menor ingestão de produtos lácteos (menor ingestão de cálcio), menor concentração de vitamina D sérica, bem como, menor DMO. Os autores concluíram que a IL parecer ser um fator de risco independente para diminuição da DMO em pacientes com fibrose cística (MADRY et al., 2012).

Em relação ao câncer (CA), há um destaque para três tipos relacionados com o consumo de leites e derivados: colorretal (VARGAS e THOMPSON, 2012), ovário (FAIRFIELD et al., 2004) e próstata (QIN et al., 2004; PETER, 2009). O CA colorretal é o quarto mais comumente diagnosticado e a segunda causa de morte por CA nos EUA (ROBERT et al., 2000) e a dieta tem uma relação direta com sua incidência e progressão (ROCK, 2011; BAENA e SALINAS, 2015). Alguns estudos demonstram que indivíduos com atividade normal da LTH teriam menor incidência deste CA porque a ingestão de cálcio e vitamina D seriam nutrientes protetores (RENATE et al., 2015), pois regulam o crescimento e diferenciação celular, via receptores sensíveis ao cálcio (VAN DER MEER et al., 1997). Além disso, o cálcio, no lúmen intestinal, poderia se ligar aos ácidos graxos complexos e aos ácidos biliares secundários, reduzindo a citotoxicidade e diminuindo a exposição tumorigênica no epitélio (GOVERS et al., 1996). Entre pacientes intolerantes à lactose, porém com dieta rica em produtos lácteos, como na Hungria, pesquisadores perceberam um aumento do risco de CA colorretal (RASINPERÁ et al., 2005), o mesmo visto numa revisão sistemática com diferentes populações (SZILAGYI et al., 2006; ELENA et al., 2010).

Além do cálcio, alguns autores relacionaram também o IGF-1 (insulin-like growth factors 1), a gordura saturada e os hormônios sexuais femininos como substâncias presentes no leite que podem ter correlação com os CAs citados. Os estrogênios, por exemplo, presentes no leite de vaca, poderiam estimular as células humanas sensíveis a estes hormônios e modular o desenvolvimento de CA de ovário, mama e próstata (QIN e (SHI e JEFFREY, 2008). Porém, há controvérsias, pois para alguns autores, os níveis biológicos

dos estrogênios em leites comerciais podem estar aquém deste efeito (SHI e JEFFREY, 2008). Tudo pode mudar quando na presença de lactose, estes hormônios podem ser grandes vilões, suspeitos de promoverem o desenvolvimento de CA de ovário em mulheres e de próstata em homens (PETER, 2009; ROCK, 2011). Indivíduos tolerantes à lactose que produzem muita galactose e/ou se a lactose for metabolizada imperfeitamente, como acontece nos intolerantes, e se transformar em galactose-1-fosfato, este exercerá um efeito tóxico sobre as células germinativas ovarianas, causando alteração na superfície do ovário e estimulando a secreção de gonadotrofinas, situações que levariam ao desenvolvimento de CA ovariano em mulheres predispostas. E se estas mulheres ainda são portadoras de SM, a situação ainda piora porque nestes casos ocorre a hiperinsulinemia, levando ao aumento da produção de andrógenos ovarianos e dos fatores de crescimento insulínico I e II (IGF's) no fígado, o que gera a SOP (YARAK et al., 2005) e risco maior ainda de CA de ovário (CRAMER e WELCH, 1983; FAIRFIELD et al., 2004).

Falando em SM, apesar dos fortes indícios da contribuição da IL para a SM, há controvérsias nesta relação. Para alguns autores, indivíduos tolerantes à lactose possuem maior probabilidade para desenvolver a SM (ENATTAH et al., 2002; ALMON et al., 2011), principalmente em mulheres (ALMON et al., 2010) e para outros, os indivíduos intolerantes à lactose é que possuem maior propensão à SM (FRIEDRICH et al., 2012), esta última hipótese foi demonstrada em crianças Afro-americanas (MALEK et al., 2013). Estas discrepâncias podem estar relacionadas à etnia e também à maior ingestão energética em quem não é intolerante à lactose (ALMON et al., 2011).

Assim para atingir os objetivos propostos por esta pesquisa que foram de maneira geral: verificar quais variantes no gene da lactase (FRIEDRICH, et al., 2013) estão associados à IL e SM em amostra da população de Salvador/Bahia e se estas variantes são modificadoras da resposta à intervenção dietoterápica em portadores desta síndrome. Para tanto, desenvolveu-se os seguintes métodos que serão abordados no próximo item.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Esta pesquisa abrange dois estudos com delineamentos distintos: o primeiro do tipo caso-controle (ESTUDO I) e o segundo do tipo ensaio clínico randomizado (ESTUDO II). Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de Ética em Pesquisas da UNEB, CAEE: 03409712.9.3001.5023.

3.1.1 ESTUDO I - Estudo Caso-Controle para Síndrome Metabólica

3.1.1.1 Casos de Síndrome Metabólica

A amostra foi composta de 700 pacientes, porém apenas 257 seguiram a dieta. Todos eram portadores de SM de acordo com os critérios do IDF (2006).

a) Critérios de inclusão:

1. Mulheres e homens adultos acima de 20 anos;
2. Diagnóstico de síndrome metabólica pelo IDF (2006) (Quadro 5).

Quadro 5: Critério Diagnóstico da SM pelo IDF

FATORES DE RISCO	VALORES
Circunferência da cintura*	Cintura abdominal \geq 94 cm em homens e $>$ 80 cm em mulheres*
TGL elevado	\geq 150 mg/dL ou tratamento para dislipidemia
Baixo HDL-C	$<$ 40 mg/dL em homens ou $<$ 50 mg/dL em mulheres ou tratamento para dislipidemia
PA elevada	Pressão sistólica \geq 130 mmHg ou diastólica \geq 85 mmHg ou tratamento para hipertensão arterial
Glicemia elevada	\geq 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes

IDF: International Diabetes Federation; *OBRIGATÓRIO + 2 fatores!

b) Critérios de exclusão:

1. Pacientes fora desta faixa etária;
2. Pacientes com doenças inflamatórias intestinais crônicas (história clínica de Doença Crohn, Retocolite ulcerativa, Colon Irritável e Diverticulite);
3. Pacientes com insuficiência renal crônica (história clínica);

4. Pacientes com doenças hepáticas crônicas com exceção de esteatose hepática;
5. Em uso de medicação para controle de apetite;
6. Pacientes com doenças autoimunes e/ou em uso crônico de corticóide.

3.1.1.2 Controles para Síndrome Metabólica

O grupo controle foi composto de 210 afro-brasileiros, eutróficos (IMC: de 18.5 kg/m² a 24.9 kg/m²), pareados com os pacientes de SM em etnia, sexo e idade. Nenhum apresentava história prévia de obesidade. Foram compostos de voluntários saudáveis, funcionários da Promédica (assistência médica), participantes do Fórum de Mulheres Negras da Bahia, ambas instituições localizadas em Salvador, Bahia, bem como, os participantes do grupo de acompanhamento da terceira idade da UNEB.

a) Critérios de inclusão:

1. IMC: de 18.5 kg/m² a 24.9 kg/m²;
2. Mulheres e homens adultos acima de 20 anos;
3. Sem histórico de obesidade desde a infância;
4. Sem histórico de síndrome metabólica.

b) Critérios de exclusão:

1. Pacientes fora desta faixa etária;
2. Paciente com história de obesidade ou diabetes ou hipertensão ou dislipidemia;
3. Paciente com história de doença renal, hepática ou neuropsiquiátrica pela dificuldade em aderir à dieta.

3.1.2 ESTUDO II – Ensaio Clínico Randomizado com intervenções dietoterápicas para a Síndrome Metabólica

Este ensaio clínico foi realizado com os 257 pacientes que compuseram o grupo “casos” do Estudo I (3.1.1.1). Os pacientes foram submetidos a um dos três tipos de dieta abaixo discriminadas (Quadro 6), após sorteio na consulta nutricional:

Quadro 6: Tipos de Intervenções Nutricionais

GRUPOS	INTERVENÇÃO DIETOTERÁPICA	NÚMERO DE PACIENTES
GRUPO 1	Dieta com retirada da lactose sem restrição energética	88
GRUPO 2	Dieta com retirada da lactose e com restrição energética (200 a 500Kcal)	85
GRUPO 3	Dieta apenas com restrição energética (200 a 500Kcal)	84

3.2 MÉTODOS DE COLETA DE DADOS

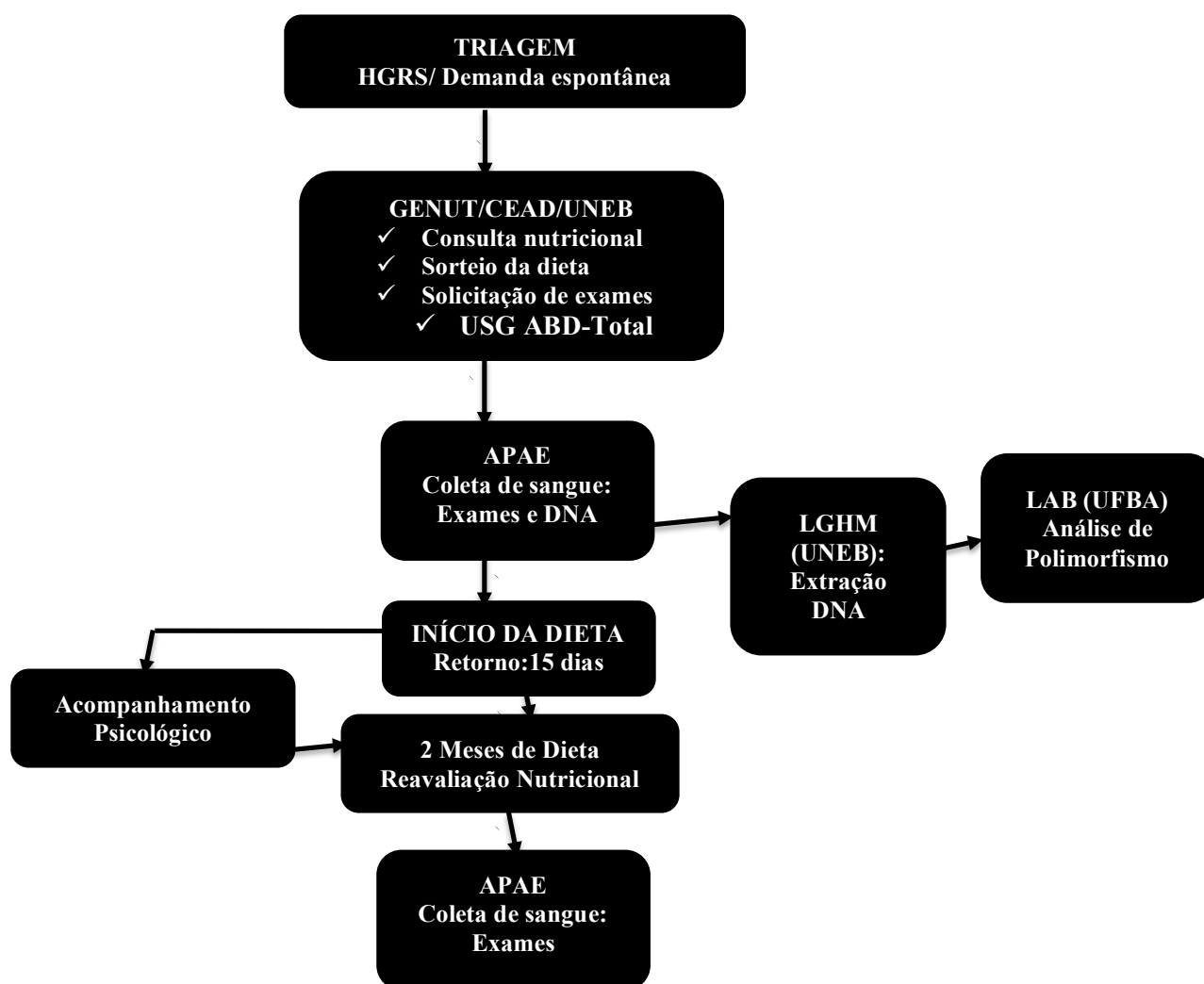
3.2.1 Pacientes-Caso (Estudos I e II):

Os pacientes foram provenientes do Núcleo de Endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos (HGRS) e por demanda espontânea. Após a explicação do projeto e do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os pacientes assinaram o TCLE e foram encaminhados para o Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT), vinculado ao Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico (CEAD), ambos na Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Neste Centro ocorreram as consultas e acompanhamento nutricional, quinzenal, através de atendimentos individuais, em grupo e com orientação telefônica. Nestas consultas, os pacientes responderam a uma anamnese que constava de avaliação sócio-econômica, clínica e nutricional e foram submetidos à avaliação antropométrica: índice de massa corporal (IMC), circunferências (braço, cintura e quadril/CQ) e bioimpedância elétrica (BIA), de quatro pontos, para análise de percentual de massa magra e de gordura. Depois foram encaminhados para coleta sanguínea na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais em Salvador - APAE/SSA para realização dos exames bioquímicos e para extração de DNA (Figura 10).

Em relação ao perfil antropométrico foi utilizada balança digital para coleta de peso e estadiômetro de chão para a altura. A partir daí, calculou-se o índice de massa corporal (IMC), segundo os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995), sendo: eutrofia (18,5 – 24,9) sobrepeso (25 – 29,9), obesidade grau I (30 – 34,9), obesidade grau II (35 – 39,9) e obesidade grau III ($\geq 40 \text{ Kg/m}^2$). Para os idosos foram utilizados os pontos de corte estabelecidos por Lipschitz (1994), sendo: baixo peso (< 22), eutrofia (22 – 27) e obesidade (≥ 27). Os idosos obesos foram classificados na faixa de Obesidade Grau 1. Para as circunferências (braço/CB, quadril, CC e CA), utilizou-se fita inelástica, seguindo as recomendações da I-DBSM, 2005, para suas

coletas. Para a bioimpedância (modelo de 4 pontos), seguiu-se o protocolo descrito nas Diretrizes de Utilização da Bioimpedância (Quantum, BIA-101Q) para Avaliação da Massa Corpórea (Associação Brasileira de Nutrologia/ABN, 2009), levando-se em consideração, principalmente, os resultados antes e após a dieta utilizada; para a pressão arterial sistêmica (PAS), utilizou-se estetoscópio (Littmann[®]) e tensiômetro (Bic[®]), seguindo as orientações de aferição, preconizadas pela VI-DSBH, 2010 de três aferições após 5 minutos de repouso.

Figura 10: Fluxograma de triagem e acompanhamento dos pacientes.



Quanto aos exames bioquímicos (Quadro 7), foram solicitados todos os sugeridos pela I-DBSM, 2005, com exceção da curva glicêmica, pois seria incompatível sua realização, ao mesmo tempo, com o teste de intolerância à lactose. Foi acrescentada a avaliação da vitamina D para acompanhamento dos pacientes com intervenção dietoterápica de restrição de lactose. Os exames da tireóide (T3, T4, TSH e Anti-TPO)

foram feitos só para triagem dos pacientes para descartar aqueles com alguma alteração de tireóide. Estes exames foram realizados na APAE de Salvador, após jejum de 12 horas.

Quadro 7: Exames realizados, métodos e valores referenciais

EXAME	MÉTODO	VALORES REFERENCIAIS
Glicemia de jejum	Enzimático	70 à 99 mg/dL
Insulina de jejum	Quimiluminescência	1,9 a 23,0 mcIU/mL
Colesterol total	Enzimático	Inferior a 200 mg/dL
HDL-colesterol	Calorimétrico	> 40 mg/dL em homens ou > 50 mg/dL em mulheres
VLDL-colesterol	Enzimático - calculado	Inferior a 40 mg/dL
LDL-colesterol	Enzimático	Inferior a 100 mg/dL
Triglicerídeos	Enzimático	Inferior a 150 mg/dL
Ácido Úrico	Enzimático	Homens: 2,5 a 6,0 mg/dL Mulheres: 2,0 a 5,0 mg/dL
Uréia	Urease/cinético	10 a 50 mg/dL
Creatinina	Picrato/cinético	Homens: 0,7 a 1,3 mg/dL Mulheres: 0,6 a 1,1 mg/dL
Proteína C Reativa (PCR)	Imunoturbidimetria	< 1 mg/L para risco cardíaco baixo; 1 a 3 mg/L, risco médio e > 3 mg/L, alto.
Tiroxina Livre (T4L)	Quimiluminescência (apenas para triagem)	0,54 a 1,24 ng/dL
Triiodotironina (T3)	Quimiluminescência (apenas para triagem)	87 a 178 ng/dL
TSH Ultrasensível	Quimiluminescência (apenas para triagem)	0,340 a 5,600 mcIU/mL
Anticorpo Anti- microsossomal (TPO)	Quimiluminescência (apenas para triagem)	≤ 9 UI/mL
Vitamina D3-25 hidroxi	Quimiluminescência	30 à 100 ng/mL
Miroalbuminúria* (Malb)	Imunoturbidimetria	< 30 mg/g de creatinina

* relação albumina/creatinina da amostra urinária isolada.

Para a avaliação do grau de resistência à insulina foi utilizado o índice de *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), o HOMA IR. É um cálculo matemático de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum: HOMA-IR: Glicemia jejum x 0,0555 x Insulina jejum / 22,5 (MATTHEWS et al., 1985; OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2006). A classificação de resistência insulínica foi definida de acordo com as

orientações das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016), baseado nos estudos de Stern et al., 2005, a saber: Homa IR > 4,65 ou IMC >28,9 Kg/m² ou Homa IR > 3,6 e IMC > 27,5 Kg/m². Já para o teste oral de tolerância à lactose, utilizou-se o teste bioquímico da glicemia que consistia em dosar a glicemia em jejum e após 30 e 60 minutos da ingestão de 50g (dose para adulto e idoso) de lactose. Se a glicemia após a ingestão de lactose fosse inferior a 20mg/dl da glicemia de jejum, havia presença de intolerância à lactose.

3.2.2 Intervenção Nutricional

Os pacientes iniciaram a dieta só após a realização dos exames bioquímicos e antropométricos, citados no item anterior. Os pacientes foram avaliados a cada quinze dias, após consulta inicial, até completar dois meses, quando novos exames e avaliações foram feitos. Nestas consultas quinzenais, avaliava-se a adesão à dieta, através de auto-avaliação, na qual o próprio paciente referia se seguia ou não, recordatórios de dias típico e não típico, bem como, a frequência alimentar. Também se avaliava as dificuldades encontradas pelos pacientes para seguir a dieta e os meios para saná-las, bem como, o peso e a CC, no intuito de estimular, ainda mais, o seguimento da dieta. Estas consultas tinham caráter individual, mas também se realizava atividades em grupo com 10 pacientes, tanto com a equipe de nutrição, quanto com a equipe de psicologia. Nos intervalos das consultas ou na ausência do paciente à consulta, também se utilizou de chamadas telefônicas para acompanhamento. Vale ressaltar que toda a equipe foi previamente treinada para todas estas atividades, desde estagiários de nutrição e psicologia, como os nutricionistas e psicólogos.

Em relação à dieta, os pacientes dos Grupos 2 e 3 (quadro 6) tiveram os parâmetros do plano dietético ajustado da seguinte maneira, segundo a I-DBSM, 2005: Carboidratos (50-60%), fibras (20 a 30g), gordura total (25-35%), Ácidos Graxos Saturados (<10%), Ácidos Graxos Poliinsaturados (até 10%), Ácidos Graxos Monoinsaturados (até 20%), Colesterol (< 300mg), Proteína (0,8 a 1,0g/kg). Para redução energética foi realizada a retirada de 200 a 500Kcal/dia, com cálculo energético em torno de 20Kcal/kg de peso. O valor energético total não foi inferior a 1200Kcal. Já o Grupo 1 (quadro 5) foi mantida a dieta do paciente, mas retirada a lactose. Para manter a quantidade de vitamina D, os pacientes foram orientados a ingerir os produtos lácteos sem lactose. As dietas foram calculadas pelo programa Nutrilife® para cálculo de dietas.

3.2.3 Pacientes-Controle (Estudo I)

Os pacientes do grupo controle foram submetidos aos mesmos exames do quadro 6 e as mesmas avaliações antropométricas citadas anteriormente, a saber: IMC, CB, CC, CA e CQ. Os exames bioquímicos também foram realizados na Promédica. A única intervenção a que não foram submetidos foi a nutricional, ou seja, não seguiram dieta por dois meses, como os pacientes-caso. Aqueles que precisavam de algum acompanhamento nutricional, detectado na consulta, foram encaminhados para atendimento no CEAD/UNEB.

3.2.4 Extração do DNA, Genotipagem e Seleção dos SNPs

A extração de DNA genômico de ambos os grupos (casos e controles) foi realizada pela adaptação do método de extração salina de Miller, Dykes e Polesky (1988) e posteriormente foi realizada a quantificação por espectrofotometria através de aparelho Nanodrop e posterior padronização das concentrações em 15ng/μl. A genotipagem dos SNPs (Quadro 8) foi realizada usando a tecnologia de TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) no aparelho QuantStudio 12K (ThermoFisher, USA). Estes SNPs foram selecionados de um estudo prévio em população afrodescendente brasileira que sequenciou as regiões codificadoras e promotoras do gene da lactase (*LCT*), além de uma região intensificadora (*enhancer*) no *MCM6* localizada a 5' do *LCT* (FRIEDRICH et al., 2013). Foram selecionados os SNPs com maior frequência na população afrodescendente. A extração do DNA foi realizada no Laboratório de Genética Molecular Humana 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.

Quadro 8: SNPs selecionados para o estudo com a síndrome metabólica em brasileiros

SNP	GENE/LOCUS	FONTE
rs4988235	MCM6	CASO-CONTROLE
rs182549	MCM6	CASO-CONTROLE
rs56064699	LACTASE	CASO-CONTROLE
rs148142676	LACTASE	CASO-CONTROLE

rs56211644	LACTASE	CASO- CONTROLE
rs113260867	LACTASE	CASO- CONTROLE
rs3754689	LACTASE	CASO- CONTROLE
rs2278544	LACTASE	CASO- CONTROLE
rs10552864	LACTASE	CASO- CONTROLE

3.3 MÉTODOS DE ANÁLISE DOS DADOS

3.3.1 Análise Estatística

As análises estatísticas foram feitas utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ver. 20. A adequação das frequências genotípicas dos polimorfismos estudados ao Equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testada através do programa Arlequin ver 2000. Este programa também foi utilizado para estimar as frequências dos haplótipos. As frequências dos polimorfismos e outras variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado ou exato de Fish quando necessário. As variáveis quantitativas foram comparadas entre os grupos utilizando testes não paramétricos devido a distribuição não Gaussiana. O efeito das diferentes dietas sobre os cofatores da SM foram obtidos subtraindo-se os valores destes parâmetros antes e depois dos 2 meses de dieta, estas diferenças foram comparadas entre as diferentes dietas usando testes não paramétricos. Uma regressão logística multivariada foi realizada no SPSS ver. 20 para estimativa dos Odds Ratios e Intervalos de Confiança à 95% associados aos genótipos assim como para comparação entre os efeitos das diferentes intervenções dietéticas em efetivamente tirar os pacientes da SM. Estas associações foram corrigidas para o efeito de outros co-fatores relevantes. Foram consideradas significantes diferenças com $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

4.1 Comparação entre casos e controles para SM

A amostra foi constituída por 257 casos e 210 controles. Em relação aos casos, 84% eram mulheres e 16% homens e nos controles, 15,7% de homens e 84,3% de mulheres. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p= 1,00$). Quanto à média de idade, para os casos foi de 57,73 anos e para os controles de 41,34 anos.

Ao se comparar os cofatores da SM, entre casos e controles, tabela 4, observa-se que a média de CC foi de 102,114cm para casos e 80,132 cm para controles; pressão sistólica, 142,39mm/Hg para os casos e 126,4mm/Hg para controles e a pressão diastólica, 88,43mm/Hg para casos e 76,4mm/Hg para os controles. Já a glicemia variou entre 137,05mg/dL para os casos e 84,63mg/dL para os controles. Quanto aos níveis de HDL-C, os casos apresentaram uma média de 44,29mg/dL e os controles, 53,77mg/dL e em relação aos triglicerídeos, os casos tiveram uma média de 167,42mg/dL e os controles 90,58mg/dL. Houve diferença estatisticamente significativa para todas as variáveis ($p<0,001$).

TABELA 4. Cofatores da SM de acordo com o Grupo

Variável	GRUPO	Média	Desvio Padrão	P
Circunferência da Cintura (cm)	Controle	80,132	8,3242	<0,001
	Caso	102,114	11,127	
	Total	92,286	14,7967	
Pressão Arterial Sistólica (mm/Hg)	Controle	126,4	10,36	<0,001
	Caso	142,39	19,22	
	Total	140,96	19,141	
Pressão Arterial Diastólica (mm/Hg)	Controle	76,4	8,103	<0,001
	Caso	88,43	12,549	
	Total	87,35	12,682	
Glicemia de Jejum (mg/dL)	Controle	84,63	19,285	<0,001
	Caso	137,05	55,576	
	Total	113,47	50,448	
HDL – c (mg/dL)	Controle	53,77	13,202	<0,001
	Caso	44,29	9,024	
	Total	48,55	12,05	
Triglicerídeos (mg/dL)	Controle	90,58	50,754	<0,001
	Caso	167,42	133,491	
	Total	132,87	111,397	

Além dos cofatores da SM, incluiu-se também nas análises alguns outros fatores, de acordo com as orientações da I-DBSM (2005), a saber (tabela 5): colesterol total, LDL-C, VLDL-C, PCR, creatinina, uréia, ácido úrico, vitamina D, microalbuminúria, insulina, HOMA-IR. Ao comparar os resultados dos casos e controles, os casos apresentaram valores alterados, de acordo com a referência padrão, utilizada no quadro 7 do material e métodos, para: colesterol total, 203mg/dL, proteína C reativa, 4,557mg/L, HOMA-IR, 4,26 e vitamina D baixa, 26,80ng/mL. No entanto, apesar de valores normais para quase todas as variáveis, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com exceção da uréia (p=0,262).

TABELA 5. Variáveis Clínicas de acordo com o Grupo

Variável	GRUPO	Média	Desvio Padrão	p
Insulina de Jejum (mIU/mL)	Controle	9,232	4,1802	0,003
	Caso	13,097	15,1444	
	Total	11,348	11,7014	
Colesterol Total (mg/dL)	Controle	180,96	36,725	<0,001
	Caso	203,07	48,835	
	Total	193,12	45,125	
LDL -c (mg/dL)	Controle	106,77	33,8221	<0,001
	Caso	127,562	41,2848	
	Total	118,049	39,4014	
VLDL - c (mg/dL)	Controle	15,941	11,0732	<0,001
	Caso	30,478	14,1932	
	Total	23,801	14,7473	
Proteína C Reativa (mg/L)	Controle	1,468	2,1434	<0,001
	Caso	4,557	5,3067	
	Total	4,653	8,2841	
HOMA - IR	Controle	1,3104	0,6312	<0,001
	Caso	4,2675	4,41785	
	Total	3,9844	4,29403	
Creatinina (mg/dL)	Controle	0,893	0,1439	0,087
	Caso	0,85	0,1833	
	Total	0,854	0,1801	
Ureia (mg/dL)	Controle	31,07	6,933	0,262
	Caso	33,5	9,634	
	Total	33,27	9,427	
Ácido Úrico (mg/dL)	Controle	4,13	1,2591	0,014
	Caso	4,722	1,296	
	Total	4,666	1,3021	
Vitamina D (ng/mL)	Controle	30,593	7,4784	0,01
	Caso	26,803	8,5234	
	Total	27,167	8,4904	
Microalbuminúria (mg/g)	Controle	5,782	5,2316	0,001
	Caso	27,17	95,2944	
	Total	25,447	91,5568	

Quanto à avaliação antropométrica (Tabela 6), os valores foram maiores nos casos que controles para as seguintes medidas: CA nos casos foi 103,982cm e 84,119cm nos controles

($p < 0,001$); CQ, 107,234cm nos casos e 98,645cm nos controles ($p < 0,001$); IMC 107,234kg/m² nos casos e 98,64 kg/m² nos controles ($p < 0,001$) e CB, 34,261cm nos casos e 28,558 nos controles ($p < 0,001$).

TABELA 6. Variáveis antropométricas de acordo com o Grupo

Variável	GRUPO	N	Média	Desvio Padrão	p valor
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL*	Controle	207	84,119	8,2461	<0,001
	Caso	254	103,982	10,9644	
	Total	461	95,063	13,9427	
CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL*	Controle	207	98,645	8,0558	<0,001
	Caso	255	107,234	10,9697	
	Total	462	103,386	10,6576	
IMC (kg/m²)	Controle	209	21,73	6,2	<0,001
	Caso	255	32,11	5,4	
	Total	464	27,44	7,74	
CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO*	Controle	24	28,558	3,8154	<0,001
	Caso	256	34,261	4,3204	
	Total	280	33,773	4,5627	

*em cm.

4.2 Comparação entre as diferentes dietas, dados da primeira consulta

Em relação à dieta, os pacientes foram submetidos a 3 tipos (quadro 6 da metodologia): dieta 1: apenas restrição de lactose; dieta 2: restrição de lactose e de energia e dieta 3: apenas restrição de energia. Dos 700 pacientes acompanhados no projeto, 257 (36%) seguiram as dietas sorteadas e propostas. Assim em relação à distribuição sócio-demográfica destes pacientes nos grupos de dieta, foi encontrado sobre o gênero (tabela 7): 81,80%, 89,4% e 81% de mulheres, entre as dietas 1,2 e 3, respectivamente; e de homens, 18,2%, 10,60% e 19%, também respectivamente e não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,253$). Quanto à etnia, dado auto-referido: a dieta 1 era composta por: 48,60% de negros, 35,70% pardos e 14,30% brancos; dieta 2, 52,60% de negros, 29,50% de pardos e 16,70% de brancos; na dieta 3, 48,60% de negros, 37,80% pardos e 12,20% de brancos. Apenas 14% dos pacientes não se auto-referiram e também não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,957$). Em relação ao etilismo e tabagismo, não foi encontrada diferença estatística entre as dietas, $p=0,473$ e $p=0,454$, respectivamente, mas houve maior predominância da condição “sem consumo” em ambas as variáveis: etilismo, 54% (dieta 1); 53,60% (dieta 2) e 41,70%, (dieta 3); tabagismo

73,60% (dieta 1); 75,00% (dieta 2) e 66,30%, (dieta 3). Quanto à renda familiar, quase 41% ganha até 1 salário mínimo, media entre as 3 dietas e 35% de 1 a 2 salários mínimos (tabela 7).

TABELA 7. Comparativo entre os indivíduos por tipo de dieta

Variável	TIPO DE DIETA						p valor	
	1		2		3			
SEXO	Feminino	72	81,80%	76	89,40%	68	81,00%	0,253
	Masculino	16	18,20%	9	10,60%	16	19,00%	
ETNIA	Negro	34	48,60%	41	52,60%	36	48,60%	0,957
	Pardo	25	35,70%	23	29,50%	28	37,80%	
	Branco	10	14,30%	13	16,70%	9	12,20%	
RENDA	Até 1 SM	39	45,30%	34	41,50%	30	35,70%	0,147
	De 1 a 2 SM	26	30,20%	33	40,20%	30	35,70%	
	De 2 a 3 SM	9	10,50%	7	8,50%	16	19,00%	
	De 3 a 4 SM	8	9,30%	5	6,10%	1	1,20%	
	De 4 a 5 SM	2	2,30%	2	2,40%	2	2,40%	
	Mais de 5 SM	2	2,30%	1	1,20%	5	6,00%	
ETILISMO	Ausente	47	54,00%	45	53,60%	35	41,70%	0,473
	Presente	26	29,90%	26	31,00%	34	40,50%	
	Abstinência	14	16,10%	13	15,50%	15	17,90%	
TABAGISMO	Ausente	64	73,60%	63	75,00%	55	66,30%	0,454
	Presente	2	2,30%	3	3,60%	1	1,20%	
	Abstinência	21	24,10%	18	21,40%	27	32,50%	

Em relação à distribuição das doenças não comunicáveis, entres os grupos de dietas, tabela 8, não houve diferença estatística para nenhuma variável: DM ($p=0,725$), cardiopatias ($p=0,472$), neoplasias ($p=0,225$) e HAS ($p=0,07$). Em relação à história familiar, não houve significância estatística para: cardiopatia ($p=0,415$), DM ($p=0,959$), HAS ($p=0,782$) e obesidade ($p=0,129$). Quando se avaliou o uso de medicamentos (tabela 9), entre os grupos, também não foi encontrado dado significativo para uso do hipolipemiante ($p=0,289$), hipoglicemiante oral ($p=0,902$), insulina ($p=0,68$), mas foi significativa para o uso de antihipertensivo ($p=0,044$), mas não para betabloqueador ($p=0,882$).

TABELA 8. Comparativo das doenças não comunicáveis entre os indivíduos por tipo de dieta

Variável	TIPO DE DIETA						p valor	
	1		2		3			
DIABETES	Ausente	43	48,90%	37	43,50%	41	48,80%	0,725
	Presente	45	51,10%	48	56,50%	43	51,20%	
HAS	Ausente	15	17,00%	5	5,90%	12	14,30%	0,07
	Presente	73	83,00%	80	94,10%	72	85,70%	
CARDIOPATIAS	Ausente	78	88,60%	70	82,40%	73	86,90%	0,472
	Presente	10	11,40%	15	17,60%	11	13,10%	

NEOPLASIAS	Ausente	85	96,60%	82	96,50%	84	100,00%	0,225
	Presente	3	3,40%	3	3,50%	0	0,00%	
HIST FAM CARDIOPATIA	Ausente	43	48,90%	36	42,40%	44	52,40%	0,415
	Presente	45	51,10%	49	57,60%	40	47,60%	
HIST FAM DIABETES	Ausente	33	37,50%	32	37,60%	30	35,70%	0,959
	Presente	55	62,50%	53	62,40%	54	64,30%	
HIST FAM HAS	Ausente	27	30,70%	22	25,90%	24	28,60%	0,782
	Presente	61	69,30%	63	74,10%	60	71,40%	
HIST FAM OBESIDADE	Ausente	61	69,30%	58	68,20%	47	56,00%	0,129
	Presente	27	30,70%	27	31,80%	37	44,00%	

HIST: História; FAM: Familiar; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica;

TABELA 9. Comparativo do uso de medicamentos entre os indivíduos por tipo de dieta

Variável		TIPO DE DIETA						p valor
		1		2		3		
ANTI-HIPERTENSIVO	Sem Uso	16	18,20%	5	5,90%	13	15,50%	0,044
	Em Uso	72	81,80%	80	94,10%	71	84,50%	
BETABLOQUEADORES	Sem Uso	67	76,10%	63	74,10%	65	77,40%	0,882
	Em Uso	21	23,90%	22	25,90%	19	22,60%	
HIPOLIPEMIANTE	Sem Uso	46	52,30%	38	44,70%	34	40,50%	0,289
	Em Uso	42	47,70%	47	55,30%	50	59,50%	
HIPOGLICEMIANTE ORAL	Sem Uso	46	52,30%	43	50,60%	41	48,80%	0,902
	Em Uso	42	47,70%	42	49,40%	43	51,20%	
INSULINA	Sem Uso	73	83,00%	70	82,40%	73	86,90%	0,68
	Em Uso	15	17,00%	15	17,60%	11	13,10%	

4.3 Efeito das três diferentes dietas após dois meses

Ao se comparar os efeitos das dietas sobre o perfil antropométrico: ocorreu melhora com resultados significantes para as três dietas nos seguintes parâmetros: IMC, CA, CQ, CB (exceto na dieta 2, $p=0,06$), percentual de massa magra e percentual de gordura. A RCQ não apresentou respostas significantes após dois meses de dieta nos três grupos (tabela 10). Todas estas respostas no perfil antropométrico não diferiram entre as três dietas.

Quanto ao efeito das dietas sobre os cofatores da SM, após dois meses de intervenção, houve melhora de todos os parâmetros da SM com resultados significantes, com exceção do HDL-C, para todas as dietas, e da pressão arterial diastólica cuja redução não foi significativa para a dieta 3. Esta resposta na melhoria destes cofatores foi semelhante entre as três dietas.

A tabela 12 mostra a resposta das dietas sobre outros fatores. As três dietas tiveram resposta significativa na redução do HOMA-IR: dieta 1, $p < 0,001$, dieta 2, $p = 0,001$ e dieta 3, $p = 0,04$. Quanto aos outros parâmetros houve resposta significativa para redução da insulina (dietas 1 e 3); do colesterol total e LDL-C (ambos apenas para a dieta 1); do VLDL (apenas para a dieta 2); da PCR (para as dietas 1 e 2); do ácido úrico (apenas para a dieta 1). Em relação à creatinina, uréia, microalbumina urinária e vitamina D não houve respostas significantes em nenhuma das dietas. Já nas comparações das dietas entre si (tabela 12), houve diferença estatisticamente significativa apenas para redução de LDL-C, que foi maior na dieta 1 versus 2 ($p = 0,038$); da PCR, cuja redução foi maior na dieta 1 versus 3 ($p = 0,004$) e 2 versus 3 ($p = 0,021$) e da HOMA-IR, que teve redução maior na dieta 1 versus 3 ($p = 0,039$).

TABELA 10. Efeitos das dietas sobre o perfil antropométrico

	Tipo de Dieta	N	Media	Desvio Padrão	N	Resultado após 2 meses	Desvio padrão	p	Valor do p para comparações entre as dietas no efeito sobre estas variáveis		
									1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
IMC (kg/m ²)	1	87	32,0306	5,52035	83	-1,1298	3,06961	<0,001	0,341	0,526	0,734
	2	85	32,2175	5,25602	79	-0,7043	1,94284	<0,001			
	3	84	31,9256	5,48886	80	-0,6711	0,87307	<0,001			
	Total	256	32,0582	5,40357	242	-0,8393	2,173				
CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL*	1	88	104,182	11,4417	83	-1,6867	4,30914	<0,001	0,561	0,268	0,736
	2	84	104,713	11,0019	78	8,9628	93,46401	0,002			
	3	82	103,02	10,4559	78	-1,2692	4,25344	0,006			
	Total	254	103,982	10,9644	239	1,9251	53,50304				
CIRCUNFERÊNCIA DO QUADRIL*	1	88	107,657	11,6358	83	-2,1964	5,27533	<0,001	0,538	0,518	0,992
	2	83	106,772	10,0452	77	-2,0532	5,0173	0,001			
	3	84	107,248	11,2358	80	-1,9688	5,17958	0,001			
	Total	255	107,234	10,9697	240	-2,0746	5,141				
RAZÃO CINTURA - QUADRIL*	1	87	0,9458	0,06528	83	0,0087	0,06575	0,195	0,231	0,416	0,76
	2	83	0,9621	0,06885	76	-0,0017	0,0542	0,752			
	3	84	0,9434	0,07025	80	-0,0018	0,06239	0,945			
	Total	254	0,9503	0,06835	239	0,0019	0,06109				
CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO*	1	88	34,094	4,3584	83	-0,4108	1,85143	0,043	0,917	0,48	0,336
	2	85	34,408	4,297	77	-0,387	2,19541	0,061			
	3	83	34,288	4,3503	79	-0,4177	2,05425	0,001			

	Total	256	34,261	4,3204	239	-0,4054	2,02566				
% MASSA MAGRA	1	71	64,07	7,259	59	1,6441	3,69885	0,001	0,682	0,86	0,842
	2	70	64,04	7,567	54	0,963	3,87524	0,01			
	3	58	65,34	7,1	48	1,25	2,89901	0,006			
	Total	199	64,43	7,31	161	1,2981	3,53349				
% GORDURA	1	71	35,93	7,259	59	-1,661	3,6888	0,001	0,658	0,741	0,901
	2	70	35,96	7,567	54	-0,963	3,87524	0,01			
	3	58	34,66	7,1	48	-1,2083	2,917	0,008			
	Total	199	35,57	7,31	161	-1,2919	3,5349				

Dieta 1: Sem lactose; Dieta 2: Sem lactose e hipoenergética; Dieta 3: Hipoenergética. * em cm.

TABELA 11. Efeitos das dietas sobre os cofatores da Síndrome Metabólica

	Tipo de Dieta	N	Media	Desvio Padrão	N	Resultado após 2 meses	Desvio padrão	p	Valor do p para comparações entre as dietas no efeito sobre estas variáveis		
									1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA (cm)	1	87	101,763	10,9741	82	-1,3378	3,69032	<0,001	0,334	0,351	0,94
	2	85	102,874	11,0298	78	-2,1577	4,14925	<0,001			
	3	84	101,708	11,471	80	-2,0325	3,92528	<0,001			
	Total	256	102,114	11,127	240	-1,8358	3,92262				
PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm/Hg)	1	86	140,3	18,534	82	-6,6524	19,24384	0,003	0,922	0,799	0,723
	2	85	142,53	20,29	78	-3,3974	25,53955	0,019			
	3	83	144,41	18,794	77	-5,5195	20,75902	0,028			
	Total	254	142,39	19,22	237	-5,2131	21,92113				
PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mm/Hg)	1	86	87,67	11,584	82	-3,9024	12,86359	0,003	0,836	0,204	0,364
	2	85	89,94	14,689	78	-5,7051	19,73402	0,019			
	3	83	87,65	11,052	77	-0,974	13,57336	0,254			
	Total	254	88,43	12,549	237	-3,5443	15,71391				
GLICEMIA DE JEJUM (mg/dL)	1	88	137,51	60,634	82	-16,878	62,13831	<0,001	0,449	0,112	0,425
	2	85	141,78	57,158	80	-11,7375	42,04691	0,007			
	3	84	131,77	48,116	79	-4,6076	29,25547	0,019			
	Total	257	137,05	55,576	241	-11,1494	46,78322				
HDL - C (mg/dL)	1	88	43,12	8,722	84	0,7048	5,82868	0,343	0,137	0,954	0,145
	2	85	44,6	9,382	80	-0,9625	6,19809	0,252			
	3	84	45,19	8,944	79	0,5013	6,65439	0,405			
	Total	257	44,29	9,024	243	0,0897	6,24643				
TRIGLICERÍDEOS (mg/dL)	1	88	146,31	66,478	84	-11,4048	51,61748	0,031	0,321	0,662	0,697
	2	85	171,33	102,576	80	-21,175	72,19239	0,004			
	3	84	185,58	197,128	79	-26,8139	139,10828	0,038			
	Total	257	167,42	133,491	243	-19,6309	94,30493				

Dieta 1: Sem lactose; Dieta 2: Sem lactose e hipoenergética; Dieta 3: Hipoenergética

TABELA 12. EFEITOS das dietas SOBRE OUTROS FATORES

	Tipo de Dieta	N	Media	Desvio Padrão	N	Resultado após 2 meses	Desvio padrão	p	Valor do p para comparações entre as 75 dietas no efeito sobre estas variáveis		
									1 vs. 2	1 vs. 3	2 vs. 3
INSULINA (mIU/mL)	1	88	12,787	12,495	81	-2,4823	10,17439	0,002	0,288	0,236	0,975
	2	84	12,589	10,0029	77	0,1138	10,45898	0,146			
	3	82	13,951	21,096	76	-3,3684	19,94009	0,031			
	Total	254	13,097	15,1444	234	-1,9159	14,19049				
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	1	88	203,02	47,903	84	-13,1321	42,80403	0,005	0,229	0,415	0,749
	2	85	201,73	46,274	80	-3,6625	48,19684	0,276			
	3	84	204,46	52,721	79	-7,8633	56,03112	0,158			
	Total	257	203,07	48,835	243	-8,3016	49,1313				
LDL - C (mg/dL)	1	87	132,986	44,4491	83	-14,2024	40,633	0,003	0,038	0,214	0,489
	2	81	125,002	38,167	76	0,7079	41,23496	0,82			
	3	81	124,296	40,6658	75	-3,9533	43,27615	0,306			
	Total	249	127,562	41,2848	234	-6,0748	41,98995				
VLDL - C (mg/dL)	1	85	28,868	12,0974	77	-1,7532	9,53358	0,061	0,596	0,979	0,686
	2	80	31,486	16,1298	74	-2,8865	13,07113	0,025			
	3	81	31,173	14,2157	75	-1,6733	11,30608	0,128			
	Total	246	30,478	14,1932	226	-2,0978	11,33487				
PCR (mg/L)	1	87	4,217	4,3231	81	-0,876	3,43572	0,001	0,507	0,004	0,021
	2	84	5,542	6,3999	79	-1,3252	3,69191	0,01			
	3	84	3,926	4,9345	76	0,0222	3,36044	0,458			
	Total	255	4,557	5,3067	236	-0,7371	3,52929				
HOMA-IR	1	88	4,1864	3,77942	80	-0,9385	3,10113	<0,001	0,693	0,039	0,099
	2	84	4,6598	4,77418	77	-0,5447	3,16443	0,001			
	3	83	3,9565	4,68701	77	-0,3325	2,30772	0,04			
	Total	255	4,2675	4,41785	234	-0,6095	2,88582				
CREATININA (mg/dL)	1	88	0,835	0,1633	84	-0,0179	0,10079	0,092	0,596	0,587	0,31

	2	84	0,821	0,1507	79	-0,0051	0,11972	0,532			
	3	84	0,894	0,2224	79	-0,0239	0,13601	0,061			
	Total	256	0,85	0,1833	242	-0,0157	0,1191				
UREIA (mg/dL)	1	87	33,89	9,617	83	0,6337	6,54128	0,19	0,161	0,486	0,565
	2	85	31,51	8,423	80	-0,0375	6,32544	0,966			
	3	84	35,12	10,518	79	0,038	8,43291	0,9			
	Total	256	33,5	9,634	242	0,2174	7,12617				
ÁCIDO ÚRICO (mg/dL)	1	88	4,742	1,343	84	-0,1917	0,74514	0,029	0,147	0,489	0,451
	2	83	4,782	1,2918	78	1,4373	12,60625	0,913			
	3	84	4,643	1,2611	79	-0,0747	0,74032	0,395			
	Total	255	4,722	1,296	241	0,3739	7,2043				
VITAMINA D (ng/mL)	1	87	26,744	9,1805	83	0,4777	7,71114	0,914	0,771	0,939	0,685
	2	83	25,877	8,7526	77	0,1684	5,60289	0,898			
	3	84	27,779	7,5237	79	3,3658	30,72836	0,833			
	Total	254	26,803	8,5234	239	1,3327	18,49408				
MICROALBUMINÚRIA (mg/g)	1	86	18,227	37,9244	82	2,5793	12,99194	0,083	0,65	0,369	0,709
	2	82	25,371	65,6001	77	4,4961	40,06542	0,375			
	3	83	38,215	147,4234	76	-12,8263	105,9542	0,966			
	Total	251	27,17	95,2944	235	-1,7749	65,09385				

Dieta 1: Sem lactose; Dieta 2: Sem lactose e hipoenergética; Dieta 3: Hipoenergética

4.4 Associação entre a SM e os SNPs no gene *LCT* e *MCM6*

A tabela 13 mostra a frequência genotípica e alélica dos polimorfismos relacionados a intolerância à lactose nos grupos caso e controle. Todos os SNPs estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg nos casos e nos controles para SM. Em relação ao SNP *rs4988253*, a frequência genotípica do *C/C*, *C/T* e *T/T*, foi 66,1%, 31,6% e 2,3%, entre os controles e 65,4%, 32,4% e 2,2% entre os casos, respectivamente, porém não foi significativo ($p=0,99$). A frequência alélica mais prevalente foi do alelo *C*, 81,90% para controles e 81,62% para casos, mas a diferença entre ambos também não foi significativa ($p=0,836$). Já no *rs182549*, a frequência dos genótipos *G/G*, *G/A* e *A/A* foi 64,6%, 32,3% e 3,2% entre os controles e 63,7%, 33,7% e 2,6% entre os casos, respectivamente, e também não foi significativo ($p=0,914$). A maior frequência alélica foi o alelo *G*, sendo 80,69% para controles e 80,57% para casos, mas a diferença entre eles não foi significativa ($p=0,927$). No *rs148142676*, as frequências dos genótipos *-/-*, *-/GA* e *G/A* foram 1,7%, 27,9% e 70,4% nos casos e 5,4%, 27,6% e 67% nos controles, respectivamente, porém não significativo ($p=0,157$). O alelo *GA* teve frequência de 84,36%, nos casos, e 80,81%, nos controles e não foi significante as diferenças entre estes grupos ($p=0,206$).

O mesmo ocorreu com o *rs2278544*, as frequências dos genótipos *G/G*, *A/G* e *A/A* foram 16%, 50,5% e 33,5% para os controles e 17,7%, 43,7% e 38,6% para os casos, respectivamente, sem significância ($p=0,38$) com predominância do alelo *A*, 58,75% para controles e 60,47% para os casos, também sem significância ($p=0,572$); já o *rs3754689*, as frequências genotípicas *C/C*, *T/C* e *T/T* foram: 38,5%, 49,5% e 12% para os controles e 44,7%, 42,3% e 13% para os casos, respectivamente, mas sem significância ($p=0,334$). Em relação à frequência alélica, foi mais frequente o alelo *C* com 63,25% para os controles e 65,81% para os casos, porém sem significância estatística ($p=0,425$). O *rs5606646*, os genótipos tiveram a seguinte frequência: *G/G*, *G/A* e *A/A*, 76,3%, 22,7% e 1,5% entre os controles e 74,5%, 21,4% e 4,2% entre os casos, respectivamente, porém sem significância ($p=0,302$). Ao analisar a frequência alélica, observa-se maior prevalência do alelo *G*, 87,37% entre controles e 85,16% entre casos, mas também sem significância ($p=0,349$).

Com o SNP *rs5621644*, a distribuição genotípica foi: *G/G*, *A/G* e *A/A*, 7%, 37,8% e 55,2% entre os controles e 7,7%, 38,7% e 53,6% entre os casos, respectivamente, porém não significativo ($p=0,931$). Houve maior frequência do alelo *A*, 74,13% nos controles e 72,97% nos casos, mas também sem significância estatística ($p=0,697$); já o *rs59533246*, a frequência

dos genótipos foi $-/-$, $-/T$, T/T , 19,7%, 51,4% e 29% entre os controles e 20,4%, 40,9% e 38,7% entre os casos, respectivamente, mas também sem significância ($p=0,094$). A maior frequência alélica foi do alelo T , 54,64% e 59,12%, entre controles e casos, respectivamente, porém sem significância ($p=0,205$). O mesmo ocorreu com o *rs10552864*, também não houve significância na frequência entre os genótipos ($p=0,199$): $-/-$, $-/TG$, TG/TG , 4,7%, 39,9% e 55,4% entre os controles e 6,4%, 31,5% e 62,1% entre os casos, respectivamente. A maior frequência alélica foi do TG , 75,39% nos controles e 77,94% nos casos, porém também não significativo ($p=0,358$).

4.5 Associação entre o fenótipo de IL e os SNPs nos genes *LCT* e *MCM6*. Teste de sensibilidade e especificidade

A tabela 14 mostra a relação entre o genótipo e o fenótipo da intolerância à lactose, este último avaliado através do TTL. Para o SNP *rs4988253*, a frequência genotípica entre os tolerantes e intolerantes de C/C , C/T e T/T foi de 16,7%, 78,6% e 4,8% e 87%, 12% e 1,1%, respectivamente, com associação significativa entre os grupos ($p<0,001$). Houve maior frequência do alelo C , sendo nos tolerantes de 55,95% e nos intolerantes de 92,93%, também significativo ($p=3,2 \times 10^{-10}$). A mesma associação dos genótipos entre os grupos também foi verificada no *rs182549* ($p<0,001$), com a seguinte distribuição: G/G , G/A e A/A , 17,5%, 76,2% e 6,3% nos tolerantes e 85,8%, 13,4% e 0,8% nos intolerantes, respectivamente. Houve maior frequência genotípica do alelo G , sendo nos intolerantes de 66,38% e de 55,56% nos tolerantes, com resultado significativo ($p=0,024$). Em relação ao SNP *rs148142676*, a distribuição do genótipo $-/-$, $-/GA$ e GA/GA foi 0%, 17,9% e 82,1% e 2,5%, 32,5% e 65% entre os tolerantes e intolerantes, respectivamente com tendência à significância ($p=0,051$). A frequência alélica GA foi a mais prevalente entre os grupos, sendo de 91,07% nos tolerantes e 81,25% nos intolerantes ($p=0,013$). Já o *rs2278544* teve distribuição genotípica de G/G , A/G e A/A com 30,4%, 62,3% e 7,2% nos tolerantes e 11,9%, 35% e 53,1% nos intolerantes, respectivamente. O alelo G foi a maior frequência alélica nos tolerantes (61,59%) e o A nos intolerantes (70,63%) com diferença entre ambos também significativa ($p=9,7 \times 10^{-9}$). O *rs3754689* apresentou distribuição genotípica C/C , T/C e T/T de 64,8%, 32,4% e 2,8% entre os tolerantes e 35,5%, 46,1% e 18,4% entre os intolerantes, respectivamente, com resposta significativa ($p<0,001$). O alelo C foi a maior frequência tanto nos tolerantes (80,99%) como nos intolerantes (58,58%), também significativo

($p=1,7 \times 10^{-6}$). No *rs5606646*, a frequência dos genótipos *G/G*, *G/A* e *A/A* foi de 83,6%, 14,8% e 1,6% nos tolerantes e 70,3%, 24,2% e 5,5% nos intolerantes, respectivamente, porém não significativa ($p=0,125$). O alelo *G* foi a maior frequência tanto nos tolerantes (90,98%) como nos intolerantes (82,42%) com resposta significativa ($p=0,022$). Em relação ao SNP *rs5621644*, a distribuição do genótipo *G/G*, *A/G* e *A/A* foi 1,4%, 33,8%, 64,2% nos tolerantes e 10,8%, 40,5% e 48,6% nos intolerantes, respectivamente, com resultado significativo ($p=0,015$). O alelo *A* foi a maior frequência tanto nos tolerantes (81,69%) como nos intolerantes (79,09%), mas o único sem significância estatística ($p=0,476$). Quanto ao SNP *rs59533246*, a frequência do genótipo *-/-*, *-/T* e *T/T* foi 0%, 43,6% e 56,4% nos tolerantes e 29,8%, 39,5% e 30,6% nos intolerantes, respectivamente, estas diferenças foram significantes ($p<0,001$). O alelo *T* foi o mais frequente entre os tolerantes (78,18%) e os intolerantes (50,4%), também com significância estatística entre os grupos ($p=4,7 \times 10^{-7}$). E o *rs10552864* teve distribuição genotípica *-/-*, *-/TG* e *TG/TG* de 1,5%, 23,1% e 75,4% nos tolerantes e 8,9%, 34,8% e 56,3% nos intolerantes, respectivamente, estas diferenças foram significantes ($p=0,017$). A frequência do alelo *TG* foi a maior entre tolerantes (86,92%) que entre os intolerantes (73,7%), com resultado também significativo ($p=0,002$).

Na tabela 15 está apresentado o resultado do teste de sensibilidade e especificidade entre os genótipos e os fenótipos (TTL). Encontrou-se 87% e 86% de sensibilidade e 83% e 82,5% de especificidade para os SNPs *rs4988253* e *rs182549*, respectivamente. Em relação ao valor preditivo positivo, foi observado um valor de 92% e 90,8% e valor preditivo negativo de 74,50% e 74,30%, respectivamente.

Tabela 13 - Frequência genotípica e alélica dos polimorfismos relacionados a intolerância à lactose entre casos e controles.

SNP	GRUPO	GENÓTIPO			pValor	FREQUÊNCIA ALÉLICA		pValor
		C/C	C/T	T/T		C	T	
rs4988253	Controle	115 (66,1%)	55 (31,6%)	4 (2,3%)	0,99	285 (81,90%)	63 (18,1%)	0,836
	Caso	89 (65,4%)	44 (32,4%)	3 (2,2%)		222 (81,62%)	50 (18,38%)	
rs182549	Controle	122 (64,6%)	61 (32,3%)	6 (3,2%)	0,914	305(80,69%)	73 (19,31%)	0,927
	Caso	123 (63,7%)	65 (33,7%)	5 (2,6%)		311(80,57%)	75 (19,43%)	
rs148142676	Controle	10 (5,4%)	51 (27,6%)	124 (67%)	0,157	71 (19,19%)	299 (80,81%)	0,206
	Caso	3 (1,7%)	50 (27,9%)	126 (70,4%)		56(15,64%)	302 (84,36%)	
rs2278544	Controle	32 (16%)	101 (50,5%)	67 (33,5%)	0,38	165 (41,25%)	235 (58,75%)	0,572
	Caso	38 (17,7%)	94 (43,7%)	83 (38,6%)		170 (39,53%)	260 (60,47%)	
rs3754689	Controle	77 (38,5%)	99 (49,5%)	24 (12%)	0,334	253 (63,25%)	147 (36,75%)	0,425
	Caso	96 (44,7%)	91 (42,3%)	28 (13%)		283 (65,81%)	147 (34,19%)	
rs5606646	Controle	148 (76,3%)	43 (22,7%)	3 (1,5%)	0,302	339 (87,37%)	49 (12,63%)	0,349
	Caso	143 (74,5%)	41 (21,4%)	8 (4,2%)		327 (85,16%)	57 (14,84%)	
rs5621644	Controle	14 (7%)	76 (37,8%)	111 (55,2%)	0,931	104 (25,87%)	298 (74,13%)	0,697
	Caso	17 (7,7%)	86 (38,7%)	119 (53,6%)		120 (27,03%)	324 (72,97%)	
rs59533246	Controle	36 (19,7%)	94 (51,4%)	53 (29%)	0,094	166 (45,36%)	200 (54,64%)	0,205
	Caso	37 (20,4%)	74 (40,9%)	70 (38,7%)		148 (40,88%)	214 (59,12%)	
rs10552864	Controle	9 (4,7%)	77 (39,9%)	107 (55,4%)	0,199	95 (24,61%)	291(75,39%)	0,358
	Caso	13 (6,4%)	64 (31,5%)	126 (62,1%)		90 (22,06%)	316 (77,94%)	

Tabela 14: Relação entre o genótipo e o fenótipo da intolerância à lactose na Síndrome Metabólica.

SNP	GRUPO	GENÓTIPO			pValor	FREQUÊNCIA ALÉLICA		pValor
		C/C	C/T	T/T		C	T	
rs4988253	Tolerante	7 (16,7%)	33 (78,6%)	2 (4,8%)	<0,001	47 (55,95%)	37 (44,05%)	3,2 X10 ⁻¹⁰
	Intolerante	80 (87%)	11 (12%)	1 (1,1%)		171 (92,93%)	13 (7,07%)	
rs182549	Tolerante	11 (17,5%)	48 (76,2%)	4 (6,3%)	<0,001	70 (55,56%)	56 (44,44%)	0,024
	Intolerante	109 (85,8%)	17 (13,4%)	1 (0,8%)		235 (66,38%)	19 (33,62%)	
rs148142676	Tolerante	0 (0%)	10 (17,9%)	46 (82,1%)	0,051	10 (8,93%)	102 (91,07%)	0,013
	Intolerante	3 (2,5%)	39 (32,5%)	78 (65%)		45 (18,75%)	195 (81,25%)	
rs2278544	Tolerante	21 (30,4%)	43 (62,3%)	5 (7,2%)	<0,001	85 (61,59%)	53 (38,41%)	9,7X10 ⁻⁹
	Intolerante	17 (11,9%)	50 (35%)	76 (53,1%)		84 (29,37%)	202 (70,63%)	
rs3754689	Tolerante	46 (64,8%)	23 (32,4%)	2 (2,8%)	<0,001	115 (80,99%)	27 (19,11%)	1,7X10 ⁻⁶
	Intolerante	50 (35,5%)	65 (46,1%)	26 (18,4%)		165 (58,58%)	117 (41,42%)	
rs5606646	Tolerante	51 (83,6%)	9 (14,8%)	1 (1,6%)	0,125	111 (90,98%)	11 (9,02%)	0,022
	Intolerante	90 (70,3%)	31 (24,2%)	7 (5,5%)		211 (82,42%)	45 (17,42%)	
rs5621644	Tolerante	1 (1,4%)	24 (33,8%)	46 (64,2%)	0,015	26 (18,31%)	116 (81,69%)	0,476
	Intolerante	16 (10,8%)	60 (40,5%)	72 (48,6%)		92 (20,91%)	348 (79,09%)	
rs59533246	Tolerante	0 (0%)	24 (43,6%)	31 (56,4%)	<0,001	24 (21,82%)	86 (78,18%)	4,7X10 ⁻⁷
	Intolerante	37 (29,8%)	49 (39,5%)	38 (30,6%)		123 (49,6%)	125 (50,4%)	
rs10552864	Tolerante	1 (1,5%)	15 (23,1%)	49 (75,4%)	0,017	17 (13,08%)	113 (86,92%)	0,002
	Intolerante	12 (8,9%)	47 (34,8%)	76 (56,3%)		71 (26,30%)	199 (73,7%)	

*o fenótipo foi dado a partir do teste de tolerância a lactose (TTL).

Tabela 15: Teste de sensibilidade e especificidade entre genótipo e fenótipo (TTL)

	rs4988253		rs182549	
	C/C	C/T+T/T	G/G	G/A+A/A
Tolerante	7 (16,7%)	35 (83,3%)	11 (17,5%)	52 (82,5%)
Intolerante	80 (87%)	12 (13%)	109 (85,8%)	18 (14,2%)
		95%CI		95%CI
Sensibilidade	87%	78,3%-93%	86%	78,5%-91,4%
Especificidade	83%	68,6%-93%	82,5%	70,9%-91%
Valor Preditivo Positivo	92%	84%-96,7%	90,8%	84,2%-95,3%
Valor Preditivo Negativo	74,50%	60%-86%	74,30%	62,4%-84%

4.6 Associação dos SNPs nos gene *LCT* e *MCM6* com a resposta as dietas em cofatores da SM.

A tabela 16 mostra a associação de cada SNP com a resposta as intervenções após dois meses de dieta para cada um dos cofatores da SM. Para o **rs4988253**, houve melhora de todos os cofatores da SM após dieta em cada um dos genótipos deste SNP, mas não há diferença estatística significativa para estas respostas entre os genótipos na dieta 1. Na dieta 2 apenas a redução nos níveis de triglicerídeos apresentou resposta diferenciada entre os genótipos com redução maior nos indivíduos *C/T* ($p=0,035$). Os resultados da dieta 3 foram similares entre os genótipos para todos os cofatores da síndrome.

Em relação ao **rs182549**, a dieta 1 apresentou melhora de todos os parâmetros da SM, entretanto esta melhora não foi diferenciada entre os genótipos deste SNP. Na dieta 2, houve diferença estatística apenas para os triglicerídeos com uma redução maior observada no genótipo *G/A* ($p=0,019$). Novamente, para dieta 3 não houve diferenças significantes para as respostas entre os genótipos.

Quanto ao **rs148142676**, apesar da melhora dos cofatores da SM com a dieta 1, não houve respostas diferenciadas entre os genótipos. De forma semelhante, na dieta 2, não houve diferenças significativas entre a resposta a dieta para os diferentes genótipos em todos os cofatores, fato também observado com a dieta 3.

Já para o **rs2278544**, apesar da melhora dos cofatores após dieta, poucos foram os resultados onde houve diferenças entre os genótipos. Na dieta 1, houve redução mais expressiva da glicemia para o genótipo *A/G* ($p=0,005$). Na dieta 2, não houve diferenças significantes na resposta à dieta entre os genótipos para todos os parâmetros da SM. Já para a dieta 3, houve diferenças na resposta à dieta entre os genótipos para a CC, com maior redução no genótipo *A/A* ($p=0,043$).

No **rs3754689** a dieta 1 não teve resposta diferenciada entre os genótipos deste SNP em todos os cofatores, fato similar ao observado com a dieta 2. Já para a dieta 3, houve significância para a CC com maior redução deste parâmetro no homozigoto *T/T* ($p=0,021$).

Com o **rs5606646** houve diferenças na resposta a dieta 1 entre os genótipos para os níveis de triglicerídeos, com o genótipo *G/G* apresentando a maior redução destes lípides ($p=0,043$). Nas dietas 2 e 3, não houve nenhum cofator com respostas diferentes entre os genótipos.

Em relação **rs5621644**, não houve respostas diferenciadas entre os genótipos em todos os cofatores da SM para as três dietas aplicadas.

No *rs59533246* não houve associação entre os genótipos e a resposta a dieta 1 e 3 em todos os parâmetros da SM. Já para a dieta 2, houve diferença significativa na resposta dos níveis de triglicerídeos, com o genótipo *T/T* apresentando a maior redução ($p=0,013$).

E por fim, o *rs10552864* não apresentou respostas diferenciadas entre os genótipos em todos os cofatores da SM para as três dietas aplicadas.

4.7 Associação entre os SNPs e a resposta às dietas para outros fatores relacionados à SM

Na tabela 17, observa-se a associação entre os genótipos para cada SNP com outros fatores relacionados à SM. É possível notar que as repostas, em sua maior parte, não diferiram de forma significativa entre os genótipos. Uma exceção foi o *rs148142676*, que foi associado a redução do HOMA-IR na dieta 2, neste caso apenas nos portadores do alelo para a deleção (genótipos *-/-* e *-/GA*) apresentaram redução do HOMA-IR ($p=0,037$) após 2 meses com a dieta 2. Outra exceção foi o *rs5933246*, cujos genótipos foram associados à redução do HOMA-IR em resposta a dieta 1. Os portadores do alelo para a deleção desta variante (genótipos *-/-* e *-/T*) apresentaram maior redução do HOMA-IR em resposta a dieta 1 ($p=0,041$).

4.8 Porcentagem e chances de saída da SM após intervenção dietoterápica

A tabela 18 mostra quantas pessoas saíram da SM em cada dieta: dieta 1, 26,2%, dieta 2, 22,1% e dieta 3, 11,7% ($p=0,05$). A dieta 3 foi a que teve pior resposta em retirar os pacientes da SM ($p=0,024$), enquanto as dietas 1 e 2 não diferiram entre si de forma significativa. Já quando se comparou a razão de chances de sair da SM, comparando-se as dietas 1 ou 2 com a 3, corrigindo para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico, observa-se na tabela 19 que: quem fez a dieta 1 teve 2,72 vezes mais chances de sair da SM que a dieta 3 e teve resultado significativo (95%CI=1,16-6,39, $p=0,022$) e quem fez a dieta 2, teve uma tendência de sair da SM 2,17 vezes maior que a dieta 3, porém não houve significância estatística (95%CI=0,89-5,28, $p=0,087$).

4.9 Associação entre o genótipo de intolerância à lactose para os SNPs *rs182549* e *rs4988253* com o sucesso em retirar os pacientes da SM em resposta às dietas com restrição de lactose (dietas 1 e 2).

A tabela 20 mostra que a frequência do genótipo *G/G* para o *rs182549*, (genótipo de intolerância à lactose) estava aumentada nos indivíduos que não responderam às dietas com restrição da lactose (72%) quando comparados aos que responderam (51,9%; $p=0,047$) e saíram da SM após 2 meses destas dietas. Para o *rs4988253*, o genótipo *C/C* de intolerância à lactose, tendeu a ter uma frequência maior (77,3%) entre os permaneceram na SM comparado aos que responderam com sucesso à dieta e saíram da SM (57,1%; $p=0,066$). Nesta mesma linha de raciocínio, quando se avalia a tabela 21, observa-se que ao se calcular o risco de não responder a estas dietas, corrigido para para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico, observou-se que quem era intolerante, genótipo *G/G*, *rs182549*, teve 2,51 mais chances de não responder as dietas com restrição de lactose (1 e 2), em relação aos outros tolerantes genótipos, com resultado significativo (95%CI=1,01-6,39, $p=0,048$). E ao se analisar o *rs4988253*, quem era genótipo de intolerância, *C/C*, teve 2,21 vezes mais chances de não responder a dieta 1 e 2, em relação aos outros genótipos, mas sem resultado significativo (95%CI=0,84-7,52, $p=0,100$).

4.10 Frequência de Haplótipos entre casos e controles para SM e entre tolerantes e intolerantes para lactose pelo TTL.

Em relação ao quadro 9, encontram-se distribuídas as frequências de haplótipos em relação aos SNPs estudados nos casos e controles. As frequências dos haplótipos do gene *LCT* não diferiram de forma estatisticamente significativa entre casos e controles para SM embora houvesse uma tendência ($p=0,057$). Já no quadro 10, onde está demonstrada as frequências destes haplótipos entre tolerantes e intolerantes, observa-se uma frequência menor do haplótipo *DEL/GA/C/A/T/A/A/DEL/G* nos tolerantes (7,7%) e maior nos intolerantes (24,5%; $p=3 \times 10^{-5}$). Ao contrário, nota-se uma maior frequência do haplótipo *TG/GA/T/G/C/G/A/T/A* nos tolerantes (37,2%) e menor nos intolerantes (9,2%; $p=3 \times 10^{-5}$).

O quadro 11 mostra os pares de SNPs que estão em desequilíbrio de ligação nos controles, a maioria dos SNPs estão em desequilíbrio de ligação par a par, exceto para os pares:

rs148142676 vs. rs10552864, rs4988235 vs. rs10552864, rs148142676 vs. rs2278544, rs182549 vs. rs5606646992, rs3754689 vs. rs59533246 e rs5606646992 vs. rs4988235.

Tabela 16: relação de cada genótipo por SNP após intervenção de dois meses nas 3 dietas e sua associação com os cofatores da SM.

SNP	FATORES DA SM	DIETA 1			pValor	DIETA 2			pValor	DIETA 3			pValor
		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T	
<i>rs4988253</i>	CC	-1,69 (3,54)	-0,52 (5,26)	-	0,798	-2,18 (3,51)	-3,38 (3,98)	2,5	0,2	-2,39 (3,34)	-1,71 (3,47)	-2,06 (3,37)	0,367
	PAS	-4,38 (21,34)	-3,63 (16,29)	-	0,853	-1,03 (25,68)	-1,15 (23,82)	-10	0,794	1,25 (23,7)	1,78 (14,62)	1,50 (19,66)	1
	PAD	-2,25 (14,61)	-5,45 (10,36)	-	0,491	-4,82 (12,99)	-3,84 (16,09)	0	0,832	-3,12 (12,06)	2,14(8,02)	-0,66 (10,56)	0,163
	HDL-C	0,94 (5,47)	0,66 (6,88)	-	0,941	-1,72 (6,05)	0,3 (4,66)	-5,00 (4,24)	0,334	-1,96 (6,96)	-0,81 (5,68)	-1,40 (6,30)	0,759
	TGs	-7,21 (51,07)	-5,66 (45,33)	-	0,924	9,75 (67,67)	-59,07 (79,70)	13,50 (30,41)	0,035	-9,01 (48,24)	-10,18 (93,25)	-9,58 (72,45)	0,377
	GLICEMIA	-15,67 (76,78)	-36,58 (61,71)	-	0,409	-8,89 (42,65)	-9,53 (33,00)	-21,00 (43,84)	0,792	-0,58 (41,73)	-1,12 (15,07)	-0,84 (31,26)	0,321
<i>rs182549</i>		G/G	G/A	A/A		G/G	G/A	A/A		G/G	G/A	A/A	
	CC	-1,87 (3,39)	-1,25 (4,49)	-	0,728	-2,21 (4,34)	-2,83 (3,9)	2,5	0,291	-2,92 (3,54)	-1,57 (5,17)	-2,45 (0,78)	0,295
	PAS	-5,01 (21,26)	-11,05 (19,12)	-	0,342	-3,41 (23,83)	-1,75 (27,11)	-10	0,952	-3,53 (22,98)	1,26 (17,25)	-5,0 (7,07)	0,771
	PAD	-2,56 (15,1)	-5,26 (10,2)	-	0,553	-7,19 (21,5)	-2,0 (15,76)	0	0,942	-2,32 (15,42)	4,21 (10,18)	0,0 (14,14)	0,093
	HDL-C	1,45 (5,71)	0,6 (5,67)	-	0,685	-0,68 (5,83)	-1,4 (7,2)	-5,0 (4,24)	0,553	-0,6 (7,15)	0,57 (6,67)	1,0 (0,0)	0,615
	TGs	-9,30 (44,82)	-5,2 (45,47)	-	0,791	-0,54 (71,91)	-56,45 (71,52)	13,5 (30,41)	0,019	-25,87 (194,03)	-47 (119,07)	130 (200,82)	0,125
GLICEMIA	-15,4 (43,74)	-24,58 (53,02)	-	0,406	-9,17 (44,55)	-14,45 (35,63)	-21 (43,84)	0,921	-1,38 (31,77)	-2,76 (21,77)	6,0 (12,72)	0,332	
<i>rs148142676</i>		-/-	-/GA	GA/GA		-/-	-/GA	GA/GA		-/-	-/GA	GA/GA	
	CC	-4,3	-2,42 (2,61)	-1,17 (4,07)	0,383	-7,6	-2,36 (4,9)	-2,38 (3,83)	0,367	-	-3,64 (3,65)	-1,47 (4,37)	0,107

	PAS	20	-8,07 (24,24)	-7,56 (17,86)	0,332	0	4,0 (30,43)	-4,02 (23,38)	0,806	-	-8,5 (20,28)	1,25 (20,34)	0,291
	PAD	30	-3,7 (14,32)	-5,27 (11,27)	0,203	-20	-2,67 (16,68)	-4,27 (15,87)	0,456	-	-2,5 (10,34)	2,5 (14,76)	0,388
	HDL-C	8	1,25 (4,73)	1,3 (5,84)	0,374	3	-1,27 (6,92)	-0,72 (6,26)	0,68	-	-1 (3,77)	0,05 (7,53)	0,485
	TGs	-4	-30,79 (55,5)	4,62 (45,49)	0,062	-66	-35,93 (93,79)	-11,79 (70,67)	0,524	-	16,5 (52,59)	-57,44 (191,89)	0,12
	GLICEMIA	-1	-7,13 (81,00)	-23,32 (59,66)	0,616	-8	-15,2 (37,74)	-9,37 (44,57)	0,774	-	-4,3 (8,62)	-1,74 (32,00)	0,913
<i>rs2278544</i>		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A	
	CC	-0,87 (3,82)	-1,27 (4,06)	-2,21 (3,13)	0,377	-3,09 (5,25)	-2,27 (3,36)	-2,26 (4,58)	0,97	-2,44 (5,09)	-1,2 (3,68)	-3,51 (3,63)	0,043
	PAS	-15,45 (20,18)	-5,17 (20,14)	-5,48 (19,12)	0,367	-3,89 (21,47)	-1,43 (26,63)	-2,76 (23,28)	0,811	-13,21 (19,79)	3,79 (16,53)	-7,5 (26,20)	0,055
	PAD	-8,18 (9,82)	-3,28 (12,68)	-2,1 (14,48)	0,397	-5,56 (11,30)	-5,89 (24,61)	-4,13 (15,93)	0,914	-1,43 (8,64)	2,93 (10,65)	-2,5 (18,89)	0,118
	HDL-C	-0,64 (6,44)	1,05 (4,52)	1,31 (6,39)	0,815	0,3 (5,14)	-2,39 (7,04)	0,03 (5,36)	0,434	2,0 (5,48)	0,02 (7,68)	-1,24 (5,46)	0,254
	TGs	-24,18 (48,04)	-4,79 (38,98)	-13,16 (65,24)	0,641	-49,80 (57,46)	-31,14 (76,01)	-1,87 (79,84)	0,215	12,92 (110,93)	-58,01 (201,89)	-2,41 (45,08)	0,419
	GLICEMIA	-9,54 (57,27)	-36,16 (56,96)	-11,44 (35,58)	0,005	-19,9 (37,87)	-3,89 (38,04)	-10,2 (48,12)	0,776	4,0 (27,09)	-0,26 (33,08)	-12,29 (20,37)	0,196
<i>rs3754689</i>		C/C	T/C	T/T		C/C	T/C	T/T		C/C	T/C	T/T	
	CC	-2,32 (3,05)	-1,52 (4,08)	-0,55 (2,9)	0,404	-2,31 (4,33)	-2,53 (4,28)	-2,56 (3,17)	0,755	-1,67 (4,03)	-2,37 (3,85)	-7,45 (2,11)	0,021
	PAS	-6,92 (17,61)	-7,65 (21,79)	-2,00 (20,44)	0,738	-9,13 (20,96)	2,96 (27,71)	0,00 (20,98)	0,182	-5,63 (22,02)	-0,25 (20,63)	-17,50 (20,61)	0,306
	PAD	-4,84 (10,01)	-4,02(13,98)	3,10 (17,05)	0,465	-3,10 (13,12)	-6,11 (18,31)	1,81 (11,67)	0,308	2,16 (14,00)	-0,41 (10,93)	-12,50 (9,57)	0,097
	HDL-C	-0,55 (5,77)	2,26 (5,31)	-0,80 (5,29)	0,064	-1,22 (5,74)	-1,29 (7,66)	-0,58 (4,12)	0,946	0,95 (6,52)	-0,79 (6,65)	-1,75(8,73)	0,644
	TGs	-8,30 (44,39)	-14,28 (54,40)	-2,30 (71,98)	0,953	-29,00 (74,94)	-17,25 (85,25)	-6,00 (53,21)	0,452	-55,38 (206,35)	2,91 (61,13)	-0,75 (28,12)	0,218
	GLICEMIA	-25,60 (61,11)	-7,72 (71,16)	-24,00 (40,83)	0,836	-15,06 (45,84)	-5,29 (37,49)	-6,08(46,42)	0,901	0,50 (35,75)	-4,83 (20,82)	-6,75(14,52)	0,857
<i>rs5606646</i>		G/G	G/A	A/A		G/G	G/A	A/A		G/G	G/A	A/A	
	CC	-2,45 (2,94)	0,17 (5,05)	-2,0 (2,83)	0,229	-2,37 (4,41)	-2,22 (3,36)	-1,45 (1,77)	0,908	-1,69 (4,06)	-2,91 (4,42)	-8	0,245

	PAS	-6,85 (20,12)	-5,33 (21,67)	-10,0 (17,32)	0,924	-2,21 (28,04)	-7,5 (14,22)	5,0 (17,32)	0,564	-2,68 (18,41)	5,82 (25,22)	0	0,415
	PAD	-4,10 (13,08)	-2,0 (12,07)	0,33 (27,02)	0,844	-4,07 (16,98)	-2,5 (10,55)	2,5 (9,57)	0,607	0,41 (13,09)	-0,91 (12,21)	-20	0,273
	HDL-C	0,93 (5,47)	0,81 (4,74)	0,00 (5,29)	0,972	-0,47 (5,84)	-3,15 (7,95)	1,5 (3,7)	0,452	0,27 (5,91)	-2,55 (8,39)	-11	0,234
	TGs	-18,34 (50,84)	15,12 (44,07)	6,33 (67,8)	0,043	-25,96 (76,59)	7,77 (71,40)	9,5 (69,99)	0,308	-26,31 (173,37)	-9,09 (65,37)	-3	0,907
	GLICEMIA	-15,94 (71,26)	-22,62 (57,41)	-5,33 (25,42)	0,803	-13,47 (42,72)	3,62 (36,58)	-31,00 (41,81)	0,424	-3,63 (30,92)	-2,91 (17,75)	-21	0,445
<i>rs5621644</i>		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A	
	CC	-3,52 (3,06)	-2,22 (2,91)	-0,72 (4,18)	0,204	-3,7 (5,5)	-2,55 (3,14)	-2,04 (4,38)	0,878	-2,55 (4,59)	-1,36 (2,71)	-2,52 (4,71)	0,391
	PAS	0,0 (12,25)	-5,86 (20,74)	-7,66 (19,85)	0,673	-10,00 (20,00)	-6,67 (22,43)	1,74 (28,7)	0,219	0,2 (32,25)	0,91 (18,69)	-6,24 (19,92)	0,397
	PAD	0,0 (7,07)	-5,74 (13,38)	-1,15 (14,44)	0,315	-4,0 (15,17)	-6,19 (15,64)	-5,47(23,67)	0,53	4,0 (27,02)	2,27 (13,86)	-1,36 (9,12)	0,557
	HDL-C	-2,6 (9,48)	1,93 (4,73)	-0,03 (5,66)	0,054	-4,6 (3,58)	-0,82 (7,00)	-0,59 (6,18)	0,216	-0,40 (3,49)	-1,0 (8,48)	1,53 (5,68)	0,367
	TGs	-7,4 (47,46)	-19,22 (56,77)	-2,89 (50,87)	0,646	44,0 (111,64)	-26,73 (70,70)	-26,68 (70,9)	0,296	-201,55 (392,01)	-23,08 (110,75)	5,37(81,47)	0,052
	GLICEMIA	-15,6 (36,27)	-31,85 (58,30)	-6,2 (71,84)	0,281	10,8 (27,35)	-13,77 (49,88)	-10,27 (39,49)	0,515	-15,00 (24,80)	-0,83 (35,62)	-6,06 (30,9)	0,649
<i>rs59533246</i>		-/-	-/T	T/T		-/-	-/T	T/T		-/-	-/T	T/T	
	CC	-1,50 (3,31)	-1,87 (4,49)	-1,65 (2,82)	0,421	-2,92 (4,02)	-1,31 (3,06)	-2,92 (4,74)	0,34	-1,98 (3,77)	-2,47 (3,11)	-1,98 (5,64)	0,931
	PAS	-5,33 (22,64)	-5,91 (19,67)	-12,00 (20,16)	0,579	-0,90 (32,7)	-1,66 (20,37)	-4,20 (25,73)	0,813	-1,11 (29,77)	-1,11 (14,77)	-5,05 (19,44)	0,789
	PAD	-1,00 (17,45)	-4,82 (12,28)	-3,00 (13,02)	0,816	-1,81 (13,28)	-6,04 (18,47)	-1,60 (14,05)	0,724	-6,11 (13,64)	2,64 (16,21)	1,31 (12,00)	0,246
	HDL-C	1,56 (5,70)	2,05 (5,63)	0,14 (5,32)	0,611	-1,63 (6,0)	-1,83 (5,52)	0,69 (7,05)	0,174	-2,84 (8,48)	-1,10 (6,13)	2,94 (6,38)	0,142
	TGs	14,56 (43,00)	-13,07 (45,47)	-8,71 (36,52)	0,181	25,54 (95,33)	-4,16 (43,99)	-53,88 (77,53)	0,013	-10,43 (51,68)	-62,31 (230,49)	-17,47 (131,77)	0,299
GLICEMIA	-20,40 (60,46)	-25,64 (56,17)	1,60 (85,94)	0,581	-2,90 (29,80)	-13,54 (44,42)	-12,61 (43,88)	0,65	-3,60 (23,11)	-2,10 (36,55)	-4,21 (19,27)	0,82	
<i>rs10552864</i>		-/-	-/TG	TG/TG		-/-	-/TG	TG/TG		-/-	-/TG	TG/TG	
	CC	0,5 (±2,65)	-0,69 (±4,42)	-2,5 (±3,0)	0,136	-1,18 (1,49)	-2,16 (4,52)	-2,69 (4,15)	0,76	-8,75 (1,06)	-2,95 (4,2)	-1,57 (3,97)	0,053

PAS	-12,00 (±13,04)	-5,22 (± 20,4)	-7,7 (±20,2)	0,719	0,0 (24,94)	-2,0 (21,4)	- 4,08 (25,9)	0,633	0,0 (0,0)	- 4,44 (24,69)	-1,78 (20,16)	0,288
PAD	-9,0 (±8,9)	-5,21 (±20,4)	-4,65 (± 12,7)	0,567	1,67 (9,83)	-4,75 (17,73)	- 4,47 (14,83)	0,492	-10,0 (14,14)	-4,69 (24,69)	2,78 (13,06)	0,911
HDL-C	-1,8 (±4,49)	2,04 (±5,91)	0,74 (±5,38)	0,359	0,83 (3,06)	- 2,0 (7,01)	-1 (6,47)	0,68	-0,5 (14,84)	-1,5 (7,19)	0,52 (6,3)	0,942
TGs	- 5,8 (92,34)	- 6,04 (59,5)	-14,68 (42,89)	0,322	5,33 (66,49)	-15,3 (80,95)	-27,2 (77,22)	0,578	3 (8,49)	2,75 (64,61)	-42,67 (192,1)	0,423
GLICEMIA	- 40,2 (±54,4)	-1,96 (± 80,07)	-23,82 (±55,42)	0,38	-26,33 (36,23)	-5,5 (38,55)	-12,98 (43,13)	0,659	-6,0 (21,21)	-4,25 (15,00)	- 0,92 (34,61)	0,786

CC: Circunferência da Cintura; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica; HDL-Colesterol; Dieta 1: Sem lactose; Dieta 2: Sem lactose e hipoenergética; Dieta 3: Hipoenergética.

Na tabela 17: relação de cada genótipo por SNP após intervenção de dois meses nas 3 dietas e sua associação com outros fatores

SNP	VARIÁVEL	DIETA 1			PValor	DIETA 2			PValor	DIETA 3			PValor
		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T		C/C	C/T	T/T	
<i>rs4988253</i>	LDL	-9,19 (41,96)	-21,25 (30,02)		0,251	5,32 (52,3)	-8,18 (30,59)	(21,92)	0,621	2,14 (39,24)	(48,57)		0,473
	HOMA-IR	-1,18 (3,7)	-1,12 (1,64)		0,991	,03 (4,41)	-0,83 (0,75)	-1,80 (6,48)	0,521	-0,28 (1,06)	-0,22 (1,26)		0,971
	PCR	-1,02 (3,07)	-0,89 (2,20)		0,928	-1,44 (4,12)	-0,90 (2,61)	2,62 (1,38)	0,091	-0,08 (3,66)	0,49 (5,26)		0,706
<i>rs182549</i>	LDL	G/G -9,26 (42,73)	G/A -24,15 (32,37)	A/A	0,159	G/G 4,72 (47,43)	G/A -10,80 (33,65)	A/A (21,92)	0,409	G/G 8,66 (38,85)	G/A (50,25)	A/A 23	0,562
	HOMA-IR	-0,85 (3,69)	-0,69 (2,08)		0,737	-0,35 (3,99)	-0,92(1,01)	-1,80 (6,48)	0,722	-0,68 (1,86)	-0,09 (1,53)	-0,57 (0,74)	0,562
	PCR	-1,33 (3,13)	-0,95 (2,88)		0,918	-1,18 (3,79)	-0,99 (2,38)	2,62 (1,38)	0,098	0,13 (3,19)	1,04 (3,74)	-0,55 (0,49)	0,619
<i>rs148142676</i>	LDL	-/- 29	-/GA -3,76(39,64)	GA/GA 21,74(40,23)	0,084	-/- -7	-/GA 5,21 (28,34)	GA/GA (48,87)	0,742	-/- 14,80(44,43)	-/GA -1,34 (43,86)	GA/GA	0,15
	HOMA-IR	1,07	-1,07 (3,68)	-0,63 (2,34)	0,199	-0,49	-1,76 (1,76)	,02 (3,79)	0,037	-0,62 (1,42)	-0,20 (1,22)		0,54
	PCR	-3,34	-0,82 (2,76)	-1,44(3,28)	0,6	-0,57	-0,40 (2,46)	-1,38 (3,75)	0,788	,44 (4,15)	,55 (3,53)		0,806
<i>rs2278544</i>	LDL	G/G -16,16 (32,20)	A/G -21,69 (38,44)	A/A -7,22 (43,68)	0,304	G/G -11,98 (28,34)	A/G 0,06 (30,72)	A/A 6,44 (55,19)	0,551	G/G 5,91 (46,29)	A/G 1,53 (45,21)	A/A -4,41 (41,03)	0,669
	HOMA-IR	-0,36 (2,27)	-1,13 (1,61)	-1,15 (4,48)	0,53	-1,39 (2,49)	-0,91 (1,43)	0,16 (4,66)	0,271	-1,04 (3,62)	0,30(2,26)	-0,58 (0,77)	0,227
	PCR	-0,87 (2,40)	-0,84 (2,61)	-1,46 (3,49)	0,787	-1,03 (3,09)	-1,08 (2,26)	-1,07 (4,39)	0,45	0,03 (3,25)	-0,24 (4,09)	0,89 (3,23)	0,227
<i>rs3754689</i>	LDL	C/C -26,93 (31,78)	T/C -9,88 (45,33)	T/T -0,58 (37,18)	0,052	C/C -4,20 (50,39)	T/C 9,48 (32,73)	T/T -8,54 (41,77)	0,121	C/C 1,43 (45,36)	T/C (44,26)	T/T 12,75 (44,18)	0,934
	HOMA-IR	-0,38 (2,38)	-0,89 (3,06)	-2,37 (5,24)	0,685	-0,07 (4,43)	-1,02 (1,50)	-0,37 (3,28)	0,604	-0,55 (3,39)	-0,24 (1,33)	-0,67 (0,88)	0,843
	PCR	-0,90 (2,76)	-1,57 (3,33)	-0,82 (1,65)	0,658	-0,94 (2,39)	-1,51 (4,23)	-0,33 (3,33)	0,435	,28 (3,88)	-0,22 (3,44)	-0,32 (4,51)	0,79
<i>rs5606646</i>	LDL	G/G -16,93 (38,47)	G/A -11,92 (48,23)	A/A -4,66 (34,15)	0,758	G/G 0,28 (43,78)	G/A -1,10 (48,15)	A/A -11,00 (15,56)	0,741	G/G 6,53 (47,99)	G/A (38,99)	A/A -24	0,197
	HOMA-IR	-0,70 (3,05)	-0,97 (2,27)	-0,51 (0,83)	0,868	,25 (0,67)	-0,25 (1,59)	-1,50 (3,46)	0,587	-0,03 (2,13)	-0,28 (1,20)	0,18	0,817

	PCR	-1,04 (2,80)	-2,20 (3,86)	,48 (0,75)	0,278	-0,82 (2,47)	-1,78 (5,88)	-0,56 (1,90)	0,898	,37 (4,12)	-0,52 (2,50)	0,11	0,501
		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A	
<i>rs5621644</i>	LDL	-15,80 (13,31)	-10,02 (45,35)	-21,48 (39,77)	0,728	9,00 (109,47)	2,00 (34,57)	-0,39 (34,90)	0,738	0,10 (6,93)	-5,00 (46,85)	6,19 (44,71)	0,783
	HOMA-IR	-0,40 (4,50)	-1,01 (3,00)	-0,99 (3,33)	0,186	-0,24 (1,28)	,11 (4,86)	-0,80 (2,32)	0,853	-0,42 (1,07)	-0,19 (1,18)	,16 (2,28)	0,794
	PCR	-0,49 (3,36)	-1,41 (3,70)	-0,90 (2,05)	0,833	-0,73 (1,63)	-1,04 (4,87)	-1,07 (2,90)	0,834	-1,06(5,61)	,86 (3,90)	-0,36 (3,04)	0,36
		-/-	-/T	T/T		-/-	-/T	T/T		-/-	-/T	T/T	
<i>rs59533246</i>	LDL	-7,11 (45,66)	-11,64 (43,99)	-22,95 (33,91)	0,409	-4,90 (77,57)	4,59 (30,19)	-7,47 (31,43)	0,16	-5,05 (18,36)	-0,27 (43,53)	20,55 (50,02)	0,091
	HOMA-IR	-0,69 (2,11)	-0,88(3,47)	-0,30 (1,85)	0,041	,23 (1,40)	-0,36 (4,99)	-0,90 (1,39)	0,185	-0,10 (1,21)	-0,46 (1,12)	-0,16 (1,37)	0,461
	PCR	-1,60 (3,77)	-1,01 (3,07)	-1,29 (2,90)	0,868	-2,32 (6,45)	-0,78 (2,17)	-0,93 (2,62)	0,925	-0,25 (4,41)	1,25 (3,59)	-0,40 (4,06)	0,299
		-/-	-/TG	TG/TG		-/-	-/TG	TG/TG		-/-	-/TG	TG/TG	
<i>rs10552864</i>	LDL	-15,80 (46,80)	-14,86 (43,30)	-16,29 (39,63)	0,938	-11,66 (14,28)	2,97(40,71)	-0,62 (46,47)	0,318	1,50 (36,06)	0,50 (44,15)	1,50 (47,45)	0,844
	HOMA-IR	-4,82 (6,81)	-0,85 (2,23)	-0,52 (3,06)	0,398	-0,71 (3,33)	-0,83 (1,57)	-0,43 (3,99)	0,868	0,07 (0,15)	-0,35 (1,15)	-0,27 (2,9)	0,709
	PCR	-0,00 (0,89)	-2,13 (3,28)	-0,79 (2,9)	0,221	0,84 (2,65)	-1,98 (4,63)	-0,73 (2,37)	0,219	0,15 (0,06)	0,22 (2,58)	-0,03 (4,41)	0,982

Quadro 9 Frequência dos haplótipos formado pelos SNPs do gene *LCT/MCM6* em casos e controles para SM

rs 10552864	rs 14814267	rs 182549	rs 2278544	rs 3754689	rs 560664699	rs 56211644	rs 59533246	rs 4988235	Controles	%	SM	%	pValor
DEL	DEL	G	A	T	G	A	T	C	20	6,4	6	2,8	0,057
DEL	GA	G	A	T	A	A	DEL	C	38	12,2	30	14	
DEL	GA	G	A	T	G	A	DEL	C	20	6,4	6	2,8	
TG	DEL	G	G	T	G	A	T	C	16	5,1	3	1,4	
TG	DEL	G	A	T	G	A	T	C	21	6,7	19	8,9	
TG	GA	G	G	C	G	A	T	C	40	12,8	30	14	
TG	GA	G	A	C	G	G	DEL	C	73	23,4	56	26,2	
TG	GA	A	G	C	G	A	T	T	54	17,3	38	17,8	
TG	GA	G	G	C	G	G	DEL	C	7	2,2	11	5,1	
OUTROS									25	8	15	7	

Quadro 10 Frequência dos haplótipos formado pelos SNPs do gene *LCT/MCM6* em tolerantes e intolerantes para lactose pelo teste TTL

rs 10552864	rs 14814267	rs 182549	rs 2278544	rs 3754689	rs 560664699	rs 56211644	rs 59533246	rs 4988235	Tole rantes	%	Intole rantes	%	pValor
DEL	GA	G	A	T	A	A	DEL	C	6	7,7*	24	24,5**	3x10-5
DEL	GA	G	A	T	G	A	DEL	C	3	3,9	3	3,1	
TG	DEL	G	A	T	G	A	T	C	3	3,9	11	11,2	
DEL	DEL	G	A	T	G	A	T	C	3	3,9	3	3,1	
TG	GA	A	G	C	G	A	T	T	29	37,2**	9	9,2*	
TG	GA	G	G	C	G	A	T	C	12	15,4	17	17,3	
TG	GA	G	A	C	G	G	DEL	C	15	19,2	9	9,2	
TG	DEL	G	G	T	G	A	T	C	1	1,3	6	6,1	
TG	GA	G	G	C	G	G	DEL	C	3	3,8	4	4,1	
TG	GA	G	A	C	G	A	DEL	C	2	2,6	4	4,1	
OUTROS									1	1,3	8	6,1	

Quadro 11. Desequilíbrios de Ligação significantes entre os pares de SNPs no gene *LCT/MCM6*

	<i>rs10552864</i>	<i>rs148142676</i>	<i>rs182549</i>	<i>rs2278544</i>	<i>rs3754689</i>	<i>rs5606646992</i>	<i>rs56211644</i>	<i>rs59533246</i>	<i>rs4988235</i>
<i>rs10552864</i>	*								
<i>rs148142676</i>	-	*							
<i>rs182549</i>	+	+	*						
<i>rs2278544</i>	+	-	+	*					
<i>rs3754689</i>	+	+	+	+	*				
<i>rs5606646992</i>	+	+	-	+	+	*			
<i>rs56211644</i>	+	+	+	+	+	+	*		
<i>rs59533246</i>	+	+	+	+	-	+	+	*	
<i>rs4988235</i>	-	+	+	+	+	-	+	+	*

Tabela 18: Razão de chances de sair da SM, comparando-se as dietas 1 ou 2 com a 3, corrigido para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico

	Dieta 1	Dieta 2	Dieta 3
Saiu da SM	22 (26,2%)	17 (22,1%)	9 (11,7%)*
Permaneceu com SM	62 (73,8%)	60 (77,9%)	68 (88,3%)**

p=0,05

*reduzido (p=0,024)

** aumentado (p=0,024)

Tabela 19: Chances de sucesso na resposta das dietas com restrição da lactose em relação a dieta apenas com restrição energética na SM

	Odds Ratio	IC (95%)	pValor
Dieta 1	2,72	1,16-6,39	0,022
Dieta 2	2,17	0,89-5,28	0,087

Tabela 20: Associação entre o genótipo de intolerância à lactose para os rs182549 e rs4988235 com a resposta às dietas com restrição de lactose (dietas 1 e 2)

	rs182549		rs4988235	
	Genótipos A/A + A/G (TL)	Genótipos G/G (IL)	Genótipos T/T + T/C (TL)	Genótipos C/C (IL)
Saiu da SM	13 (48,1%)	14 (51,9%)	9 (42,9%)	12 (57,1%)
Permaneceu com SM	28 (28%)	72 (72%)	17 (22,7%)	58 (77,3%)
	p=0,047		p=0,066	

Tabela 21: Risco de não responder à dieta em pacientes IL, corrigido para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico

		Odds Ratio	IC (95%)	pValor
rs182549	G/G em relação a G/A e A/A	2,51	1,01-6,39	0,048
rs4988235	C/C em relação a C/T e T/T	2,51	0,84-7,52	0,1

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostra que o portador da SM, além dos cofatores alterados, também apresenta outros parâmetros associados com esta síndrome, que foram: a PCR (4,557mg/L, $p<0,001$), o HOMA-IR (4,2675, $p<0,001$) e baixa concentração sanguínea de vitamin D (26,80ng/mL, $p=0,01$), quando comparados aos controles. Todos estes fatores correlacionados são também fatores de risco para DIC. Some-se a isso que, entre eles, houve uma alta prevalência de IL, (87%, pelo SNP-*13910C>T* tabela 14). A dieta sem lactose melhorou os parâmetros da SM e outros fatores associados, tais como, fatores antropométricos, HOMA-IR e PCR, de forma mais acentuada que na dieta apenas com redução calórica. Este fato refletiu chance de sucesso na retirada do paciente da SM com a dieta apenas sem lactose que foi 2,7 vezes maior que na dieta apenas com redução energética. O diagnóstico genético da IL por meio dos *rs4988235* e *rs182549* apresentou alta sensibilidade e especificidade, demonstrando sua aplicabilidade em nossa população. Com relação aos demais SNPs estudados, estes estão em desequilíbrio de ligação com estes dois primeiros, mas não podem ser usados no diagnóstico da IL com a mesma sensibilidade e especificidade dos dois primeiros. Entretanto, estas variantes genéticas são modificadoras da resposta à intervenção dietoterápica em portadores da SM e devem ser usadas como marcadores desta resposta. Esta pesquisa é única ao avaliar a intervenção dietoterápica com retirada de lactose na SM e demonstra, pela primeira vez, que pacientes com SM respondem de maneira eficaz à dieta sem lactose, saindo do grupo de alto risco para doença isquêmica cardíaca.

5.1 Estudo caso controle para SM

De acordo com o perfil sócio demográfico da amostra estudada, 467 pessoas, entre casos e controles, a média foi de 84,15% de mulheres, bem maior que dos homens, que foi de 15,85%, resultado que está de acordo com o obtido em outros estudos brasileiros (PIMENTA, 2008; SÁ & MOURA, 2010; HESS; TRAMONSTINI & CANUTO, 2014). Esse perfil da população pode ser atribuído às questões de gênero ainda presentes na sociedade que promovem o desenvolvimento de diferentes padrões culturais e comportamentais entre homens e mulheres diante da saúde e doença (TRAVASSOS et al., 2002; FIGUEIREDO, 2005; MACHIN et al., 2011). Historicamente, as mulheres buscam em maior escala o atendimento médico e a demanda

masculina por serviços ambulatoriais é descrita, em sua maior parte, como gerada por motivos de trabalho ou pelo seguro social, enquanto que a demanda feminina se apresenta essencialmente como espontânea, sugerindo maior preocupação destas com a saúde (PIMENTEL et al., 2011).

Em relação à idade, a média foi de 57,7 anos para os casos e 41,3 anos para os controles. A faixa etária predominante para os controles foi de adultos jovens e para os casos, meia idade. Neste trabalho foi realizada triagem de pacientes portadores de SM no Centro de Endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos, onde é mais frequente um público de meia idade à idoso. Ao se tentar parear os dois grupos, houve dificuldade de encontrar jovens portadores de SM para os casos e idosos sem SM para os controles, pois o avanço da idade tem associação direta com a síndrome metabólica. Isso ocorre, não só, por elementos fisiológicos que acompanham o processo de envelhecimento, como por variações na função das células β -pancreáticas, acúmulo de fatores de risco ao longo do tempo e alterações hormonais, especialmente em mulheres (SILVA *et al.*, 2012; HESS; TRAMONSTINI & CANUTO, 2014). Além disso, as condições clínicas que compõem os critérios diagnósticos da SM começam a manifestar-se na idade adulta ou na meia-idade e aumentam muito com o envelhecimento, alcançando o pico na sexta década de vida para homens e na oitava década de vida para mulheres (PENALVA, 2008). Some-se a isso que o envelhecimento da população é um fenômeno mundial e o Brasil não é exceção nesse panorama (BRASIL, 2012).

Quanto aos critérios diagnósticos da SM, entre casos e controles, tabela 4, todas as médias encontram-se maiores nos casos porque 100% deles são portadores de SM e, ao contrário, os controles apresentam valores normais para estes parâmetros, como esperado. Isto é comprovado pela diferença estatisticamente significativa entre os casos e controles para todos os parâmetros da SM ($p < 0,001$). Os pacientes foram triados pelo *IDF*, 2006, e precisavam apresentar, no mínimo, 3 cofatores, sendo que um deles, a CC elevada, é obrigatória. No entanto, muitos nesta pesquisa apresentaram 4 a 5 cofatores, por isso que os valores se encontram tão elevados em todos os parâmetros. Esta mesma situação foi vista em outros artigos em que os autores também encontraram alta prevalência de indivíduos com mais de 3 cofatores de diagnóstico da SM em outros países (AFRAND et al., 2016; PARINI et al., 2016) e também no Brasil (FREITAS, et al., 2013; TURI et al., 2016).

Além dos cofatores da SM, a I-DBSM (2005) sugere a avaliação de outros parâmetros (colesterol total, LDL-C, VLDL-C, PCR, creatinina, uréia, ácido úrico, vitamina D, microalbumina urinária, insulina e HOMA-IR) descritos na tabela 5, no intuito de descartar

qualquer outra alteração ligada a esta síndrome. As médias destes parâmetros diferiram entre casos e controles para o colesterol total, PCR, HOMA-IR e vitamina D que estavam alterados nos casos. As exceções foram a uréia e a creatinina, que não diferiram significativamente entre casos e controles. Apesar da sugestão das I-DBSM (2005), não é muito comum em estudos brasileiros sobre a SM avaliar todos estes parâmetros (GRILLO et al., 2016; KUSCHNIR et al., 2016; TURI et al., 2016). A exceção é o Estudo Brasileiro Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-BRASIL), uma coorte multicêntrica, que avaliou 14.545 pessoas, entre 35 e 74 anos, de 6 capitais brasileiras. Os autores encontraram que o HOMA-IR, PCR e LDL-C de pessoas “metabolicamente não saudáveis”, que eram 2902 pessoas, encontravam-se também aumentados, com os seguintes resultados: 3,39; 3,10mg/L e 131,4mg/dL, respectivamente. Já os indivíduos sem alteração metabólica, apresentavam, HOMA-IR de 0,87, PCR de 0,77mg/L e LDL-C de 126,7. A definição de “metabolicamente não saudáveis”, englobava 4 critérios, ao invés de 3, comumente aceito para o diagnóstico da SM (DINIZ et al., 2016). Estes resultados do ELSA-BRASIL estão de acordo com os resultados encontrados no nosso estudo.

Ainda sobre a tabela 5, em relação às alterações apresentados nos casos em relação aos níveis elevados de PCR, colesterol total e HOMA-IR, e reduzidos de vitamina D é possível inferir algumas observações. A diminuição da vitamina D (26,80ng/mL) nos pacientes portadores de SM também foi observado em outros estudos. As explicações fornecidas por outros autores seriam de que a baixa exposição solar e o sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo reduziriam os níveis de vitamina D nestes pacientes (GODALA et al., 2016; KHOSRAVI-BOROUJENI; AHMED & SARRAFZADEGAN, 2016; LEE et al., 2016); e pelo baixo poder aquisitivo da população, pois leites e derivados eram produtos mais onerosos e por isso, foram menos consumidos na pesquisa (LÉGER-GUISTHAU et al., 2016). Estas duas últimas explicações se ajustam bem a esta pesquisa, pois há uma alta prevalência de pacientes com obesidade (IMC médio= 32,11kg/m², tabela 6) e baixo poder aquisitivo (tabela 7). Em relação ao colesterol total, ele está elevado (203,07 mg/dL) porque a hipercolesterolemia está associada ao aumento do HOMA-IR, PCR e obesidade (V-DBD, 2013), alterações presentes nos pacientes com SM. O HOMA-IR, cuja média foi elevada (4,2675) nos casos de SM do presente estudo, indica resistência à insulina, corroborando outros trabalhos em pacientes com SM (SANTOS et al., 2015; DINIZ et al., 2016). Alguns autores, recentemente buscaram explicar esta fato detalhadamente e desenvolveram um novo método (cell lysis-free quantum dots ou QDots) para analisar o papel bioquímico de várias quinases neste processo, a saber: p38 (proteína 38), JNK (c-jun-N-terminal Kinase), IKK β (Inibidor do Fator Nuclear Kappa B), IRS-

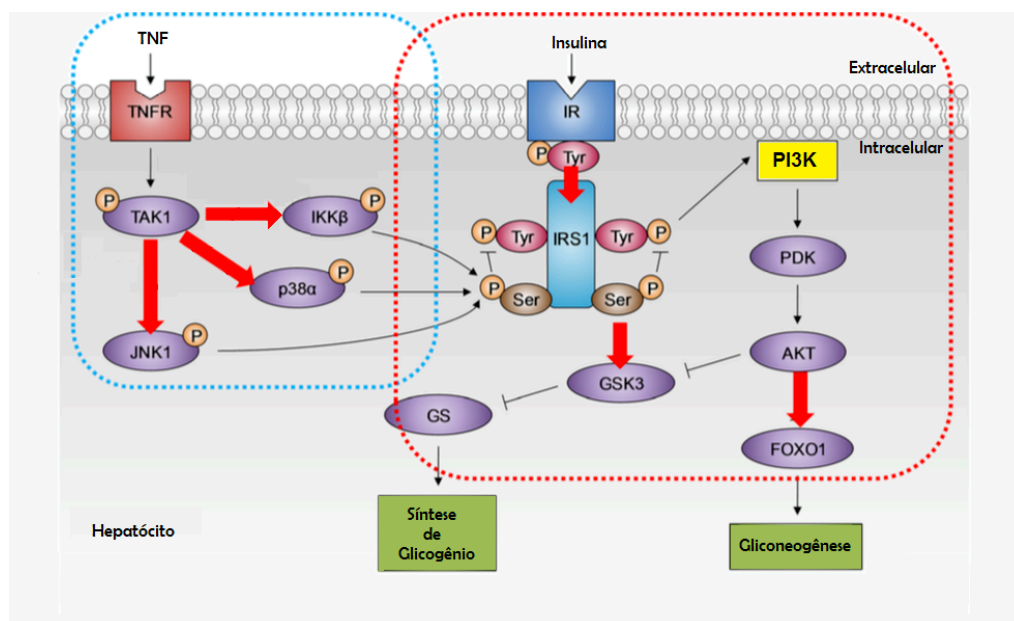
Iser (Receptor de Insulina 1 serina), IRS-1tyr (tirosina), GSK3 β (glicogênio sintase quinase 3 beta) e FOXO1 (proteína forkhead box 01), todas envolvidas na cascata da insulina. A ideia era verificar o papel do TNF na resistência à insulina, pois este tem sido considerado o maior indutor de RI (KIM et al., 2015). Vale a pena lembrar que uma das células que mais produz TNF é o adipócito, considerado há muito tempo, como um tecido metabolicamente ativo (AHIMA e FLIER, 2000) e nesta pesquisa o IMC médio foi de obesidade (tabela 6). Além disso, indivíduos com SM apresentam níveis elevados de TNF circulante (RUIZ-CANELA, BES-RASTROLLO, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, 2016).

O TNF age por mecanismos diretos ou indiretos na sinalização da ação da insulina. Este é o mais extensivamente estudado e estimula diretamente a fosforilação da serina do IRS-1, ao invés da tirosina (AGUIRRE et al., 2002), diminuindo a expressão do receptor de insulina, da IRS-1 e do GLUT-4 (RUAN et al., 2002). Indiretamente interage com células musculares, células hepáticas e tecido adiposo para causar a RI. Estes estímulos levam a sobreposição de sinais das vias comuns *upstream* das quinases da cascata de insulina, tais como, proteínas IRS1-4, PI3K (fosfatidil inositol 3) e AKT/proteína quinase B (PKB) e ativação de várias quinases, p38 α , JNK1 e IKK β na sinalização inflamatória. Como consequência, ocorre a RI que leva à redução da GSK-3 e fosforilação FOXO1, seguida pela diminuição da síntese de glicogênio e aumento da gliconeogênese (KIM et al., 2015) (FIGURA 11). Estes mecanismos explicariam o aumento da PCR (SANTOS et al., 2015; SHAHARYAR et al., 2015; MIRHAFEZ et al., 2016), dos parâmetros antropométricos, CA, CQ, IMC, CB (tabela 6) (SANTOS et al., 2015), do colesterol total (tabela 5) e dos cofatores da SM (tabela 4) nestes pacientes (MIRHAFEZ et al., 2016). Todo este mecanismo de aumento do TNF acontece porque a SM é uma alteração inflamatória crônica de baixo grau (TUMOVA et al., 2013; SHAHARYAR et al., 2015; MIRHAFEZ et al., 2016). Por isso há produção de radicais livres, óxido nítrico e pouca defesa antioxidante (TUMOVA et al., 2013), mecanismos que elevam a PCR (GAWLIK et al., 2016). Inclusive, alguns autores concluíram, em sua pesquisa, que a PCR pode aumentar progressivamente com o número de cofatores da SM (MIRHAFEZ et al., 2016) e tudo pode ser ainda pior com o avançar da idade, que é o caso da amostra nesta pesquisa (LANE-CORDOVA et al., 2016). A PCR, então, se liga à leptina, causando resistência à este hormônio, o que piora o estado de hiperfagia, obesidade e SM (HRIBAL, FIORENTINO, SESTI, 2014).

Ao se analisar a distribuição dos pacientes por dieta em relação aos dados demográficos, tabela 7, há uma predominância do gênero feminino, achado já explicado anteriormente, mas que não apresenta diferença significativa entre os grupos de intervenção. A maioria dos

pacientes se autodeclarou negra, em torno de 50%. Com relação ao efeito da cor de pele na SM, as pesquisas não são conclusivas (LEITÃO & MARTINS, 2012). Em estudo transversal realizado por Barbosa e colaboradores (2010), em um subgrupo populacional de

Figura 11: Cascata da insulina associada à inflamação em hepatócitos



Adaptado de Kim e colaboradores (2005). O ensaio “QDot” foi desenvolvido para analisar varias quinases que são chaves na RI associada à inflamação. As setas em vermelho são as vias inflamatórias e seus efeitos. As proteínas p38α, JNK1 e IKKβ estão envolvidas com a via inflamatória e IRS1ser307, IRS1tyr, FOXO1 e GSK3β são as vias da cascata da insulina.

Salvador/BA, utilizando-se a cor de pele auto referida (branca, parda e negra) e critério de SM do NCEP – ATP III, a prevalência geral da SM não diferiu entre brancos (23,3%), pardos (23,3%) e negros (23,4%). Em outro estudo de Sá e Moura (2010), a cor de pele também não se mostrou associada a condição de síndrome metabólica. Entretanto, naquele estudo realizado por Barbosa e colaboradores (2010), quando a associação foi analisada separadamente por sexo, observou-se que, enquanto entre os homens, a maior prevalência de SM foi em brancos que em negros, entre as mulheres, a maior prevalência da SM ocorreu entre as negras, sugerindo a cor de pele negra como fator de proteção para a SM em homens, e como fator de risco em mulheres com esta cor de pele (ALMEIDA, 2016). Num estudo recente no qual se avaliaram dados de 6.487 indivíduos, pertencentes a 3 coortes brasileiras, os autores analisaram cerca de 370.000 SNPs em um estudo em escala genômica (*genome-wide*). Uma das três coortes era uma amostra de base populacional obtida na cidade de Salvador/BA. O estudo concluiu que a população

soteropolitana tem 50% de ancestralidade Africana, 43% de Européia e apenas 7% de Ameríndia (SANTOS et al., 2016). Estes resultados estão de acordo com a avaliação auto-referida realizada nesta pesquisa que foi também em torno de 50% de afrodescendentes. Em contrapartida, outros autores perceberam que em Salvador/BA a classificação auto-referida como “negra” não foi fiel ao resultado encontrado na ancestralidade genômica. Após avaliarem 370.539 SNPs em 5.851 participantes, os pesquisadores encontraram que 49.3% se auto-referiram como negro e 50.5% eram negros através dos marcadores de ancestralidade ($p < 0.001$) (LIMA-COSTA et al., 2015). Estes mesmos autores sugeriram que no Brasil é comum evitarem a classificação auto-referida de “não-branco”, especialmente os negros, pois está atrelado a características negativas e isto foi bem evidente na população de Salvador, que, curiosamente, há maior contribuição ancestral africana. Apesar destes resultados, o estudo de Lima-costa e colaboradores, 2015, não representa a população total de Salvador, pois a quase totalidade dos participantes morava em locais de baixo poder aquisitivo.

Em relação a renda, quase 41% da amostra apresentou renda até 1 salário mínimo, enquanto 35% recebiam de 1 a 2 salários mínimos. Segundo Leitão e Martins (2012), diversos determinantes associado ao baixo nível econômico fazem parte da etiologia da SM, tais como, a desnutrição pregressa e ambientes obesogênicos, nos quais prevalece a alimentação com alta densidade energética, e pobre em nutrientes, por ter custo mais baixo. A relação inversa entre densidade energética e custo dos alimentos torna a alimentação à base de cereais refinados, açúcares e gorduras mais acessível quando comparada aos alimentos mais saudáveis, como carnes magras, peixes, frutas e legumes frescos (SOARES, 2013; ALMEIDA, 2016). Assim, o baixo nível socioeconômico está associado a menor disponibilidade e variabilidade alimentar e a ingestão de alimentos energeticamente densos. Estes, por sua vez, estão relacionados a ocorrência de obesidade e de outras doenças crônicas não transmissíveis, aumentando a possibilidade dos indivíduos desenvolverem síndrome metabólica (SOARES, 2013; ALMEIDA, 2016). Inclusive, o consumo de produtos lácteos e derivados foi também maior entre aqueles com um maior poder sócio-econômico (DREHMER et al., 2015; HARTWIG et al., 2016). Em relação ao etilismo e tabagismo, no presente estudo, não houve diferença significativa entre os grupos casos e controles para SM, e a maioria se auto-declarou como “sem consumo”. Este resultado é interessante porque o consumo excessivo de bebidas alcoólicas e tabagismo estão entre os principais problemas de saúde pública em todo o mundo (ALCANFÔR, 2014) e foram positivamente associados à SM (LEITÃO E MARTINS, 2012). Mas nesta

pesquisa não foram fatores confundidores da resposta à intervenção dietoterápica, pois não houve diferenças entre os grupos com diferentes dietas.

5.2 Ensaio Clínico com três abordagens dietoterápicas em pacientes com SM

Em relação às tabelas 7 e 8, que expressa os resultados sobre a presença de doenças não comunicáveis, e a 9, sobre o uso de medicamentos, é possível observar que os pacientes nas três dietas estavam pareados em relação à quase todos as variáveis, o que permite inferir que os resultados encontrados foram devido à intervenção dietoterápica. A exceção foi o uso de antihipertensivo (tabela 9), pois houve diferenças significantes entre os grupos ($p=0,044$). Isto ocorreu ao acaso, mas reflete o fato da HAS ser o cofator mais prevalente nestes pacientes com SM, com média em torno de 90%, o que também foi encontrado em outros estudos (GORSANE et al., 2015; CHUANG et al., 2016; MANMEE, AINWAN, JANPOL, 2016). A HAS é mais frequente em homens, mas tem crescido muito no público feminino (VI-DBH, 2010), idosos (PEREIRA et al., 2009), afrodescendentes (FLACK et al, 2010; LAI, WARD, BOLIN, 2015), de situação socioeconômica baixa (EWALD E HALDEMAN, 2016) e com sobrepeso/obesidade e/ou CC elevada (LOBOZ-RUDNICKA et al., 2016; MANDVIWALA, KHALID, DESWAL, 2016). Todos estes aspectos são encontrados nos pacientes com SM nesta pesquisa, por isso justifica a alta prevalência encontrada. Esta situação é preocupante, pois tem sido descrito que, entre hipertensos com SM, há uma alta frequência de lesões de órgãos-alvo com prognóstico desfavorável para doenças isquêmicas do coração (MARCHI-ALVES *et al.*, 2012), o que torna esta população ainda mais vulnerável.

Ainda abordando sobre as dietas, vale ressaltar que 700 pacientes foram acompanhados nas intervenções dietoterápicas, mas apenas 257 (36%) seguiram a dieta adequadamente por dois meses. Autores pontuam que a adesão à dieta ocorre quando 80% das recomendações ou prescrições são seguidas (LEITE e VASCONCELOS, 2003). Mas que o paciente precisa ser sujeito da ação, ou seja, participar voluntariamente na resolução dos seus próprios problemas, na mudança da dieta, dos hábitos alimentares, sendo crítico, responsável e autônomo (FRANÇA et al., 2013). Mas mesmo assim, tem sido demonstrado que de 20 a 50% dos pacientes não retornam à consulta e que a média de adesão varia de 29.3% (VIEIRA et al., 2004) à 50% (BAUTISTA-CASTAÑO et al., 2004).

De posse dessas informações, tentou-se minimizar todas as dificuldades para a adesão do paciente à dieta. Além dos atendimentos individualizados, atividades em grupo, sala de

espera e acompanhamento psicológico, os pacientes ainda recebiam ligações telefônicas entre as consultas. Os atendimentos individualizados ocorriam quinzenalmente e era feita, avaliação antropométrica (IMC e CC apenas, a completa só a cada mês) e recordatórios de um dia típico e outro não típico para avaliar esta adesão. Apesar da literatura sugerir que fossem dois dias típicos semanais e um no final de semana (LOVEGROVE et al., 2015), em estudo prévio, piloto, percebeu-se que, por causa das condições financeiras dos pacientes, eles mantinham uma monotonia alimentar que só se alterava no final de semana, o que não justificava realizar dois recordatórios. Ainda para estimular a adesão, realizou-se atividades em grupo, nas quais os pacientes participavam de palestras e bate-papo sobre temas de nutrição sugeridos por eles e sobre a dieta que seguiam. Neste momento, opinavam, discutiam, criticavam e compartilhavam entre si os erros e acertos da dieta. Estas duas atividades eram realizadas exclusivamente por nutricionistas, acompanhados dos seus estagiários. A sala de espera era feita pela equipe de psicologia que abordava temas relacionados, entre outros, à ansiedade, depressão e o seguimento da dieta; além disso, a equipe também realizava consultas psicológicas individuais. Todas estas atividades aconteceram nos 3 grupos de dieta.

Assim a partir dos recordatórios, frequências alimentares e da auto-avaliação do paciente é que se definia se havia seguido ou não a intervenção dietoterápica proposta. Caso o paciente não tivesse seguido adequadamente, era convidado a continuar na pesquisa e acrescentava-se o tempo não seguido, após os dois meses. E caso não tivessem seguido de forma nenhuma, tinham que recomeçar, o que ocorreu por diversas vezes. Uma das grandes dificuldades que muitos tiveram foi a retirada dos leites e derivados da dieta porque são alimentos relacionados a questões emocionais, tantos que muitos desistiram; também houve desistência por causa do alto custo dos produtos sem lactose. Inclusive foi notório a diminuição dos retornos à consulta neste ano de 2016 e os que retornavam justificavam que era devido a “crise financeira do país”, pois muitos não tinham dinheiro nem para o transporte. Sem contar os feriados e festas típicas do Nordeste que também dificultavam o seguimento da dieta. Normalmente após estes períodos, uma boa parte dos pacientes tinha que recomeçar o plano alimentar proposto.

Ainda abordando sobre dietas, as tabelas de 10-12 contem os resultados das variáveis, após a intervenção dietoterápica de 2 meses. É possível perceber que todas dietas foram responsáveis pela melhora do quadro da SM. Na tabela 10, os efeitos sobre o perfil antropométrico são notáveis. As 3 dietas reduziram significativamente o IMC, CA, CQ, CB e percentual de gordura e aumentou também significativamente o percentual de massa magra. A

RCQ não teve resultado significativo, apesar das médias tenderem à diminuição em todas as dietas. Isto ocorreu porque a RCQ é uma razão matemática entre CC e CQ e ambas melhoraram de igual modo. E também na CB, a dieta 2 mostrou-se com tendência à significância ($p=0,061$). Não houve diferença estatisticamente significativa nestas reduções quando se comparou as 3 dietas, mostrando que todas foram efetivas sobre estes parâmetros de igual modo.

Dados desta pesquisa mostram que a dieta 3, hipoenergética (redução de 200 à 500kcal/dia), respondeu conforme o esperado para esta intervenção em relação aos parâmetros antropométricos (tabela 10). Estas intervenções hipoenergéticas já foram as de primeira escolha nos tratamentos de doenças não transmissíveis (XYDAKIS et al., 2004; I-DBSM, 2005; POGOZHEVA et al., 2009). Hoje em dia, devido à dificuldade em segui-la por muito tempo (FRANÇA et al., 2013), pouca efetividade na redução de alguns parâmetros, principalmente, após um determinado período (CHEN et al., 2015; FOWLER, 2016), tem sido discutido na literatura outras opções de intervenção, como o que foi realizado nesta pesquisa com a lactose. Por exemplo, um estudo conduzido com 58 mulheres egípcias, obesas, com SM, de meia idade, foi dividido em dois grupos com intervenções em dois períodos. O grupo A foi formado por 34 mulheres que ingeriram no primeiro período (duas semanas) uma dieta hipoenergética (1000 à 1200Kcal/dia) e mais biscoitos preparados com um tipo de palma do deserto egípcio, chamado Doum (30%), contendo mais fibras e polifenóis; o segundo grupo, B, foi formado por 24 mulheres, com a mesma dieta, mas agora com biscoitos contendo farinha de trigo integral. A quantidade de biscoitos ingerida foi controlada e no primeiro grupo foi retirada 100% da farinha integral. Após avaliações antropométricas e bioquímicas, os grupos foram submetidos ao segundo período (+ duas semanas), mas agora apenas com dieta hipoenergética. Os resultados mostraram que o período apenas hipoenergético não foi tão efetivo quando se comparou com o uso dos biscoitos nutritivos. E o grupo que usou a palma, grupo A, foi ainda melhor. Abordando a fase só hipoenergética, que pode ser comparada com os dados desta pesquisa, houve melhora apenas da CC no grupo B e, no grupo A, melhorou também a RCQ e o percentual de massa gorda (MOATY et al., 2015). Nesta pesquisa além destes parâmetros também houve melhora da CB e CQ, com exceção da RCQ. Em outra pesquisa, autores compararam, curiosamente, duas dietas hipoenergéticas: uma que utilizava carboidratos só à noite e outra que distribuía este nutriente durante o dia. A amostra foi composta por 78 policiais com SM e $IMC > 30 \text{kg/m}^2$ e o resultado foi que a primeira intervenção foi mais efetiva sobre os parâmetros antropométricos. Os autores relacionam este efeito ao equilíbrio na produção hormonal diurna e diminuição da fome noturna, ambos sustentando a perda de peso (SOFER et al., 2011). Outros trabalhos

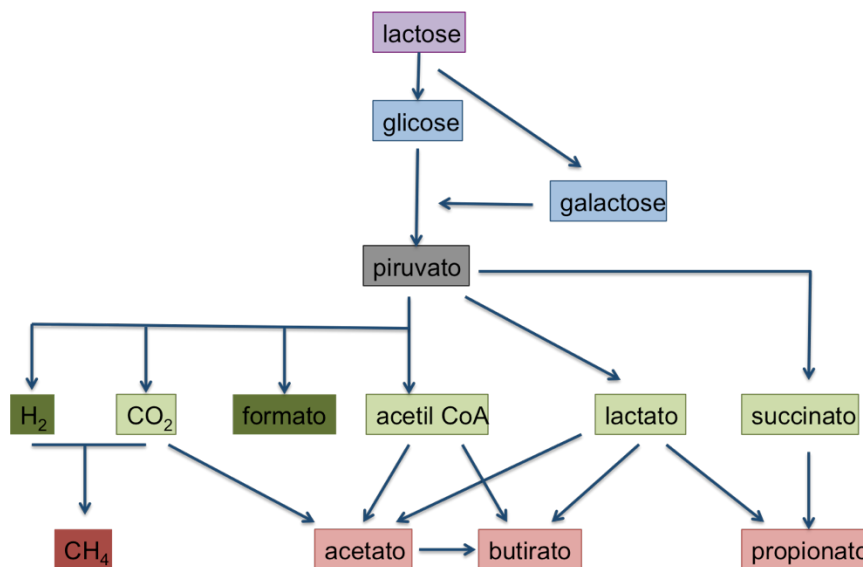
também demonstraram melhora dos parâmetros antropométricos com a dieta hipoenergética (XYDAKIS et al., 2004; GOLUBOVIĆ et al., 2013; TUMOVA et al., 2013; LOPEZ-LEGARREA et al., 2014). Porém num artigo de revisão, publicado recentemente, o autor pontua alguns resultados incongruentes, decorrentes do uso da dieta hipoenergética. O princípio desta dieta é diminuir a ingestão para que haja maior gasto da reserva adiposa (FRAYN, 2013), porém uma dieta com redução exagerada e/ou por muito tempo, pode levar a diminuição da massa magra e causar sérios problemas nos diversos sistemas. É sinalizado, então, o risco de ganho de peso, aumento da adiposidade, incidência de obesidade, aumento do risco cardíaco e até da mortalidade, quando se mantém esta intervenção por muito tempo e ainda faz uso de adoçantes concomitantemente (FOWLER, 2016).

Em relação à dieta 2, ainda na tabela 10, foi possível observar melhora dos parâmetros antropométricos, com exceção também da RCQ e tendência à significância da CB ($p=0,061$). É uma dieta com restrição de lactose e hipoenergética que além de todos os benefícios citados no parágrafo anterior, ainda restringe a lactose. Como a explicação da retirada da lactose está relacionada também com a dieta 1, que é apenas sem lactose (e manteve-se a ingestão energética), as explicações seguintes servirão para ambas as dietas. Assim a dieta 1 também apresentou melhora para todos os parâmetros antropométricos, com exceção da RCQ.

A lactose é um carboidrato que precisa ser digerido pela LTH, lactase hidrolase, enzima produzida e encontrada no intestino. Após 2 anos de idade, há um declínio na sua produção que é progressivo até a idade adulta, caracterizando a HPTA (MONTGOMERY et al, 2007). Há uma alta prevalência de IL ou não persistência da LTH no Brasil que, entre os afrodescendentes, pode chegar a 74% (BOSCHMANN et al., 2015). Por causa disso, este carboidrato pode ser um fator inflamatório para muitas pessoas, pois permanece mais tempo sem digestão no intestino (HE et al., 2008). Quando a atividade da LTH no pequeno intestino não é suficiente para hidrolisar toda a lactose ingerida, a lactose mal digerida entra no cólon, onde é fermentada pela microbiota colônica. A lactose primeiro é hidrolisada pela beta-fosfogalactosidase em glicose e galactose. A galactose é convertida em glicose pela via *Leloir* e depois fermentada (Figura 12). Os metabólitos finais da fermentação da lactose são os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (principalmente acetato, propionato e butirato) e gases (CO_2 , H_2 e CH_4). Alguns metabólitos intermediários como lactato, etanol e succinato são produzidos, mas não imediatamente metabolizados a AGCC (HE et al., 2008) e esta demora de metabolização é que acarreta nos principais sintomas da IL (SZILAGYI, 2010). Este mesmo autor acredita que a microbiota dos pacientes com IL se adapta ao longo dos anos para causar menor desconforto

possível. Desta maneira, estes sintomas serão decorrentes da habilidade da microbiota adaptada em fermentar a lactose e sua habilidade de remover aqueles metabólitos fermentados do cólon (HE et al., 2008).

Figura 12: Fermentação da lactose pela Microbiota colônica

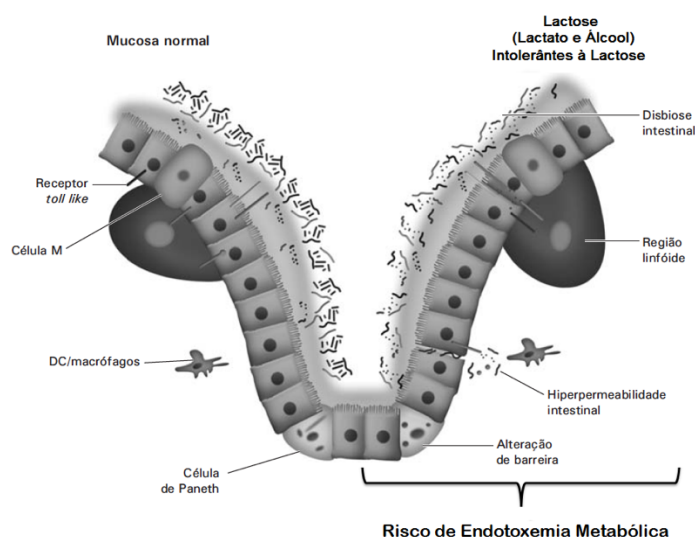


Fonte: He et al., 2008

No caso dos pacientes com SM estudados nesta pesquisa, a situação ainda é pior: além da maioria ser IL (87%, tabela 14) que sabidamente possui uma microbiota intestinal com maior quantidade de bactérias patogênicas (FESTI et al., 2014; MAZIDI et al., 2016). Esta microbiota patogênica digere a lactose que produz as substâncias intermediárias já relatadas e também bastante gás metano. Entre as substâncias intermediárias, o álcool pode alterar a microbiota intestinal (PETRASEK, MANDREKAR, SZABO, 2010) e ao ser absorvido com o lactato, pode causar endotoxemia metabólica (FIGURA 13). Quanto ao metano, este gás pode alterar o metabolismo local, gerando inflamação no intestino e diminuição da liberação de alguns hormônios intestinais, estimuladores da produção de insulina (MATTAR e MAZZO, 2010). Fazem parte destes hormônios, conhecidos como incretinas, o polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) e o peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) que têm sua expressão controlada pelo fator de transcrição TCF7L2 (RANGEL et al., 2014). Esta situação gera um desequilíbrio no metabolismo da insulina, podendo levar a resistência à insulina, causando todos os danos decorrentes desta resistência. Outra questão nestes pacientes IL é que entre os AGCC produzidos, 50% é acetato (HE et al., 2008). Num artigo publicado recentemente na *Nature*, autores discutiram a presença de acetato e sua associação com o risco de SM em ratos.

Descobriram que este AGCC leva a ativação do sistema nervoso parassimpático, promovendo aumento da secreção de insulina pelo estímulo da glicose, aumento na secreção de grelina, hiperfagia, obesidade e, por conseguinte, SM (PERRY et al., 2016).

Figura 13: Produtos intermediários e atuação sobre a microbiota intestinal

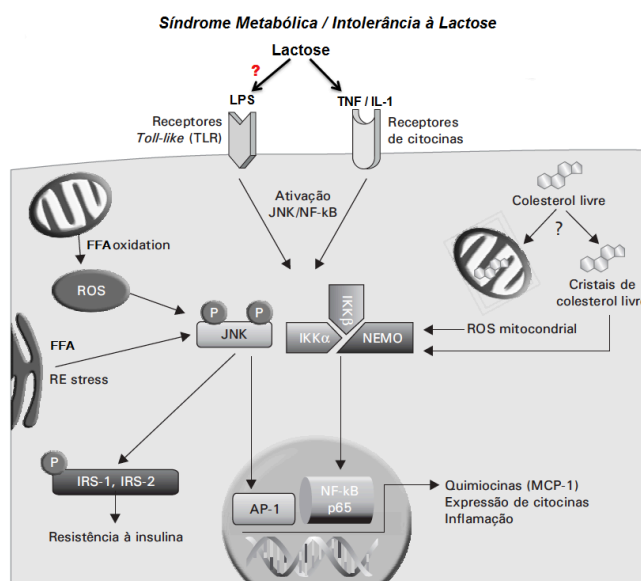


DC: células dendríticas. Produtos intermediários e a própria lactose não digerida poderão levar à disbiose intestinal. Adaptado de Petrask, Mandrekar, Szabo, 2010.

Além destas questões ainda tem o tipo de bactéria presente no paciente com SM, pois há um aumento do gênero *Firmicutes*. Estas bactérias podem causar inflamação local com atração de macrófagos e tudo piora na presença da lactose não digerida. Além disso, facilitam a absorção de lipopolissacarídeos (LPSs), levam a inflamação subclínica, resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade e SM (CARICILLI et al., 2016). Os LPSs são fragmentos de bactérias que podem ser absorvidos de duas principais maneiras: via transcelular, através dos quilomícrons ou via paracelular por “vazamento” nas *tigh junctions* (junções de oclusão) (CAESAR e BACKHED, 2010). Na circulação, os LPSs causam também a endotoxemia metabólica que pode ser responsável por aumento de peso, hiperglicemia, hiperinsulinemia e consequentemente contribuir para diversas doenças, como as hepáticas (ARAÚJO et al., 2014), SM (FESTI et al., 2014), entre outras. Na figura 14 está demonstrado como pode ocorrer este processo. Receptores do tipo Toll (Toll Like Receptor, TRL) são ativados na presença de LPS (e possivelmente da lactose) que estimulam a via JNK. Isto resulta na fosforilação dos receptores de insulina (IRS-1 e IRS-2), ocasionando a RI. Por outro lado, a ativação de IKK

induz a translocação do NF- κ B com consequente transcrição de genes inflamatórios, como os que transcrevem as citocinas inflamatórias e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), que induz a lipogênese. Este mecanismo pode ocorrer em todas as células que possuam os TLRs, desde os enterócitos, adipócitos, hepatócitos a células cerebrais (CAI e LIU, 2012; FARREL et al., 2012; ARAUJO et al., 2014).

Figura 14: Ativação de receptores Toll like e de TNF na IL

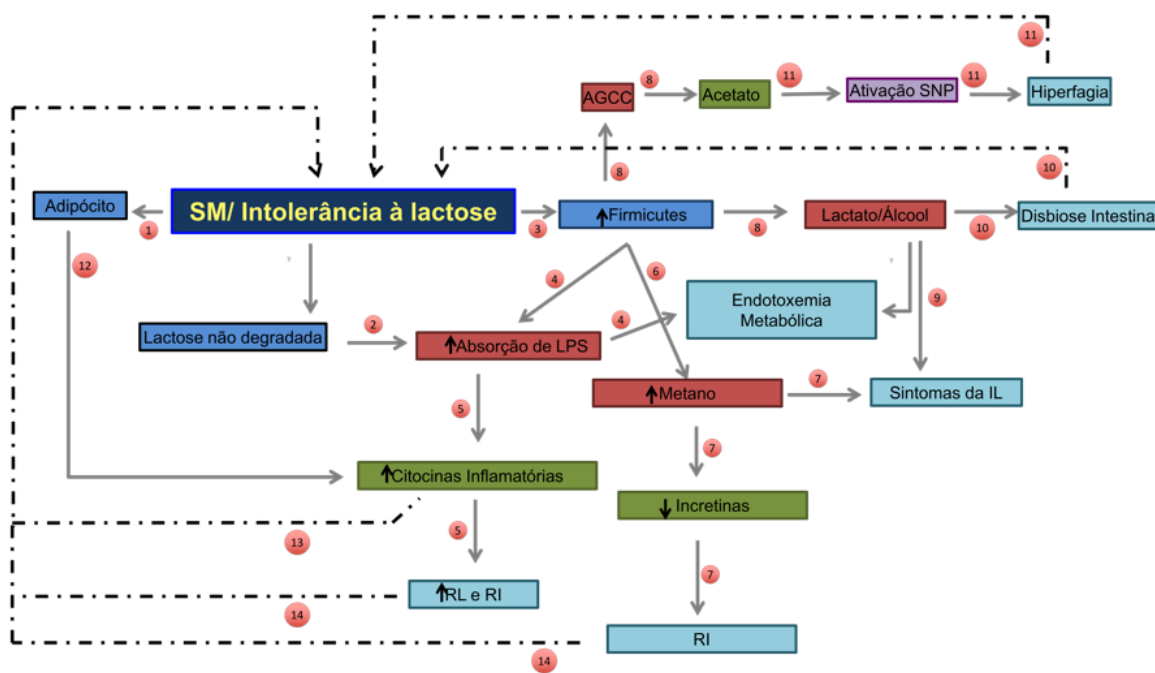


Adaptado de: Farrel et al., 2012

Mas qual a relação então do LPS com a intolerância à lactose? A própria lactose seria um ativador do TLR, como acontece nos recém-nascidos, e desencadear todo o processo inflamatório (HE et al., 2016). Esta pergunta ainda não foi respondida no adulto. Mas o consumo de lactose por estas bactérias, não só é um estímulo para sua multiplicação, causando disbiose intestinal (ARAÚJO et al., 2014), como também para produção exacerbada de metano e de substâncias intermediárias que causa todo o desconforto próprio da IL (MATTAR e MAZZO, 2010). Assim, ao se retirar a lactose da dieta, estes pacientes do grupo 2 e 1, tiveram, provavelmente, uma diminuição do gatilho inflamatório, reduzindo a quantidade de bactérias *Firmicutes* e seus produtos. Isto resultaria na alteração da absorção de LPS no intestino e decréscimo na formação de citocinas inflamatórias e radicais livres. Como consequência, haveria melhora de quase todas as variáveis antropométricas, incluindo a diminuição de peso (CARICILLI et al., 2016). A figura 15 mostra resumidamente o que pode estar ocorrendo com o uso de lactose em pacientes intolerantes com SM. Ao retirar a lactose, pressupõe-se, então,

que os efeitos serão revertidos, através, principalmente, da diminuição da resistência à insulina. Isto acarretará na redução do IMC, CA, CQ, CB, percentual de gordura e aumento do percentual de massa magra (tabela 10) como os que ocorreram sob o efeitos das dietas 1 e 2.

Figura 15: Consequências da ingestão de Lactose em indivíduos IL com SM



SM – Síndrome Metabólica; AGCC: Ácidos Graxos de Cadeia Curta; SNP: Sistema Nervoso Parassimpático; IL: Intolerância à lactose; LPS: lipopolissacarídeo; RL: Radicais Livres; RI: Resistência à insulina. 1 – DINIZ et al, 2016; 2 – HE et al, 2016; 3 – FESTI et al, 2014; 4 – CARICILLI et al, 2016; 5 – FARREL et al, 2012; 6 – MATTAR & MAZO, 2010, MATTAR & MAZO, 2012; 7 – MATTAR & MAZO, 2010; 8 – PETRASEK, MANDREKAR & SZABO, 2010; 9 – SZILAGYI, 2015; 10 – ARAUJO et al, 2013; 11 – PERRY et al, 2016; 12 – CHEN et al, 2012; 13 – FESTI et al, 2014; 14 – KAU, 2014.

Não há trabalhos na literatura que tenham estudado a intervenção nutricional através da retirada da lactose. Os trabalhos apenas avaliam a influência da ingestão dos produtos lácteos sobre os cofatores da SM e do perfil antropométrico (DUGAN, BARONA, FERNANDEZ, 2014) e normalmente em indivíduos com persistência genética da lactase (KETTUNEN et al., 2010). Uma metaanálise, por exemplo, com 22 estudos não conseguiu detectar a associação entre a ingestão do leite e IMC, porém uma correlação negativa entre a ingestão de leite e adiposidade em adolescentes foi observada (BERGHOLDT et al, 2015). Em outro estudo com quase cem mil dinamarqueses, observou-se uma associação positiva entre a ingestão de leite e risco de sobrepeso/obesidade, mas não foi dose-resposta. E esta correlação foi observada em leite desnatado e não com leite com grandes quantidades de gordura (BERGHOLDT et al, 2015), o que tem sido bastante questionado na literatura. Em outros achados, um estudo de

coorte com mais de 120.000 indivíduos adultos, esta correlação de ganho de peso com os tipos de leite não foi vista após análises multivariadas. Mas quando substituíam o açúcar por adoçantes e incluíam suco de frutas juntamente com o leite, havia diminuição do peso, ao que os autores concluíram que outros aspectos da dieta poderiam influenciar no IMC e, que, portanto, a relação de leite e obesidade se mantém desconhecida (PAN et al., 2013). Outra metaanálise envolvendo 31720 europeus relatou que os que carregavam alelos T (tolerantes) ou LP tinham maior IMC que os CC (intolerantes) (KETTUNEN et al., 2010), mas já se demonstrou que os LP ingerem mais leite (HARTWIG et al., 2016) e aí pode estar a resposta.

Já em relação à tabela 11 que aborda os efeitos da intervenção nutricional sobre os cofatores da SM, quando se trata da dieta 3, hipoenergética, é unânime afirmar que a diminuição do peso, principalmente do %massa gorda, (tabela 10), pode melhorar todos os parâmetros da SM, inclusive, porque a diminuição dos adipócitos também reduz a inflamação e a RI. Some-se a isso, o aumento da massa magra (tabela 10). Neste grupo 3, apenas a pressão arterial diastólica e o HDL-C não tiveram resultados significantes, mas ocorreu melhora da média de ambos.

Em um artigo com 26.824 japoneses de meia idade, acompanhados por 5 anos, os autores se propuseram a analisar a relação do peso corporal e o risco para os cofatores da SM. Os participantes possuíam $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, como nesta pesquisa, e os autores concluíram que a diminuição do IMC reduzia a PAS, os níveis de LDL-C, e a glicemia em mulheres e TG em homens (MANDAI et al., 2015). Outros autores apontaram a dieta hipocalórica como responsável pela redução do IMC, melhorando a glicemia e levando a diminuição da adiposidade e citocinas. Como consequência gerariam menor estresse oxidativo que alterariam os cofatores da SM (TUMOVA et al., 2013). Em outra pesquisa realizada por 12 semanas com dieta hipoenergética, houve melhora de todos os parâmetros da SM em 55 obesas com SM. Houve diminuição da CC ($p=0.001$), pressões sistólica ($p=0.001$) e diastólica ($p=0.01$), glicemia de jejum ($p=0.001$), HOMA-IR ($p<0.001$) e TGs ($p<0.001$) e aumento do HDL-C ($p<0.05$). Os autores sugeriram esta dieta como a mais indicada para o tratamento da SM (POLOVINA e MICIĆ, 2010), como também sugere a I-DBSM (2005). Já em outro trabalho, autores tentaram relacionar a perda de peso e melhora dos cofatores da SM, através do aumento da adiponectina e diminuição do TNF. Foram avaliadas 40 pessoas com SM e 40 sem SM. Os autores observaram que os pacientes tinham significativamente menor adiponectina ($p=0.003$) e maior TNF ($p=0.004$) comparado aos controles. Após 4-6 semanas de perda de peso houve melhora da glicemia, insulina, leptina, TGs, mas as concentrações de adiponectina e TNF não

mudaram. Então os autores concluíram que a melhora dos cofatores da SM na perda de peso é independente da alteração daquelas substâncias (XYDAKIS et al., 2004). Ao contrário, em outro artigo, com 90 mulheres também obesas houve aumento dos níveis de adiponectina nos pacientes submetidos a uma dieta hipocalórica, mas por 6 meses, e este efeito estava relacionado a diminuição da glicemia e insulina de jejum e o HOMA-IR ($p < 0.001$) (GOLUBOVIĆ et al., 2013). Acredita-se que a diminuição da gordura corporal proporcione menos ácidos graxos livres e citocinas inflamatórias na corrente sanguínea que diminuiriam os seus efeitos sobre a produção de TGs pelo fígado e todos estes aspectos juntos atuam sobre a melhora da glicemia, PAS e RI destes pacientes (KAUR, 2014).

Agora ao se observar os efeitos da dieta hipocalórica e sem lactose (dieta 2) sobre os mesmos parâmetros da SM, seguem-se os mesmos resultados apontados no parágrafo anterior para a dieta 3 (restrição apenas energética) e mais os benefícios da retirada da lactose. E ao falar na retirada da lactose, explica-se também a dieta 1 (apenas sem lactose). Houve melhora de quase todos os parâmetros da SM, inclusive da pressão arterial diastólica, com resposta significativa, mas manteve-se o mesmo resultado da HDL-C, tanto para a dieta 2 quanto para a dieta 1. Ainda de acordo com a tabela 11, não houve diferença estatística significativa na comparação das dietas entre si sobre a SM. Isto mostra que todas foram efetivas de igual modo sobre quase todos os parâmetros da SM. Enquanto na dieta hipocalórica as maiores benfeitorias estão na redução do peso corporal, na dieta sem lactose, os benefícios estão na redução do foco inflamatório e redução de peso. De acordo com a figura 15 toda a cascata inflamatória é ativada com o uso da lactose, portanto sua retirada, eliminaria o foco causal.

Ao contrário do que se discute nesta pesquisa, pesquisadores tem estudado o uso de produtos lácteos e os benefícios para portadores de obesidade e SM. No entanto, boa parte das discussões giram em torno de pacientes tolerantes à lactose ou com persistência da lactose genética. São caucasianos com consumo, inclusive, bem maior de produtos lácteos que seus pares intolerantes (HARTWIG et al., 2016). Uma pesquisa avaliou, os efeitos do aumento da ingestão de produtos lácteos (sem restrição energética) sobre o perfil antropométrico e cofatores da SM, durante 6 semanas. Os autores concluíram que o consumo de 3 produtos lácteos/dia promovia pequena, mais significativa, melhora dos cofatores da SM (DUGAN, BARONA e FERNANDEZ, 2014). Estes autores não avaliaram se os participantes eram ou não tolerantes à lactose.

Entre muitos aspectos da dieta, a ingestão de leites e derivados tem sido sugerido como protetor de doenças isquêmicas do coração, através da diminuição da pressão (RALSTON et

al., 2012; SOEDAMAH-MUTHU et al., 2012). Isto aconteceria porque os tripeptídeos do leite causariam este efeito, são eles: isoleucina-prolina-prolina e valina-prolina-prolina (XU et al., 2008; CICERO et al., 2013; HARTWIG et al., 2016), bem como, por causa de proteínas que inibem a enzima conversora de angiotensina (ECA) (PIHLANTO-LEPPALA, et al., 2006). Porém isto não foi visto num estudo Mendeliano Randomizado (HARTWIG et al., 2016) e nem num estudo dinamarquês (BERGHOLDT et al., 2015). A propósito deste último estudo, foi utilizada uma população com 98.529 indivíduos e não se detectou associação entre indivíduos Lactase Persistente (tolerantes e que consumiam mais produtos lácteos) e PAS, HAS e doença isquêmica do coração. Nesta mesma direção, uma estimativa combinada de 14 ensaios, envolvendo 702 indivíduos indicaram que os probióticos do leite fermentado também teriam o mesmo efeito sobre a PAS quando comparado ao placebo (DONG et al., 2013). No entanto, outros achados já criticam esta explicação, de que os peptídeos do leite teriam efeito sobre a PAS, por causa da ingestão de leite com alto conteúdo de lipídeos saturados (MARTINI, BORGES e GUEDES, 2014; WEAVER, 2014). Baseado nesta última afirmação que um estudo brasileiro, utilizando os dados do ELSA-Brasil (Estudo Brasileiro Longitudinal da Saúde do Adulto, coorte multicêntrico com 6 capitais brasileiras) com 9835 participantes, investigou se havia associação entre o consumo de leites e derivados, seus tipos e seus nutrientes com a SM. Os autores concluíram que a ingestão de derivados do leite ricos em gordura saturada (manteiga e iogurte) foi inversamente e independentemente associado com a SM em adultos e idosos ($P < 0.001$). E ainda sustentaram que as recomendações dietéticas para evitar esta ingestão não são indicadas pelos seus achados (DREHMER et al., 2015).

Num estudo desenvolvido com 3000 participantes, jovens adultos, os que consumiam mais de 5 produtos lácteos/dia, comparados com o baixo consumo, menos de 1 produto/dia, tiveram 70% de redução/ano de incidência cumulativa de SM (PEREIRA et al., 2002). Em outro estudo também foi visto que havia associação inversa entre consumo de produtos lácteos e risco de SM e DM (DE OLIVEIRA et al., 2012), enquanto outros, ao contrário, encontraram relação positiva ou nenhuma relação com a ingestão destes produtos e a SM e DCVs (LAWLOR et al., 2005; SNIJDER et al., 2007; SOEDAMAH-MUTHU et al., 2012). Autores observaram que o aumento do consumo de produtos lácteos ricos em gordura saturada aumentava o risco de DM2 (EUSSEN et al., 2016), mas diminuía o risco para a SM, porém não souberam elucidar os motivos. Especula-se que as proteínas que inibem a ECA poderiam inibi-la também nos adipócitos, diminuindo a obesidade (DREHMER et al., 2015).

Estas mesmas explicações podem ter associação com a dieta sem lactose 1 e a 2. Os

pacientes substituíram os produtos com lactose por sem lactose. Nota-se isso na tabela 12, na qual a vitamina D permanece sem alteração, após o uso da dieta 1 e 2. Apesar de não haver informações nos rótulos dos produtos, acredita-se que as proteínas e tripeptídeos são mantidos, o que pode acarretar nos efeitos promovidos por estas dietas sobre a PAS que não só por causa da retirada de lactose. Quanto aos outros cofatores da SM, especula-se que a retirada de lactose promova também a diminuição de massa gorda, adipócitos e peso que levariam à diminuição de ácidos graxos livres, inflamação, menor produção de TGs e diminuição da glicemia, como observado na tabela 11.

Já sobre a CC, todas as dietas tiveram efeito com redução significativa. A CC está relacionada a outros cofatores da SM, bem como, ao risco independente de doenças isquêmicas do coração (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011). Artigos mais atuais relacionam a CC à altura como fator de risco alto para doenças isquêmicas do coração (CORRÊA et al., 2016), e também, a cintura hipotrigliceridêmica como preditor de anormalidades metabólicas (LEE; NAM; KIM, 2016) e que ambos seriam muito mais efetivos que a CC isolada (CORRÊA et al., 2016; LEE; NAM; KIM, 2016). No estudo INTERHEART com 14.606 pacientes-controles, pareados por sexo e idade, provenientes de 52 países dos cinco continentes, os autores observaram que quando os pacientes apresentavam CC elevada e níveis baixos de HDL-colesterol o risco de doenças isquêmicas do coração foi maior que com os outros cofatores (MENTE et al., 2010). Assim o fato da CC ter diminuído em todas as dietas ($p < 0,001$ para todas) também facilitou a melhora de todos os outros cofatores da SM e menor risco isquêmico para o coração.

Quanto a HDL-C que não se alterou nas 3 dietas, nota-se que há necessidade de maior tempo de intervenção nutricional e/ou foi devido à presença de polimorfismos genéticos na amostra que impedem melhor atuação das dietas (ZANONI et al., 2016). Autores também relacionaram este resultado à alteração hormonal, idade e aumento de peso, confirmando que a adipogênese tem relação direta com a diminuição da HDL-C (SKRIPNIKOVA A, et al., 2016) e esta, aumenta com a idade (SZOSTAK-WEĞIEREK D, WAŚKIEWICZ A et al., 2015; SKRIPNIKOVA IA, et al., 2016), situações vistas nesta amostra. Então seria necessário maior redução de peso (SKRIPNIKOVA A, et al., 2016) para se obter uma melhora significativa e/ou uma investigação sobre possíveis SNPs, como foi discutido no capítulo de revisão da literatura desta tese.

Por fim, analisou-se a intervenção nutricional com outros fatores sugeridos pela I-DBSM (2005), tabela 12. Em relação à dieta 3, hipoenérgica, houve resultado significativo

para o HOMA-IR ($p=0,04$), insulina ($0,031$) e tendência à significância para a creatinina ($p=0,061$). Os outros parâmetros não apresentaram alteração significativa estatisticamente, mas tiveram médias melhoradas após a intervenção nutricional, que foram: a função renal (ácido úrico, uréia, microalbuminúria), vitamina D, colesterol total, VLDL, LDL-C e PCR. É sabido que o HOMA-IR tem associação direta com o peso corporal e que a diminuição deste acarreta na alteração daquele e vice-versa (MAKARIDZE, GLORGADZE E ASATIANI, 2014). A melhora da RI também levou a uma menor produção de insulina nestes pacientes ($p=0,031$). Isto é evidente porque com a diminuição da resistência, aparentemente, menos insulina passa a ser produzida pelo pâncreas. Além disso, a dieta hipocalórica aumenta a adiponectina (CHEN et al., 2012) e a adiponectina estimula o Glut 4 sem precisar da intermediação da insulina (CHEN et al., 2012; FRAYN, 2013), o que a faz diminuir na corrente sanguínea. Quanto a creatinina ($p=0,061$), se há entrada de glicose na célula, diminuição de massa gorda e maior percentual de massa magra nestes pacientes, uma menor depleção de proteína ocorreu e conseqüentemente, diminuiu a síntese de creatinina (FRAYN, 2013). Dados apontam que a dieta hipoenergética reduz a proteinúria de pacientes renais. Autores, inclusive, sugerem dieta hipocalórica para estes pacientes (GIORDANI et al., 2014), porém não se tem dados de prevenção da doença renal com esta intervenção. Ainda em relação a função renal, estes pacientes possuíam os parâmetros normais e se mantiveram após a intervenção, devido a todas questões pontuadas acima. Quanto aos outros parâmetros, apesar da melhora de todas as médias, a dieta hipoenergética e/ou o tempo de seguimento dela não foram suficientes para um resultado mais expressivo, ou seja, significativo. Um estudo com gêmeos mostrou que a resposta das lipoproteínas à intervenção dietética está mais ligada ao componente genético do que se imaginava (TERÁN-GARCÍA et al., 2004). Portanto os resultados aqui encontrados com o VLDL e LDL-C podem ter também este confundidor genético, ainda que tenham diminuído, após a intervenção. Inclusive um outro artigo mostra bem isso. Num trabalho com ratos, os autores observaram que uma dieta hipocalórica, redução energética de carboidratos de 34%, teve aumento da expressão gênica para adiponectina e PPAR γ no tecido adiposo e que não houve mudança do LDL-C e nem do colesterol total, porém houve redução do HOMA-IR (CHEN et al., 2015), o mesmo visto neste trabalho. Numa pesquisa recente, houve redução da PCR e HOMA-IR de pacientes com obesidade mórbida, submetidos a dieta hipoenergética por 3 meses. Os autores ainda observaram que não houve alteração do TNF e da IL-6 (ROSC et al., 2015). Em relação à PCR, também não ocorreu alteração significativa ($p=0,458$), o mesmo visto por Song e colaboradores (2016), mas em pacientes eutróficos. A perda de peso destes e dos

pacientes no grupo da dieta 3 tem mais relação com a diminuição da RI do que com a de fatores inflamatórios, ainda que não se descarte que um maior tempo de dieta possa levar à diminuição da PCR.

Quanto à dieta 2, hipoenergética e sem lactose, houve resposta significativa para o HOMA-IR ($p=0,001$), para a PCR ($p=0,01$) e VLDL ($p=0,025$). Os outros parâmetros não foram significantes, apesar da melhora das médias após a intervenção. Esta dieta se comportou como a dieta 3, porém houve ainda a diminuição da PCR e do VLDL. Ao se analisar a dieta 1 (sem lactose) também, além da PCR ($p=0,001$), houve resposta significativa para a insulina ($p=0,002$), colesterol total ($p=0,005$), LDL-C ($p=0,003$) e ácido úrico ($p=0,029$). Também houve tendência à significância para o VLDL ($p=0,061$), creatinina ($p=0,092$) e microalbuminúria ($p=0,083$), mas sem alteração significativa para a vitamina D e uréia. A diminuição da PCR pode ser a peça-chave neste quebra cabeça, ainda mais que houve alteração apenas na dieta 1 e 2. Pesquisadores encontraram associação positiva da PCR com a dislipidemia e com a resistência à insulina (DEVARAJ, SINGH, JIALAL, 2009). Concordando com estes autores, outro artigo avaliou a relação entre a inflamação, adiponectina, estresse oxidativo e SM e concluiu que havia alta concentração de PCR nestes pacientes ao se comparar com o grupo controle (CHEN et al., 2012). Que a PCR está elevada em pacientes com SM, não há dúvida, esta pesquisa aqui mostra isto e a literatura também (CHEN et al., 2012). Mas por que só houve diminuição significativa nas dietas que retiraram a lactose? Isto fica ainda mais evidente na comparação das dietas entre si, pois houve resultado significativo entre a dieta 1 versus 3 ($p=0,004$) e 2 versus 3 ($p=0,021$), mas não ocorreu na dieta 1 versus 2 ($p=0,507$) (tabela 12), ou seja, as dietas 1 e 2 tiveram o mesmo efeito. Não há estudos que tenham utilizado dietas restritas em lactose para comparação. Este estudo é pioneiro e trará novas perspectivas de pesquisa em nutrição. Porém estudos com uma dieta com baixo índice glicêmico, considerada antiinflamatória (ROUHANI et al., 2016) ou outra que preconiza a diversidade alimentar (um pouco menos inflamatória) (OLDEWAGE-THERON e KRUGER, 2016), em ambas houve diminuição da PCR. Portanto o que pode ter ocorrido com os nossos resultados é que a retirada de um fator inflamatório, a lactose, levou à diminuição da PCR. Inclusive, numa pesquisa avaliando a PCR em pacientes com SM, os autores observaram que havia correlação estatisticamente significativa entre PCR e IL-6 ($p<0,01$) e PCR com as enzimas antioxidantes SOD (superóxido dismutase) ($p=0,04$) e GPx (glutaciona peroxidase) ($p=0,04$), confirmando o estado de inflamação, alta produção de radicais livres e baixa defesa antioxidante nos pacientes com SM (CHEN et al., 2012).

Ainda abordando sobre a PCR, esta proteína está relacionada com a pressão diastólica ($p < 0,01$), CC ($p = 0,01$), glicemia ($p < 0,01$), TG ($p < 0,01$), HDL-C ($p < 0,01$), ou seja, com todos os cofatores da SM, o que também explica os resultados encontrados na tabela 11 com as dietas 1 e 2 (CHEN et al., 2012) por todos os motivos anteriormente citados. Mas esta relação da PCR não só foi vista com os cofatores da SM. Outros parâmetros que podem estar associados à PCR são a creatinina, microalbuminúria e ácido úrico. Num estudo com uma população chinesa, adulta, a PCR e a SM foram associadas ao aumento do risco de microalbuminúria (JIANG et al., 2013). Nesta tese houve diminuição da PCR, consideravelmente na dieta 1 ($p = 0,001$) e melhora de todos os cofatores da SM (tabela 11), houve também uma tendência a redução da microalbuminúria na dieta 1, $p = 0,083$ (tabela 12). Quanto ao ácido úrico, houve uma redução significativa ($p = 0,029$) também com esta dieta 1 (tabela 12), além dos motivos anteriores expostos para a creatinina, o ácido úrico, por ser uma substância antioxidante (FRAYN, 2013). Sua redução pode estar relacionada a retirada de um fator que estimula a produção de radicais livres que, no nosso estudo, foi a lactose (figura 15). Autores avaliaram a relação do ácido úrico, PCR e SM e concluíram que esta relação é positiva, quanto mais aumenta a PCR e o ácido úrico juntos, maiores os riscos para alterações nos cofatores levando à SM (SAH et al., 2016). Portanto é possível que ocorra redução do risco de SM com a diminuição da PCR, devido a redução concomitante dos cofatores da SM, que foi observado neste estudo. Vale ressaltar ainda que estes pacientes também tiveram aumento do percentual de massa muscular, o que reduz a formação de ácido úrico e diminui a microalbuminúria (FRAYN, 2013).

Em relação à diminuição do HOMA-IR nas dietas 1 e 2, foi resultado também da diminuição da massa gorda e da CC e aumento de massa magra (SEDAKA et al., 2016) (tabelas 10 e 11), o mesmo que ocorreu com a dieta 3. Este resultado é explicado através da associação encontrada entre o HOMA-IR, a SM e todos os seus cofatores, bem como, com o IMC (MAKARIDZE, GLORGADZE E ASATIANI, 2014). Mas também está associado com a PCR, pois foi observado uma melhora nos níveis deste marcador inflamatório com a diminuição do peso e do HOMA-IR (SEDAKA et al., 2016). Quando se comparou o efeito das dietas entre si, houve resultado significativo para: 1 versus a 3 (0,039) e tendência à significância da 2 versus a 3 (0,099) e não houve de 1 versus 2 ($p = 0,693$), ou seja, a diminuição do HOMA-IR ocorreu nas dietas que tiveram maior redução de PCR. Este resultado pode apontar a relação positiva da inflamação com o HOMA-IR (DEVARAJ, SINGH, JIALAL, 2009; MAKARIDZE, GLORGADZE E ASATIANI, 2014), demonstrando que a retirada da lactose na dieta leva a redução do HOMA-IR via diminuição da inflamação, expressa pela queda nos níveis de PCR.

E por fim, em relação à comparação das dietas entre si e LDL-C (tabela 12), foi encontrado resposta apenas para a dieta 1 versus a 2 ($p=0,038$). A dieta 1 foi a única que teve redução significativa de LDL-C ($p=0,003$) (tabela 12), menor redução do HOMA-IR ($p<0.001$) e da PCR ($p=0.001$), comparado com as outras. Tanto o HOMA-IR quanto a PCR estão associados à LDL-C. Foi visto que a diminuição do HOMA-IR estava associado à diminuição da LDL-C em pacientes com SM (MAKARIDZE, GLORGADZE E ASATIANI, 2014). Outra questão é que os leites e derivados são as principais fontes de ácido palmítico e mirístico, que são ácidos graxos saturados, por isso que existem pesquisas relacionando o consumo destes produtos e o risco cardiovascular, via LDL-C, mas há controvérsias (JAKOBSEN et al., 2009; SIRI-TARINO, et al., 2010; ASTRUP et al., 2011). Para sanar estas dúvidas, autores investigaram se o consumo de ácidos graxos saturados dos produtos lácteos teria efeito sobre a lipemia. Durante 3 semanas, participantes homens e mulheres receberam 10% do valor energético total da dieta de ácido palmítico, mirístico e oléico. Os pesquisadores observaram que os participantes que consumiram ácido palmítico e mirístico cursaram com aumento de LDL-C, aumento de Apo B e diminuição da razão HDL/LDL e estes resultados não diferiram entre homens e mulheres (ZOCK; VRIES e KATAN, 1994). O mesmo foi visto em estudos epidemiológicos, o ácido mirístico estava associado com o aumento de LDL-C e risco cardiovascular (MAYNERIS-PERXACHS et al., 2014; DREHMER et al., 2015). Partindo do princípio que o ácido mirístico é estimulador do LDL-C, a substituição dos leites e derivados por sem lactose e menor conteúdo de gordura (mais desnatados), levariam à redução desta lipoproteína. E por que isto não ocorreu significativamente na dieta 2? Ainda que as dietas 1 e 2 foram mais efetivas que a dieta 3, na tabela de comparações entre si para o HOMA-IR e PCR, e tenham demonstrado o mesmo efeito, na questão da LDL-C, a dieta 1 foi mais efetiva. Seria por que os pacientes da dieta 1 consumiram mais produtos lácteos com menos gordura? Substituíram os produtos lácteos por produtos mais a base de arroz ou soja? Ou os pacientes da dieta 2 sofreram mais estresse por causa da restrição de dois itens, lactose e energia? Haja visto que foi o grupo que mais “reclamou” da dieta. De qualquer maneira, as dietas 1 e 2 foram mais efetivas na melhora do processo inflamatório, e na RI que a dieta 3, com grande destaque para a dieta 1. Uma questão importante para a melhor efetividade das dietas 1 e 2 pode ser porque temos um público com alta prevalência da IL na amostra (87%, tabela 14) e que por isso tenha se beneficiado de uma dieta restrita em lactose. Este será o próximo ponto a se discutir.

5.3 – Estudo dos SNPs no gene *LCT* e *MCM6*

5.3.1 – Associação entre os SNPs e a SM

Nesta pesquisa foram avaliados 9 SNPs relacionados com IL, selecionados de um estudo de sequenciamento do gene *LCT* e *MCM6* em Brasileiros, entre os que tinham alta prevalência em afrodescendentes do Brasil (FRIEDRICH, 2013), como está descrito na tabela 3 do referencial teórico.

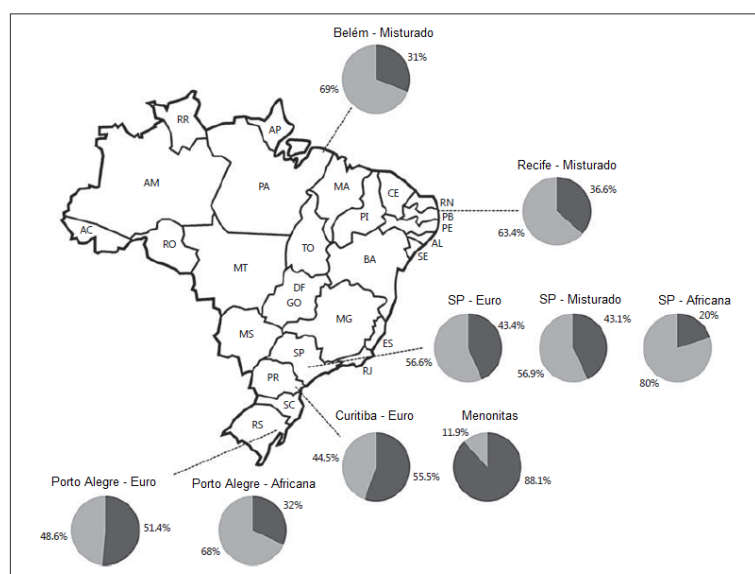
A tabela 13 nos resultados apresenta as frequências genotípicas e alélicas dos SNPs avaliados nos casos e controles para a SM. Não houve diferenças significantes para nenhum SNP. Nota-se que no *rs4988253*, posição -13910, há uma maior prevalência de genótipo *C/C* entre os controles (66,1%) e casos (65,4%), mas sem diferença não foi estatisticamente significativa entre estes grupos. O alelo *-13910*C* teve frequência de 81,9% nos controles e 81,6% nos casos não diferindo significante entre os grupos. De acordo com estudos funcionais, o genótipo *C/C* está relacionado ao fenótipo de intolerância à lactose ou não persistência da LTH, representado pelo alelo *-13910*C*, enquanto os genótipos *C/T* e *T/T* são de tolerância à lactose ou persistência da lactase, também conhecida como HPTA, representado pelo alelo *-13910*T* (FRIEDRICH, 2013). Isto significa que na amostra estuda, em relação a este SNP, há uma maior prevalência do fenótipo de não persistência da LTH.

O SNP *-13910C>T* (*rs4988235*) é o mais estudo em todo o mundo. Localiza-se no gene *MCM6*, região *enhancer* do gene *LCT*. O alelo *-13910*T* foi o primeiro a ser identificado e foi descoberto no norte da Europa, onde tem alta prevalência. Ao contrário, este alelo é bastante raro na maior parte da África, exceto na população Fulani que era essencialmente pastoril (LOKKI et al, 2011). No Brasil, nos locais onde já foi mapeado (Figura 16) é possível notar que há uma alta prevalência do alelo *-13910*C*, principalmente entre os afrodescendentes, o que está de acordo com o que foi encontrado aqui neste trabalho, já que a amostra foi constituída de 50% desta etnia (dado auto-referido, tabela 7).

Estudo recente com 370.000 marcadores de ancestralidade demonstraram que a população afrodescendente de Salvador tem origem principalmente no oeste da África, mais precisamente das etnias Yorubá e Mandinka (KEHDY et al., 2015), locais onde a variante *-13910*T* estava presente. Mas a miscigenação com europeus intolerantes à lactose gerou brasileiros com alta prevalência de não persistência da LTH (MATTAR et al., 2009). Esses resultados indicam a possibilidade de evolução convergente e adaptação local, a partir do

compartilhamento de traços culturais entre europeus e africanos, como domesticação de animais e consumo de leite em adultos (CAMPBELL & TISHKOFF, 2008). Um estudo realizado com 20 grupos distintos em 7 países africanos observou que a frequência do alelo -13910*T foi muito baixa ou nula, sugerindo que este alelo pode não ser confiável como preditor de fenótipo de persistência da LTH e que outras variantes podem estar relacionadas ao fenótipo de tolerância à lactose neste grupo étnico (MULCARE et al., 2004). Nesse contexto, outros estudos verificaram que a distribuição do traço de persistência da lactase evoluiu de forma independente na maioria das populações de origem africana, devido a distintos eventos genéticos, sendo encontradas outras variantes independentes, como estas estudadas aqui, evidenciando a importância da realização de análises de sequenciamento em populações múltiplas mesmo de uma mesma região geográfica (TISHKOFF et al., 2007).

Figura 26: Mapa da IL no Brasil



Fonte: Boschmann et al., 2015. Distribuição do -13910C>T. Cinza escuro: PL (tolerantes à lactose) e cinza claro: NPL ou hipolactasia entre diferentes grupos e regiões do país.

O segundo SNP da tabela 13, *rs182549*, posição -22018 também do gene *MCM6*, é o segundo mais estudado e está em total desequilíbrio de ligação em relação ao SNP-13910C>T (HOLLOX et al., 2001; ENATTAH et al., 2002). O SNP -22018 G>A também possui o seu estudo funcional já bem caracterizado. Portadores de alelos G/G, homocigose recessiva, são denominados intolerantes à lactose ou não persistência da lactase; o G/A e A/A, tolerantes à lactose ou persistência da LTH. Assim, observando a tabela 13, verifica-se que 64,6% dos controles e 63,7% dos casos têm IL, estas frequências não diferiram significante entre os grupos

($p=0,914$). De foram similar as frequências do alelo -22018^*G nos casos foi de 80,6% e nos controles 80,7% não diferindo significativamente entre estes grupos.

A prevalência do polimorfismo $-22018 G>A$ e o seu fenótipo associado também estão diretamente relacionados com a etnia, da mesma forma que explicado com o primeiro SNP (MATTAR; MAZO, 2010). Raz e colaboradores, 2013, realizaram um estudo numa população Israelense multiétnica com 439 indivíduos e notaram também que a maioria das etnias estudadas tiveram alta prevalência do genótipo de HPTA (genótipo G/G) e baixa prevalência dos genótipos heterozigotos (A/G) e homozigotos dominantes (A/A), associados à persistência da LTH. No entanto, observa-se que não existem estudos que mostrem a frequência do polimorfismo $-22018 G>A$ em populações afrodescendentes (tabela 3), só existem com o SNP $-13910 C>T$. O SNP $-13910 C>T$ demonstrou completa associação com a IL, 100%, e o $-22018 G>A$ foi fortemente associado à IL, mas não completamente (97%), segundo os estudos de Enattah e colaboradores (2002). Além disso, a associação entre estes dois SNPs no mesmo plasmídeo resultou no aumento de 1,2 vezes na expressão do gene repórter do que apenas o alelo T (OLDS e SIBLEY, 2003). Mattar e colaboradores, 2009, por exemplo, avaliaram a frequência do polimorfismo $-13910 C>T$ em diferentes grupos étnicos brasileiros, investigando 567 indivíduos de etnias branca, negra, mulata e japonesa. As maiores prevalências foram em negros (80%) e indivíduos de ascendência japonesa (100%). Como acredita-se que a alta prevalência de intolerância à lactose pelo SNP $-13910 C>T$ ocorra também com o SNP $-22018G>A$, é possível que estes pacientes negros da pesquisa citada também possuam HPTA associada a este último SNP. Esta associação, entre estes dois SNPs, não foi vista, no entanto, em alguns casos na Finlândia (ENATTAH et al., 2002), China (XU et al., 2010) e japoneses brasileiros (MATTAR et al., 2010)

Ainda na tabela 13, os outros SNPS, $rs148142676$, $rs2278544$, $rs3754689$, $rs5606646$, $rs5621644$, $rs59533246$ e $rs10552864$ não possuem estudos epidemiológicos, apenas um realizado no sul do país, onde foram identificados em Afrodescendentes através de sequenciamento (tabela 17), porém não foi feito teste de tolerância à lactose para avaliar se estes SNPs estariam associados à IL. Nesta mesma tabela 17, também constam as frequências dos controles desta pesquisa.

O $rs148142676$ é um SNP de deleção na posição -942 do gene *MCM6*. De acordo com a tabela 13, o genótipo GA/GA foi o mais prevalente entre casos e controles, 70,4% e 67%, respectivamente, esta diferença não foi significativa ($p=0,157$). A frequência do alelo para deleção na posição -942 foi de 15,6% nos controles e 19,2% nos casos não diferindo

significativamente entre eles. Ao se comparar estas frequências com as observadas em Afrodescendentes do Rio Grande do Sul, observa-se que os valores encontrados nos nossos controles (19,19%) foram próximos aos observados neste grupo do sul do país (14,6%). Observa-se também uma frequência alta em índios Guarani-Kaiowá (11,9%) e em amostra da cidade de Recife (12,2%) no Nordeste brasileiro (FRIEDRICH, 2013).

O *rs2278544* está na posição 5579 do gene *LCT*. De acordo com a tabela 13, a frequência do alelo *G* foi 41,25% nos controles e 39,5% nos casos, não sendo significativa esta diferença. Quando se compara com Afro-descendentes do sul do país (tabela 17), estes apresentaram uma frequência similar para o alelo *G* (42,3%), que também estava próximo aos valores observados em outras cidades do Brasil e alguns grupos étnicos estudados (Tabela 17, FRIEDRICH, 2013).

Tabela 17: Frequência (%) dos alelos derivados dos polimorfismos do gene *LCT* nas populações brasileiras estudadas.

rs	Posições	Controles Afrodescendentes**	Índios Guarani-Ñandeva	Índios Guarani-Kaiowá	Índios Kaingang	Índios Xavante	Belém	Recife	Negros*	Branco*
56064699	-958T	12,63%	6	11,3	9,7	10	17,6	18,8	14,8	22,7
148142676	-942del	19,19%	6,9	11,9	6,9	7,5	8,8	12,2	14,6	4,4
56211644	-678G	25,87%	48,3	39,3	51,4	72,3	30,3	24	28,3	23,5
59533246	-	45,36%	45,7	56,6	38	16,5	47,4	49,8	49,2	51,1
	552/9A ₉									
3754689	666A	36,75%	13,5	23,3	16,7	18,8	29,7	33,8	34,6	29,2
2278544	5579C	41,25%	51,7	60,7	42,4	14,3	46,2	45,8	42,3	53,6
10552864	6236del	24,61%	6,9	11,3	11,8	11,4	22,7	22,3	22,8	24,9

*Rio Grande do Sul. Fonte: FRIEDRICH, 2013. **Afrodescendentes desta pesquisa em SSA.

Quanto ao *rs3754689*, encontra-se na posição 666 do gene da LTH. Ao se analisar a tabela 13, nota-se que a frequência do alelo *C* foi de 36,75% nos controles e 34,2% nos casos, mais uma vez não diferindo entre eles. Comparando-se com as frequências observadas em outras amostras do Brasil, os valores foram similares (34,6%) com os apresentados por Afrodescendentes do sul do Brasil e de outras cidades brasileiras (FRIEDRICH, 2013).

O *rs5606646* localiza-se na posição -958 do gene da LHT. De acordo com a tabela 13, o genótipo de maior frequência foi o homocigoto *G/G* com 76,3% nos controles e 74,5% nos casos não diferindo entre eles. A frequência do alelo *G* também foi similar a observada em outros estudos brasileiros (tabela 17, FRIEDRICH, 2013).

O *rs5621644* é outra deleção, localizada na posição -678 do gene *LCT*. Ao se avaliar a frequência genotípica, tabela 13, houve predominância do genótipo *AA* não diferindo entre os controles (55,2%) e os casos (53,6%). Nos controles a frequência do alelo *G* foi 25,9%, similar a observada em Afrodescendentes do sul do país (28,3%), porém entre os ameríndios, e, especificamente nos Xavantes, a frequência deste alelo chegou a 72,3% (FRIEDRICH, 2013).

Já o *rs59533246*, antigo *rs113260867*, é uma deleção localizada na posição -552 do gene *LCT*. Ao se analisar a frequência da deleção foi de 45,4% nos controles e 40,9% nos casos, não diferindo entre estes grupos (tabela 13). Quando se compara com a tabela 17, esta frequência no nosso grupo controle foi menor que a observada em Afrobrasileiros do sul do país (49,2%), brancos (51,1%), entre os ameríndios (Guarani-Kaiowá: 56,6%) e em outras cidade brasileiras (FRIEDRICH, 2013).

E por fim, o *rs10552864* também é uma deleção, localizada na posição 6236 do gene *LCT*. Ao se comparar com a tabela 17, a frequência da deleção, que foi de 22,8% em negros e 24,9% em brancos do sul do país (FRIEDRICH, 2013), foi similar a observada nos nossos controles (24,6%). Nota-se nesta última comparação que alguns resultados se mostraram discrepantes com os que foram obtidos nesta pesquisa. Isto ocorreu, provavelmente, porque, mesmo sendo a mesma etnia, os negros que se instalaram na Bahia foram diferentes dos que se instalaram no Sul, provenientes de regiões africanas distintas, como já foi pontuado antes (MATTAR; MAZO, 2010). Isto leva a crer que, mesmo tendo uma frequência alta de IL nesta etnia, figura 16, pode haver uma distribuição alélica diferente para alguns dos SNPs.

5.3.2 – Associação dos SNPs com o fenótipo de intolerância à lactose. Teste de sensibilidade e especificidade.

Na tabela 14, há a comparação entre os genótipos dos SNPs estudados e os fenótipos dados pelo teste de tolerância à lactose (TTL). Vale a pena lembrar que o TTL não é padrão ouro, tem menos sensibilidade e especificidade (LEVITT; WILT; SHAUKAT, 2013), mas é o mais utilizado na avaliação clínica, pela simplicidade e custo muito baixo (DENG et al., 2015). Quando se compara com os dois SNPs mais estudados, *rs4988253* (-13910C>T) e o *rs182549* (-22018G>A), há maior prevalência de IL genética nos indivíduos IL pelo TTL, mostrando que os resultados estão associados ($p < 0,001$) para ambos SNPs. No fenótipo de IL, 87% tem genótipo *CC* para o SNP -13910 C>T e 85,8% tem genótipo *GG* para o SNP -22018 G>A, respectivamente, entretanto, nos tolerantes estas frequências foram bem menores, 16,7% para

o genótipo *C/C* ($p < 0,001$) e 17,5 para o genótipo *G/G* ($p < 0,001$), portanto os dois SNPs são bons instrumentos para predição do fenótipo IL. Quanto à frequência alélica, houve maior predominância dos alelo *-13910*C* nos casos de IL (92,9%) quando comparados aos controles (55,9%; $p = 3,2 \times 10^{-10}$) e do alelo *-22018*G* nos casos (66,4%) quando comparados aos controles (55,6%; $p = 0,024$). Enattah e colaboradores (2002), estudaram estes mesmos SNPs no gene da lactase, *-13910 C>T* e LCT *-22018G>A*, e este primeiro apresentou associação completa com a intolerância à lactose. Indivíduos homocigotos com genótipo *C/C* apresentavam o fenótipo de intolerância à lactose, confirmando que este SNP era o responsável por determinar esta característica. No entanto, genótipos portadores do alelo *T* (*C/T* e *T/T*) toleraram a lactose em graus diferentes, o heterocigoto *C/T* expressava menos lactase na borda em escova dos enterócitos quando comparados ao genótipo homocigoto *T/T* (ENATTAH et al., 2002; RIDEFELT e HAKANSSON, 2005; ALMON et al., 2010; MALEK et al., 2013; PAZ-Y-MIÑO et al., 2016).

A maioria das pesquisas utiliza o teste HE e comparam com os testes genéticos de apenas dois SNPs, *-13910 C>T* e o *-22018 G>A*. Assim foi encontrada associação entre estes testes e a PL/NPL, o que levou os autores a concluir que os testes genéticos poderiam ser substitutos do TTL, pois sua realização causaria menos desconforto ao indivíduo intolerante (KERBER et al., 2007; KRAWCZYK et al., 2008; POHL et al., 2010). Além disso, o teste genético não sofre interferência intestinal, como ocorre com o HE e o TTL, que não são confiáveis quando há presença de síndrome do intestino irritável (BERNARDES-SILVA et al., 2007), doença de Crohn ou colite ulcerativa (BUNING et al., 2016). Numa pesquisa recente, comparou-se o TTL com o teste da gaxilose e o diagnóstico genético, usando o SNP *-13910 C>T*. Os autores concluíram que o TTL é um bom teste de diagnóstico com 50g de lactose, o mesmo utilizado nesta pesquisa, e além disso ainda observaram algo interessante, que a diarreia foi um sintoma associado à HPTA, após TTL (DOMÍNGUEZ-JIMÉNEZ et al., 2016).

Quanto aos outros SNPs, não existe teste funcional para comparação, mas é possível observar alguns pontos. No *rs148142676*, 82,1% dos tolerantes tem genótipo *GA/GA* e os 65% dos intolerantes também ($p = 0,051$), o que significa que este SNP não seria a melhor escolha para a classificação fenotípica. Achados semelhantes foram vistos para os SNPs: *rs5606646* ($p = 0,125$), *rs5621644* ($p = 0,015$) e *rs10552864* ($p = 0,017$). Já o *rs2278544*, 53,1% dos intolerantes são genótipo *AA* e apenas 7,2% têm este genótipo nos tolerantes ($p < 0,001$), porém com um percentual de intolerantes com este genótipo abaixo dos encontrados nos SNPs referenciais que são o *-13910 C>T* e o *-22018 G>A*. De forma similar, o *rs59533246* tinha a

maioria dos tolerantes, 56,4%, com genótipo *T/T* e enquanto 30,6% dos intolerantes tinham este genótipo ($p < 0,001$). Entretanto, estes dois últimos SNPs podem permitir um maior número de falsos negativos, não sendo adequados para diagnóstico da IL.

Na tabela 15 está apresentado o resultado do teste de sensibilidade e especificidade entre os genótipos e os fenótipos (TTL). Observa-se que os valores de sensibilidade e especificidade foram maiores para o SNP *rs4988253* que o *rs182549*, o mesmo aconteceu para os valores preditivos positivo e negativo. Não há comparações de ambos genótipos com o TTL na literatura, mas apenas com o SNP *rs4988253*, e mesmo assim, sem especificações de resultados. Os autores informam, unicamente, que o TTL tem menos sensibilidade e especificidade (LEVITT; WILT; SHAUKAT, 2013). E, ao contrário, é possível observar com o teste de HE, que já apresenta valores acima de 97%, tanto para especificidade e sensibilidade (MATTAR et al., 2010). Em relação aos outros SNPs não foram feitos estes testes porque não há estudos funcionais com os mesmos. Além disso, de acordo com a distribuição genotípica encontrada na tabela 14, mesma frequência de alelos tanto para NLP como para LP, não poderão ser utilizados como teste diagnóstico genético de IL nesta população.

5.3.3 – Associação dos SNPs com a resposta às diferentes dietas

Quanto às dietas, nota-se sua relação com os genótipos e os cofatores da SM na tabela 16. Houve melhora do perfil da SM nas 3 dietas, algo já abordado em parágrafos anteriores. Mas será que o perfil genético da IL foi modificador desta intervenção? Em relação aos *rs4988253* e *rs182549*, considerados padrão de referência nesta pesquisa, observa-se que houve associação dos genótipos para estes SNPs com a resposta à dieta 2 na redução dos níveis de triglicerídeos, $p=0,035$ e $p=0,019$, respectivamente. E ainda houve tendência para associação entre os genótipos do *rs182549* com a redução pressão arterial diastólica com a dieta 3. Estes SNPs, então, podem ser modificadores da resposta à intervenção dietética (2 e 3) na redução dos níveis de triglicerídeos e pressão arterial diastólica. Embora alguns estudos não tenham encontrado relação positiva entre o consumo de leite e a diminuição da pressão arterial (HARTWIG et al., 2016; MOHAMMADI et al., 2015), outros têm sugerido que os produtos lácteos têm propriedades hipotensoras, especialmente relacionadas ao cálcio e alguns peptídeos bioativos, já abordado anteriormente (HAJJAR et al., 2003; FITZGERALD, MURRAY, WALSH, 2004; FRIEDRICH, 2014)

Em um estudo de Friedrich, 2013, que utilizou o SNP *-13910 C>T* como preditor da persistência da LTH, observou-se uma maior prevalência de hipertensão e maior risco de SM em indivíduos intolerantes à lactose. Os autores relacionaram estes resultados também ao menor consumo de produtos lácteos e conseqüentemente, estes indivíduos não teriam os efeitos protetores do cálcio e vitamina D. Além disso Hartwig e colaboradores (2016) também consideraram que os efeitos da ingestão de leite sobre a pressão arterial sistólica podem estar ligados indiretamente, através dos efeitos sobre o IMC e da microbiota intestinal. Em relação a esta última, o consumo de fosfatidilcolina e seu substrato betaína por bactérias patogênicas (bastante presentes em pacientes com SM), leva a produção de TMAO (óxido de trimetilamina N) que são degradadas pelas flavinas monooxigenases (FMOs) no fígado. Este processo estimulará o acúmulo de colesterol nos macrófagos e acumulação de células espumosas nas paredes das artérias, ocasionando o aumento da pressão arterial sistólica, TGs e aterosclerose (TANG et al., 2013). Num estudo com brasileiros pesquisadores acompanharam um grupo do sul do país, desde a época do nascimento em 1982. A intenção era investigar a associação da LP avaliada pelo SNP *-13910 C>T* com a ingestão de leite, a obesidade e a pressão arterial sistólica. Após acompanharem 5914 indivíduos, os autores concluíram que há associação positiva de indivíduos LP com a obesidade. Também encontraram que o aumento da ingestão do leite não levava à diminuição da pressão arterial sistólica (HARTWIG et al., 2016). Além destes dois SNPs, os mesmos efeitos foram vistos com a resposta em reduzir os níveis de triglicerídeos e os genótipos dos SNPs: *rs14814276* na dieta 1 ($p=0,062$); *rs5621644* na dieta 3 ($p=0,05$) e *rs59533246* na dieta 2 ($p=0,013$).

Em relação à pressão arterial os genótipos do *rs2278544* tiveram associação com a redução da pressão arterial sistólica e diastólica ($p=0,043$ e $p=0,05$, respectivamente) com a dieta 3. Já foi discutido que a retirada de lactose e a diminuição energética melhorariam o perfil da microbiota intestinal e o IMC (figura 15). Acrescenta-se a isso que todo este processo pode estar ligado aos genótipos relacionados à IL, pois também houve significância para o HDL-C, glicemia e CC. Os efeitos das dietas sobre estes parâmetros também já foram explicados, mas nota-se que alguns SNPs foram modificadores deste efeito, a saber: para o aumento nos níveis de HDL-C, houve tendência para associação dos genótipos dos *rs3754689* ($p=0,06$) e *rs5621644* ($p=0,05$) com esta resposta após dois meses da dieta 1; para redução na glicemia com a dieta 1, foi observado associação com os genótipos do *rs2278544* ($p=0,005$); e para a redução da CC com a dieta 3, houve associação com os genótipos do *rs3754689* ($p=0,021$) e *rs10552864* ($p=0,053$). A redução da CC está relacionada à retirada do fator inflamatório,

lactose, na dieta 1 e 2 e da diminuição de adipócitos nas três dietas, já abordado anteriormente. Malek e colaboradores, 2013, realizaram um estudo que avaliou a relação entre o polimorfismo *-13910 C>T (rs4988253)* em crianças e adolescentes com persistência da LTH em 296 participantes, associando este com a obesidade, numa população multiétnica (Africanos americanos, Europeus americanos e Hispano americano) e obteve resultados significativos com IMC e CC, porém nenhum grupo étnico apresentou individualmente associação com a CC. Entretanto, o nosso estudo é o primeiro a demonstrar que variantes no gene *LCT/MCM6* estão associados com a resposta na redução da CC após dois meses de uma dieta com restrição da lactose.

A relação positiva entre o consumo de leite e diminuição dos parâmetros relacionados à obesidade tem sido abordada em alguns estudos, sugerindo que o uso de determinados produtos lácteos pode ter efeito benéfico no desenvolvimento de desordens metabólicas (ZEMEL et al., 2005; BEYDOUN et al., 2008; LIU et al., 2005). Isto pode ser explicado pelo efeito do cálcio através da supressão dos níveis de calciferol, resultando na redução dos seus íons no meio intracelular, aumento da utilização lipídica e redução da lipogênese (ZEMEL et al., 2005). Porém boa parte dos artigos que abordam o uso de produtos lácteos na prevenção e redução de doenças metabólicas ocorre em pacientes caucasianos e tolerantes à lactose (ZEMEL et al., 2005; BEYDOUN et al., 2008; LIU et al., 2005; HARTWIG et al., 2016). Além disso, o fato de usar produtos sem lactose, não evita o uso de cálcio por estes indivíduos IL porque hoje em dia já existem produtos lácteos sem lactose. Em um estudo que analisou o aumento de peso relacionado ao consumo de leite em 597 adolescentes e pré-adolescentes com o polimorfismo *LCT-13910 C>T*, verificou-se que a relação foi positiva, ou seja, ocorreu aumento de peso com o elevação do consumo de leite (ALMON et al., 2011). Porém observaram isto em indivíduos tolerantes à lactose (portadores do alelo *LCT-13910*T*) e não em intolerantes à lactose. Nota-se neste trabalho que os indivíduos LP ingeriram mais leite, fato observado também em outro estudo (ENATTAH et al., 2002). Aumento no consumo de leite levaria a maior ingestão calórica e maior aporte de hormônio do crescimento (IGF-1), pois o leite é uma fonte importante de IGF-1 (ALMON et al., 2011). Como a população é de uma faixa etária na qual ainda não ocorreu o estirão puberal, o aumento de peso relatado no estudo pode ser devido à massa magra e não ao aumento na adiposidade, não tendo relação com a SM. Elwood et al., 2007, observaram que o consumo de leite e seus derivados em ingleses, adultos entre 45-59 anos, levou a melhora dos marcadores da SM, porém o artigo não aborda a relação com os genótipos para IL, deixando a dúvida se estes indivíduos eram tolerantes ou intolerantes à lactose, o que alteraria totalmente

o resultado (ELWOOD et al., 2007). Em outro estudo em espanhóis (ALMON et al., 2010) observou-se que os indivíduos portadores do alelo *-13910*T* (tolerantes a lactose/LP) possuíam maior propensão em desenvolver síndrome metabólica, especialmente em mulheres (ALMON et al., 2010). No entanto, os autores não investigaram o porquê da susceptibilidade maior no gênero feminino. Sugeriram que a presença de hormônios sexuais no leite (ELWOOD et al., 2007), bem como, a presença do IGF-1, ambos poderiam alterar a concentração de adiponectina plasmática, levando à resistência à insulina, alteração chave no desencadeamento da SM. Em crianças, pesquisadores também observaram maior prevalência de obesidade em quem era LP (MALEK et al., 2013). Porém, apesar destes achados aparentemente contraditórios ao encontrado nesta pesquisa, a maioria destes estudos foi desenvolvido em caucasianos, sem avaliação da presença ou não de intolerância à lactose, controle da ingestão de leite e derivados (é notório a maior ingestão em LP) e da ingestão calórica. Estas limitações poderiam mascarar os resultados, pois o fato de possuir uma tolerância genética não significa que não haveria uma intolerância clínica e vice e versa. Outro estudo, agora Mendeliano Randomizado, demonstrou que indivíduos LP tinha aumento do IMC e da prevalência de sobrepeso/obesidade (HARTWIG et al., 2016). Todos estes estudos foram feitos com o SNP *-13910 C>T* (*rs4988253*). Não há estudos com o *rs182549* e muito menos com os outros SNPs.

Ainda sobre o SNP *-13910 C>T* e sua associação com ingestão de diversos produtos lácteos (leite, queijos, iogurtes) do leite, foi encontrada correlação positiva do genótipo tolerante apenas com o leite (HARTWIG et al., 2016). Num estudo com quase 100.000 dinamarqueses não houve associação com a ingestão de frutas, vegetais, peixe, *fast food* e bebidas à base de soda, mas houve com o leite (BERGHOLDT et al., 2015). Sugere-se, então, que os efeitos deste SNP no consumo de leite estão desintegrados de outros hábitos alimentares e este dado é importante visto que a ingestão do leite se faz com outros alimentos, o que poderia confundir os resultados. Assim os autores sugerem que indicar o consumo de leites e derivados, simplesmente, para a população geral não implica em benefícios para a saúde (HARTWIG et al., 2016). Porém, estes autores não abordaram se nestes produtos existiam altas concentrações de tripeptídeos, apesar de afirmarem que, quanto maior o consumo dos leites e derivados, maior era o consumo de proteína na dieta. Além disso, não houve estudo genético para saber se havia ou não alta prevalência de indivíduos Lactase Persistente, pois estes consomem mais leites e derivados que os Não Lactase Persistente (HARTWIG et al., 2016), o que poderia interferir nos resultados. De qualquer maneira, ao se comparar o consumo de leites e derivados entre as diferentes etnias, observou-se que os Caucásios consumiram mais estes produtos do que os

Afrodescendentes em estratificações que variavam de menos de 1 produto/dia à mais de 4 produtos/dia. Neste último grupo, por exemplo, os Afrodescendentes eram 4,6 vezes menos frequentes que os Caucásios. Em relação à hipertensão, houve menos casos quando se consumiam grandes quantidades de produtos lácteos (grupo com consumo de mais de 4 produtos/dia), porém não estratificaram por etnia.

A redução da glicemia (tabela 16) com a dieta 1 foi associada aos genótipos do *rs2278544* ($p=0,005$) é também um achado original deste trabalho, sem estudos semelhantes na literatura. Trabalhos de meta-análise e de estudos de coorte avaliaram os efeitos benéficos do consumo de produtos lácteos, especialmente com baixo teor de gordura, e o desenvolvimento de DM2 e doenças vasculares (ELWOOD et al., 2008; FUMERON et al., 2011; TONG et al., 2011). Um desses estudos revelou uma redução de 14% no risco de desenvolvimento de DM2 entre os que consumiam maior quantidade em relação aos que não tinham consumo alto de lactose em sua dieta (TONG et al., 2011). No entanto, a maioria dos pacientes estudados era LP, ao contrário do achado desta pesquisa. Este estudo também se assemelha aos resultados de Elwood et al., 2007, que constataram que o consumo de leite e produtos lácteos se associavam com a prevalência reduzida de SM e DM2 em indivíduos intolerantes, provavelmente porque estes indivíduos consumiam menos produtos lácteos. Estes estudos foram realizados com o SNP *rs4988253*, não havendo estudos com outros SNPs.

Em relação aos níveis lipídicos (tabela 16), foram encontradas associações dos genótipos estudados com a resposta as dietas na redução dos níveis de HDL-C, [dieta 1, *rs3754689* ($p=0,06$) e *rs5621644* ($p=0,05$) e triglicerídeos (*rs14814276* na dieta 1, $p=0,06$; *rs5621644* na dieta 3, $p=0,05$ e *rs59533246* na dieta 2, $p=0,01$). Num estudo realizado em indivíduos com IL, foi investigado se uma menor ingestão de leite e produtos lácteos, poderia levar à menores níveis de triglicerídeos e maiores níveis de HDL-C. Este estudo foi realizado em indivíduos como o genótipo *LCT -13910 C/C* e com indivíduos com predisposição a intolerância à lactose (LEHTIMAKI et al., 2008). Os autores constataram que não houve associação significativa entre hipolactasia e estes fatores de risco ateroscleróticos. Outra pesquisa teve como objetivo avaliar os níveis séricos de lipídeos em indivíduos que digerem e nos que não digerem a lactose. Os autores encontraram redução de triglicerídeos em pessoas que não digeriam a lactose. No entanto não estudaram a causa dessa diminuição, mas sugeriram que esse resultado seria devido ao aumento da motilidade intestinal, que dificultaria a absorção de nutrientes, como a gordura (SAHI et al., 1977). Por outro lado, outro estudo reportou níveis mais baixos de triglicerídeos em indivíduos com hipolactasia, sendo possivelmente explicado

pelo menor consumo de produtos lácteos, sugerindo que a intolerância à lactose não é um fator de predisposição para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares na população estudada (LEHTIMÄKI et al., 2008). Todos estes estudos foram conduzidos investigando o polimorfismo *LCT-13910 C>T (rs4988253)*. Não existem estudos com nenhum outro SNP.

Na tabela 17 é possível avaliar os efeitos dos genótipos dos SNPs estudados sobre a redução devido às dietas sobre outros fatores ligados à SM, que foram: o LDL-C, HOMA-IR e a PCR. Estes parâmetros foram os escolhidos entre aqueles relacionados aos efeitos da dieta porque foram os únicos que tiveram resultado significativo na comparação entre as intervenções, após dois meses (tabela 12).

Assim, em relação a redução nos níveis de LDL-C houve tendência à significância para associação com os genótipos dos SNPs: *rs148142676*, na dieta 1 ($p=0,08$); *rs3754689*, na dieta 1 ($p=0,05$) e *rs5933246*, na dieta 3 ($p=0,09$). Quanto a melhoria no HOMA-IR, houve significância para: *rs148142676*, na dieta 2 ($p=0,03$) e *rs5933246*, na dieta 1 ($p=0,04$). Para a redução dos níveis de PCR, houve tendência à significância para: *rs4988253*, na dieta 2 ($p=0,09$) e *rs182549*, na dieta 2 ($p=0,09$). Ainda que todas as dietas tenham melhorado estes parâmetros, alguns SNPs foram modificadores da intervenção dietética. Em especial, os SNPs referenciais (*rs4988253* e *rs182549*) tenderam a serem associados com a redução dos níveis de PCR, na dieta com restrição de lactose. Os mecanismos da melhora destes parâmetros já foram antecipadamente discutidos, mas aqui acrescenta-se o perfil genético como modificador da intervenção com destaque para o HOMA-IR e PCR que tiveram resposta às dietas com restrição de lactose (dietas 1 e 2) modificadas pelos genótipos dos dois SNPs referenciais para o diagnóstico de IL. O HOMA-IR é um marcador da resistência à insulina, um fator central no desenvolvimento da SM, e sua melhoria foi observada nas dietas com restrição da lactose nesta amostra. E o efeito modificador dos genótipos de intolerância à lactose sobre esta melhora é mais uma evidência do efeito da lactose sobre o desenvolvimento da SM em pacientes intolerantes. Quanto a tendência de associação destes mesmos genótipos com as respostas às dietas com restrição da lactose sobre os níveis da PCR, podem sugerir que o mecanismo de redução da RI com a retirada da lactose da dieta ocorre via diminuição do processo inflamatório desencadeado no intestino pela lactose mal digerida em indivíduos com genótipos intolerantes à lactose.

Um outro aspecto destes resultados, é que houve interferência do perfil genético nos genes *LCT/MCM6* sobre os efeitos das dietas nos pacientes com SM, tanto nos seus cofatores quanto em outros fatores relacionados com esta síndrome. Inclusive que a partir deste perfil genético é possível verificar quais dietas poderão ter melhores efeitos e em quais parâmetros.

Como a maioria da amostra com SM tem IL genética e pelo TTL (87% pelo SNP rs4988253, tabela 14), ocorreu um resultado bastante expressivo da retirada da lactose sobre os parâmetros analisados. Portanto entende-se aqui que o genótipo foi modificador da resposta dietoterápica para a SM e alguns fatores avaliados.

5.3.4 Porcentagem e chances de saída da SM após intervenção dietoterápica

Os resultados da tabela 18 mostraram que a dieta 1 foi a que mais retirou os pacientes da SM, 26,2%, com resultado significativo ($p=0,05$) e quando se comparou a razão de chances de sair da SM, comparando-se as dietas 1 ou 2 com a 3, corrigindo para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico, observou-se na tabela 19 que: quem fez a dieta 1 teve 2,72 vezes mais chances de sair da SM que a dieta 3 e teve resultado significativo (95%CI=1,16-6,39, $p=0,022$) e quem fez a dieta 2, teve 2,17 vezes mais chances de sair da SM que a dieta 3, porém não houve significância estatística (95%CI=0,89-5,28, $p=0,087$). Estes achados apenas corroboram com o que já foi explanado anteriormente, que a dieta 1 teve melhores efeitos sobre os cofatores da SM e outros fatores, tais como, HOMA-IR, PCR e LDL-C (tabelas 10 e 11) que as outras duas dietas, ainda que todas tenham tido excelentes resultados.

5.3.5 Associação entre o genótipo de intolerância à lactose para os SNPs *rs182549* e *rs4988253* com a resposta às dietas com restrição de lactose (dietas 1 e 2) e risco de não responder à dieta em pacientes Intolerantes à lactose

Na tabela 20 observou-se que os pacientes que mais saíram da SM foram os genótipos de tolerância à lactose, tanto do *rs182549*, *G/A* e *A/A*, (48,1% saíram da SM e 28% permaneceram), quanto do *rs4988253*, *C/T* e *T/T*, (42,9% saíram da SM e 22,7% permaneceram), ou seja, quase o dobro para cada um deles. Apesar de uma grande parte dos casos responder bem à dieta sem lactose e sair da SM (26,2% na dieta 1 e 22,1% na dieta 2 contra 11,7% na dieta 3, tabela 18), em sua maioria, era genótipo de tolerância à lactose, tanto que, quando se avalia a tabela 20, observa-se que ao se calcular o risco de não responder a estas dietas, corrigido para para o efeito da idade, sexo, renda e exercício físico, observou-se que quem era IL, genótipo *G/G*, *rs182549*, teve 2,51 mais chances de não responder a dieta 1 e 2, em relação aos outros genótipos, com resultado significativo ($p=0,048$), o mesmo para o

rs4988253, porém sem resultado significativo ($p=0,100$). Estes achados não eram o esperado, acreditava-se que os que mais responderiam seriam os com genótipos de IL. Acredita-se que tal efeito possa ter ocorrido por causa do “n” baixo e pouco tempo de dieta, apenas dois meses, ou porque os tolerantes respondem bem aos produtos lácteos, por causa do cálcio e tripeptídeos, como já abordado anteriormente, mesmo sem a lactose (MOHAMMADI et al., 2015; SUBROTA & MISHRA, 2015; HARTWIG et al., 2016).

5.3.6 Frequencia de Haplótipos entre casos e controles e entre tolerantes e intolerantes.

Os quadros 9 e 10 apresentam as frequências de haplótipos entre casos e controles e tolerantes e intolerantes, respectivamente. Nesta primeira, nota-se maior frequência dos haplótipos *C* e *G*, nos SNPs, *rs4988253* e *rs182549*. Estes resultados já eram os esperados, pois a IL teve alta prevalência nos casos e controles (tabela 13). Em relação aos outros SNPs, além de não haver estudos funcionais, não se mostraram com resultados bem distribuídos nas frequências genotípica e alélica para se tentar inferir qual poderia estar relacionado à tolerância ou intolerância à lactose. Já no quadro 10, o que se observa é: a sequencia de haplótipos em que houve maior prevalência entre os tolerantes (37,2%) e menor nos intolerantes (9,2%), havia a presença de *T* e *A*, *rs4988253* e *rs182549*, respectivamente, que está relacionado ao fenótipo de lactase persistente: *TG/GA/T/G/C/G/A/T/A*. Já nos intolerantes, a sequencia de haplótipos em que houve maior prevalência (24,5%) e menor nos tolerantes (7,7%) foi a que continha *C* e *G*, relacionados à IL: *DEL/GA/C/A/T/A/A/DEL/G*, para os mesmos SNPs que são as preferências nesta pesquisa, *rs4988253* e *rs182549*, respectivamente. Estes resultados estão de acordo com a tabela 13.

6 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados, infere-se que:

- Foi observado que a intervenção dietoterápica por dois meses com as dietas: 1: sem lactose; 2: sem lactose e hipoenergética e 3: hipoenergética melhoraram não só os cofatores da SM, como os parâmetros antropométricos e fatores associados. As respostas foram significativas para todos os parâmetros da SM, com exceção do HDL-C (para as 3 dietas) e pressão diastólica (neste só não houve significância para a dieta 3). Para os parâmetros antropométricos, só não houve significância para a RCQ, mas houve para todos os outros e em todas as dietas: IMC, CB, CQ e CA. Em relação aos fatores associados (insulina, colesterol total, LDL-C, VLDL-C, PCR, HOMA-IR, creatinina, uréia, ácido úrico, vitamina D e microalbuminúria) houve melhora de todos, com ênfase para a PCR, HOMA-IR e LDL. Dentre as dietas, houve um grande destaque para as sem lactose, dietas 1 e 2, e entre elas, a dieta 1 ainda foi mais efetiva, pois além de melhorar o quadro de RI e inflamação, também melhorou o quadro de dislipidemia (LDL-C) e foi a dieta que mais tirou os pacientes da SM;

- Quando se associou os SNPs estudados nos genes *LCT/MCM6* com a SM e IL, observou-se que nenhum dos 9 SNPs apresentou associação com a SM. Foi detectada alta prevalência da IL tanto em casos, como nos controles pelos SNPs *rs4988253* e *rs182549*. Já quando se comparou os resultados do diagnóstico genético com o do TTL, houve compatibilidade nos resultados, o que permite inferir que os testes com estes dois SNPs (*rs4988253* e *rs182549*) poderão ser utilizados em detrimento ao TTL, que causa tantos desconfortos aos intolerantes à lactose. Além disso, estes dois SNPs demonstraram boa sensibilidade e especificidade, bem como, valor preditivo positivo;

- Quando se avaliou se o perfil genético da IL era modificador da intervenção nutricional, houve resultados significativos para alguns SNPs, ainda que, para a sua maioria, não se tenha estudo funcional. Alguns SNPs foram modificadores da intervenção sobre os TGs, HOMA-IR e CC. Portanto os SNPs estudados são modificadores da resposta à intervenção dietoterápica das dietas propostas para a dislipidemia (triglicerídeos e HDL-C), resistência à insulina (HOMA-IR) e CC. Estes dois últimos parâmetros têm sido conhecidos como as chaves para a etiopatogenia da SM e de outras doenças não comunicáveis. Se há modificação da CC e da RI, pressupõe-se que um tempo mais prolongado de intervenção dietoterápica possa obter

resultados ainda mais expressivos na SM. Outro fator que também poderia levar a resultados mais expressivos seria um número maior de pacientes investigados que o utilizado nesta pesquisa;

Assim conclui-se que para esta população com SM, até que os estudos funcionais dos outros SNPs sejam feitos e sejam comparados com outros diagnósticos clínicos, considerados padrão-ouro, os SNPs mais indicados são os *rs4988253* e o *rs182549*, tanto para o diagnóstico genético, quanto para substituir o TTL. Quanto à dieta, a mais indicada seria a sem lactose em detrimento ao que tem sido feito e sugerido pelas I-DBSM que é a dieta hipoenergética. Ressalta-se que as dietas foram realizadas por dois meses, porém podemos esperar que um tempo maior de dieta tenha benefícios ainda maiores. Além disso, como os SNPs foram modificadores das respostas à dieta, também se sugere que a sua investigação seja feita antes de uma intervenção nutricional nos pacientes com SM.

REFERÊNCIAS

AFRAND M, et al. High frequency of metabolic syndrome in adult Zoroastrians in Yazd, Iran: a cross-sectional study. **Med J Islam Repub Iran.** v. n. 16, p.330-7, may, 2016.

AGUIRRE V, et al. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. **J Biol Chem.** n. 277, p. 1531–7, 2002.

AHIMA, R. S; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends in Endocrinology and Metabolism.** v. 11, n. 8, p. 327–332, 2000.

AHMED; AHMED; ALI,. Frequency of metabolic syndrome in type 2 diabetes and its relationship with insulin resistance. **J Ayub Med Coll Abbottabad.** v. 22, n.1, p. 22-7, Jan-Mar, 2010.

ALAKKAS et al., 2016. The prevalence and the clinical characteristics of metabolic syndrome patients admitted to the cardiac care unit. **J Saudi Heart Assoc.** v. 28, n. 3, p. 136-43, Jul, 2016.

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

ALBERTI, K.G.M.M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, [s.l.], v. 120, n. 16, p.1640-1645, 5 out. 2009.

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P.Z.; WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. **Geneva: World Health Organization**, 1999.

ALCANFÔR, J. D. X. **Levantamento do perfil dos idosos do município de Goiânia-GO em associação a hiperglicemia, dislipidemias e qualidade de vida.** 2014. 182 f. Tese (doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, 2014.

ALMEIDA, Vera Ferreira Andrade de. **Influência de ações educacionais sobre as interações fármacos-nutrientes em pacientes portadores de síndrome metabólica.** Salvador, 2016. Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado da Bahia. Departamento de educação. Campus I. Mestrado Profissional em Gestão e Tecnologias Aplicadas à Educação – Programa GESTEC, 2016.

ALMON, R. et al. Associations between lactase persistence and the metabolic syndrome in a cross-sectional study in the Canary Islands. **European Journal of Nutrition**, vol. 49, n. 3, p.141-146, 2010.

ALMON, R. et al. Lactase persistence and milk consumption are associated with body height in Swedish preadolescents and adolescents. **Food & Nutrition Research**, v. 55, p.6-14, set. 2011.

ALSALEH, A. et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. **The American journal of clinical nutrition**, vol. 94, p. 262-269, 2011.

ALVES, G. M. S.; MORAES, M. B.; FAGUNDES NETO, U. Nutritional status and breath hydrogen test with lactose and lactulose in Terena Indian children. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p.113-119, 2002.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, p. 81-90, 2014.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. **Diabetes care**, v. 36, p. 1033-1046, 2013.

AMIRI, M. et al. The diverse forms of lactose intolerance and the putative linkage to several cancers. **Nutrients**, v. 7, n. 9, p. 7209-30, 28 aug. 2015.

ANDRÉA, M., et al. Saad Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. **PLoS Biol.** v. 23, n. 14, p. 100-24, May, 2016.

ANDREW-SZILAGYI, M. D., et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. **Can J Gastroenterol.** v. 24, n. 6, 200-22, June, 2010.

ANDREW, S. Determinants of geographic patterns of diseases: Interaction of lactose/lactase status and sunshine exposure. **Medical Hypotheses**, v. 75, p. 466-470, 2010.

ANNEMA et al. Impaired HDL cholesterol efflux in metabolic syndrome is unrelated to glucose tolerance status: the CODAM study. **Sci Rep.** v. 6, p. 273-87, 2014.

ARAGÓN, J.J. et al. Noninvasive diagnosis of hypolactasia with 4-galactosylxylose (gaxilose): a multicentre, open-label, phase IIB-III nonrandomized trial. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 48, n. 1, p. 29-36, jan. 2013.

ARAÚJO, E. M. P. Q. **Disbiose Intestinal**. In: PUJOL, A. Nutrição aplicada à estética. 1^a ed., Rio de Janeiro: Editora Rúbio, 2011. Capítulo 11, p. 139-153.

ARAÚJO, E. M.Q. et al. Association between c-reactive protein, microalbuminuria and risk factors of the metabolic syndrome. In: Bioavailability 2014, 2014, Foz do Iguaçu. **Nutrire: Journal of The Brazilian Society of food and Nutrition**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição - SBAN. v. 39. p. 19, 2014a.

ARAÚJO, E.M.Q. et al. Association between acanthosis nigricans, insulin resistance, the circumferences of the waist and abdominal and risk factors of metabolic syndrome. **Nutrire: Brazilian Society of Food Nutrition**. São Paulo, v. 39, Supl., p. 52, Maio 2014b.

ARAÚJO, Edilene Maria et al. Disbiose Intestinal e Doenças Crônicas do Fígado. In: JESUS, Rosângela Passos de et al. **Nutrição e Hepatologia, abordagem terapêutica Clínica e Cirúrgica**. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 39-53.

ARAÚJO, L. M. et al. *Acanthosis nigricans* em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, n. 5, p. 537-43, 2002.

ASTRUP, A, et al. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? **Am J Clin Nutr**. v. 93, p. 684-8, 2011.

AUSTIN, M.A.; HOKANSON, J.E.; EDWARDS, K.L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. **Am J Cardiol**, [s.l.], v. 81, n. 4, p.7-12, fev. 1998.

AVOGARO, P.; CREPALDI, G. Essential Hyperlipidemia, obesity and diabetes. **Diabetologia**, v. 1, p. 137, 1965.

AZEVEDO, E. S. Subgroup studies of black admixture within a mixed population of Bahia, Brazil. **Annals of Human Genetics**, v. 44, n. 1, p. 55-60,1980.

BAENA, Raul; SALINAS, Pedro. Diet and colorectal cancer. **Maturitas**, [s.l.], v. 80, n. 3, p.258-264, mar. 2015.

BAHIA, L. R. et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian Public Health System. **Value in Health**, v. 14, p. 137-140, 2011.

BALKAU, B. et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. **Diabetes Metab**, [s.l.], v. 5, n. 28, p.364-376, nov. 2002.

BARBOSA, P.J.B. et al. Influência da cor de pele autorreferida na prevalência da síndrome metabólica numa população urbana do Brasil. **Arq Bras Cardiol.**, v.94, n.1, p.34-40, 2010.

BARCELÓ, A. et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 81, n. 1, p. 19-27, 2003.

BARKAS et al. High triglyceride levels alter the correlation of apolipoprotein B with low- and non-high-density lipoprotein cholesterol mostly in individuals with diabetes or metabolic syndrome. **Atherosclerosis**, v. 247, p. 58-63, 2016.

BAUTISTA-CASTAÑO, I. et al. Variables predictive of adherence to diet and physical activity recommendations in the treatment of obesity and overweight, in a group of Spanish subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord**. v. 28, n. 5, p. 697-705, may, 2004.

BEGO, T. et al. Association of LPIN1 gene variations with markers of metabolic syndrome in population from Bosnia and Herzegovina. **Medicinski Glasnik**, v. 12, n. 2, p. 113-121, aug. 2015.

BEJA-PEREIRA, A. et al. Gene-culture coevolution between cattle milk protein genes and human lactase genes. **Nature Genetics**, v. 35, p. 311-3, 2003.

BERGHOLDT, H. K., et al. Milk intake is not associated with ischaemic heart disease in observational or Mendelian randomization analyses in 98,529 Danish adults. **Int J Epidemiol**. v. 44, n. 2, p. 587-603, apr, 2015.

BERNARDES-SILVA, C. F. et. Lactase persistence/non-persistence variants, C/T_13910 and G/A_22018, as a diagnostic tool for lactose intolerance in IBS patients. **Clinica Chimica Acta; international journal of clinical chemistry**, v. 386, p. 7-11, 2007.

BEYDOUN, M.; GARY, T.; CABALLERO, B. Ethnic differences in dairy and related nutrient consumption among US adults and their association with obesity, central obesity, and the metabolic syndrome. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 1914-1925, 2008.

BOLL, W.; WAGNER, P.; MANTEI, N. Structure of the chromosomal gene and cDNAs coding for lactase-phlorizin hydrolase in humans with adult-type hypolactasia or persistence of lactase. **American journal of human genetics**, v. 48, p. 889-902, 1991.

BOUZAS, I.C. et al. Menstrual cycle alterations during adolescence: early expression of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v.27, n.6, p.335-41, dec. 2014.

BOSCHMANN, Stefanie Epp et al. The Frequency of the LCT*-13910C>T Polymorphism Associated with Lactase Persistence Diverges among Euro-Descendant Groups from Brazil. **Med Princ Pract**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.18-20, 14 nov. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 84p. (Série B. Textos básicos de saúde). Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 18/06/2014.

BRINTON, Eliot A. et al. Metabolic syndrome is associated with muscle symptoms among statin users. **Journal Of Clinical Lipidology**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.1022-1029, jul. 2016.

BUNING, C. et al. The C/C -13910 and G/G -22018 genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 38, n. 5, p. 538-542, 2016.

BURGER, J. et al. Absence of the lactase-persistence-associated allele in early Neolithic Europeans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 104, p. 3736-41, 2007.

BURGESS, Stephen; HARSHFIELD, Eric. Mendelian randomization to assess causal effects of blood lipids on coronary heart disease. **Current Opinion In Endocrinology & Diabetes And Obesity**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.124-130, abr. 2016.

BUZÁS, G. M. Lactose intolerance: past and present. **Orvos Hetilap**, v. 156, n. 38, p. 1532-9, 20 set. 2015.

CAESAR, R.; FÅK, F.; BÄCKHED, F.. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism. **Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 268, n. 4, p.320-328, 1 set. 2010.

CAI, Dongsheng; LIU, Tiewen. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF-κB. **Aging**, [s.l.], v. 4, n. 2, p.98-115, 11 fev. 2012.

CAMP, K. et al. Position of the academy of nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. **Journal of the academy of nutrition and dietetics**, v. 114, n. 2, Feb. 2014.

CAMP, K.M; TRUJILLO, E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 2, p. 299-312, fev. 2014.

CAMPBELL, M. C.; TISHKOFF, S. A. African genetic diversity: implication for human demographic history, modern human origins, and complex disease mapping. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 9, p. 403-433, 2008.

CARNEIRO, Isabella Barbosa Pereira et al. Antigos e novos indicadores antropométricos como preditores de resistência à insulina em adolescentes. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [s.l.], v. 58, n. 8, p.838-843, nov. 2014.

CARICILLI, Andréa M. et al. Retraction: Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. **Plos Biology**, [s.l.], v. 14, n. 5, p.1002479-1002484, 23 maio 2016.

CHEN JH., et al. A Moderate Low-Carbohydrate Low-Calorie Diet Improves Lipid Profile, Insulin Sensitivity and Adiponectin Expression in Rats. **Atherosclerosis**. v. 173, n. 2, p.277-83, Apr, 2014.

CHEN, J. H., et al. A Moderate Low-Carbohydrate Low-Calorie Diet Improves Lipid Profile, Insulin Sensitivity and Adiponectin Expression in Rats. **Nutrients**. v. 11, n. 6, p. 4724-38, Jun, 2015.

CHEN, J.F. et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. **International journal of clinical experimental medicine**, v. 8, n. 6, p. 9162-9167, 15 jun. 2015.

CHEN, S. J., et al.. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. **PLoS One**. v. 7, n. 9, p. 45-69, 2012.

CHOI, H.D. et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, v. 51, n. 9, p. 718-24, set. 2013.

CHRISTIANA, U. I., et al. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. **Niger Med J**. v. 57, n.1, p. 64-8, Jan-Feb;2016.

CHUANG, Shao-yuan et al. Vegetarian diet reduces the risk of hypertension independent of abdominal obesity and inflammation. *Journal Of Hypertension*, [s.l.], p.1-8, ago. 2016.

CHUANG, T.J. et al. The differences of metabolic syndrome in elderly subgroups: A special focus on young-old, old-old and oldest old. **Archives gerontology and geriatrics**, v. 65, p. 92-97, jul./ago. 2016.

CICERO, A. F., et al. Do the lactotri- peptides isoleucine-proline-proline and valine-proline-proline reduce systolic blood pressure in European subjects? A meta- analysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. v. 26, p. 442–49, 2013.

CORELLA, D. et al. Association of the LCT-13910C>T Polymorphism With Obesity and Its Modulation by Dairy Products in a Mediterranean Population. **Obesity**, v. 19, n. 8, p. 1707-1714, 30 dez. 2011.

CORRÊA, Márcia Mara et al. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: A systematic literature review. **Archives Of Gerontology And Geriatrics**, [s.l.], v. 65, p.174-182, jul. 2016.

COSTA, L. O. B. F.; VIANA, A.; DE OLIVEIRA, M. Prevalência da síndrome metabólica em portadoras da síndrome dos ovários policísticos. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 1, p. 10-17, 2007.

COUTINHO, C. R. et al. Association between c-reactive protein, microalbuminuria and risk factors of the metabolic syndrome. **Nutrire: Brazilian Society of Food Nutrition**. São Paulo. v. 39, Supl. p. 19, maio 2014.

CRAMER, D. W.; WELCH, W. R.. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. **J Natl Cancer Inst.**, [s.l.], v. 4, n. 71, p.717-721, out. 1983.

CRUZ, J. et al. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for Acanthosis Nigricans. **Journal Investigative Dermatology**, v. 98, p. 82-85, jun. 1992.

CURTI, M. L. R. et al. Associations of the TNF-alpha -308 G/A, IL6 -174 G/C and AdipoQ 45 T/G polymorphisms with inflammatory and metabolic responses to lifestyle intervention in Brazilians at high cardiometabolic risk. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 49-55, 2012.

DABADIE, H, et al. Variations in daily intakes of myristic and a-linolenic acids in sn-2 position modify lipid profile and red blood cell membrane fluidity. **Br J Nutr**. v. 96, p. 283–9, 2006.

DALLMEIER, D. et al. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 4, n. 1, p. 28-37, 2012.

DE PAULA et al. Metabolic syndrome prevalence in elderly of urban and rural communities participants in the HIPERDIA in the city of Coimbra/MG, Brazil. **Invest Educ Enferm**. v. 33, n. 2, p. 325-33, 2015.

DENG, Y., et al. Lactose intolerance in adults: biological Mechanism and Dietary Management. **Nutrients**. v. 7, p. 8020-8035, 2015.

DESFORGES, Jane F.; GORDON, David J.; RIFKIND, Basil M.. High-Density Lipoprotein — The Clinical Implications of Recent Studies. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 321, n. 19, p.1311-1316, 9 nov. 1989.

DEVARAJ, S; SINGH, U; JIALAL, I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. **Current opinion in lipidology**. v. 20, n. 3, p. 182-189, 2009.

DEWEY F. E. et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 12, p. 1123-1133, 24 mar. 2016.

DI-STEFANO, M. et al. Genetic test for lactase non-persistence and hydrogen breath test: is genotype better than phenotype to diagnose lactose malabsorption? **Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, v. 41, n. 7, p. 474-9, 2009.

DINIZ, Maria de Fátima Haueisen Sander et al. Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. **Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 27, p.4010-4018, jul. 2016.

DOMÍNGUEZ-JIMÉNEZ, J. L., et al. Primary hypolactasia diagnosis: Comparison between the gaxilose test, shortened lactose tolerance test, and clinical parameters corresponding to the C/T-13910 polymorphism. **Clin Nutr**. v. 20. p. 5600-5614, Jan, 2016.

DONG, J. Y., et al. Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Br J Nutr**. v. 50, p. 88–94, 2013.

DOS-SANTOS, L. A. et al. Associação entre Proteína C Reativa e cofatores da Síndrome Metabólica em uma amostra de afrodescendente do estado da Bahia. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 14, n. 3, p. 298-302, set./dez. 2015.

DREHMER, M, et al. Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Am J Clin Nutr**. v. 101, p. 775–82, 2015.

DUARTE, M. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and prediabetes in an urban population of Guayaquil, Ecuador. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v.10, p.119-122, 12 mar. 2016.

DUGAN, C.E; BARONA, J; FERNANDEZ, M. L. Increased dairy consumption differentially improves metabolic syndrome markers in male and female adults. **Metab Syndr Relat Disord**. v. 12, n. 1, p. 62-9, Feb, 2014.

ECELBARGER, Carolyn M.. Metabolic syndrome, hypertension, and the frontier between. **American Journal Of Physiology - Renal Physiology**, [s.l.], v. 310, n. 11, p.1175-1177, 24 fev. 2016.

EGORENKOVA, N. P. et al. The study of the peculiarities of metabolism in individuals with rs9939609 polymorphism of FTO gene. **Voprosy Pitanniia**, v. 84, n. 4, p. 97-104, 2015.

EHRMANN, D. A. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91 p. 48-53, 2006.

EHRMANN, David A. et al. Prevalence and Predictors of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 91, n. 1, p.48-53, jan. 2006.

ELLER, L. K; REIMER, RA. Dairy protein attenuates weight gain in obese rats better than whey or casein alone. **Obesity (Silver Spring)**. v. 18, n. 4, p. 704-11, Apr, 2010.

ELWOOD, P.C.; PICKERING, J.E.; FEHILY, A.M. Milk and dairy consumption, diabetes and the metabolic syndrome: the Caerphilly prospective study. **Journal of Epidemiology & Community Health**, v. 61, p. 695–698, 2007.

ENATTAH, N. S. et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. **Nature Genetics**, v. 30, n. 2, p. 233-237, 2002.

ENATTAH, N. S. et al. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. **American Journal of Human Genetics**, v. 82, p. 57-72, 2008.

ERLICH, H. et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. **Diabetes**, v. 57, n. 4, p.1084-1092, 2008.

ERTTAH, N. S. et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. **Nature Genetics**, v. 30, p. 233-7, 2003.

ESCOBOZA, P. M. et al. Adult-type hypolactasia: clinical, morphologic and functional characteristics in Brazilian patients at a University Hospital. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 39, n. 4, p. 361-5, 2004.

EUSSEN, S.J. et al. Consumption of dairy foods in relation to impaired glucose metabolism and type 2 diabetes mellitus: the Maastricht Study. **Br J Nutr**. v. 115, n. 8, p. 1453-61, apr, 2016.

EWALD, D. R.; HALDEMAN, L. A.. Risk Factors in Adolescent Hypertension. **Global Pediatric Health**, [s.l.], v. 3, p.1-26, 16 fev. 2016.

FAIRFIELD, Kathleen M. et al. A prospective study of dietary lactose and ovarian cancer. **International Journal Of Cancer**,[s.l.], v. 110, n. 2, p.271-277, 2004.

FARRELL, G. C., et al. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. **Gut Liver**. v. 6, n. 2, p.149-71, 2012.

FENGER, R. V. et al. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults **Respiratory Medicine**, v. 107, n. 6, p. 816-824, jun. 2013.

FESTI, D., et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. **World J Gastroenterol**. v. 21, n. 20, p.16079-94, Nov, 2014.

FIGUEIREDO, W. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, mar. 2005.

FITZGERALD, Richard J.; MURRAY, Brian A.; WALSH, Daniel J.. Hypotensive Peptides from Milk Proteins. **J. Nutr.**, [s.l.], v. 4, n. 134, p.980-988, abr. 2004.

FIUZA, et al. Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular - Resultados do Estudo VALSIM. **Rev Port Cardiol.** v. 27, n. 12, p. 1495-1529, 2008.

FLACK, J. M. et al. Management of high blood pressure in blacks: an update of the international society on hypertension in blacks consensus statement. **Hypertension.** v. 56, p. 780-800, 2010.

FORD; GILES; DIETZ. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **JAMA.** v. 16, n. 287, p. 356-9, Jan, 2002.

FOWLER, S. P., et al. Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. **Physiol Behav.** v.12, n. 7, p.98-123, Apr, 2016.

FRANÇA, S.L.G. et al. Adherence to nutritional therapy in obese adolescents: a review. **Nutr. Hosp.** v. 28, n. 4, p. 988-998, 2013.

FRAYN, K.N. **Metabolic Regulation: A human perspective.** 3. ed. Oxford: Wiley-blackwell, 2013

FREITAS, R. W. Jr., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its individual components in Brazilian college students. **J Clin Nurs.** n. 22, p. 9-10, may, 2013.

FRIEDRICH, D. C. **A diversidade do gene lct e a persistência da lactase na população brasileira.** 2013. 106 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós- Graduação em Genética e Biologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.

FRIEDRICH, D. C. et al. The lactase persistence genotype is a protective factor for the metabolic syndrome. **Genetics and Molecular Biology,** v. 37, n. 4, p. 611-615, 2014.

FRIEDRICH, D.C. et al. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. **PLoS One,** v. 7, n. 9, 2012.

FUKUDA, Y. et al. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio is an independent predictor of incident fatty liver; a population-based cohort study. **Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver**, v. 36, n. 5, p. 713-720, 2016.

FUMERON F., et al. Dairy Consumption and the Incidence of Hyperglycemia and the Metabolic Syndrome: results from a french prospective study, Data from the Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). **Diabetes Care**. v. 34, p. 813–7, 2011.

GATTÁS G. J. F. et al. Ethnicity and glutathione S-transferase (GSTM1/GSTT1) polymorphisms in a Brazilian population. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, p. 451-458, 2004.

GAWLIK, K; et al. Markers of Antioxidant Defense in Patients with Type 2 Diabetes. **Oxid Med Cell Longev**. p. 97-112, nov, 2016.

GIMENO, Suelyg.a. et al. 7-yr incidence of glucose intolerance in a population-based study of Japanese-Brazilians: Preliminary data. **Diabetes Research And Clinical Practice**, [s.l.], v. 50, p.121-128, set. 2000.

GIORDANI, I., et al. Acute caloric restriction improves glomerular filtration rate in patients with morbid obesity and type 2 diabetes. **Diabetes Metab**. v. 40, n. 2, p. 158-60, Jan 2014.

GODALA M, et al. Estimation of plasma 25(OH)D vitamin deficiency in patients with metabolic syndrome. **Pol Merkur Lekarski**. v. 40, n. 239, p. 288-91, may, 2016.

GODFREY, K. M.; COSTELLO, P. M.; LILLYCROP, K. A. Development, epigenetics and metabolic programming. **Nestlé Nutrition Institute Workshop Series**, v. 87, p. 71-80, 2016.

GOLUBOVIĆ M. V. et al. Relationship of adipokine to insulin sensitivity and glycemic regulation in obese women--the effect of body weight reduction by caloric restriction. **Vojnosanit Pregl**. v. 70, n. 3, p. 284-91, Mar, 2013.

GOLUBOVIĆ, M. V., et al. Relationship of adipokine to insulin sensitivity and glycemic regulation in obese women--the effect of body weight reduction by caloric restriction. **Vojnosanit Pregl**. v. 70, n. 3, p. 284-91, Mar, 2013.

GONÇALVES, V. F. et al. The Phylogeography of African Brazilians. **Human Heredity**, v. 65, p. 23-32, 2008.

GORSANE, I. et al. Impact of the components of metabolic syndrome on survival in a group of hemodialysis. **Tunis Med**, v. 93, n. 12, p. 777-82, dez. 2015.

GOVERS, M. J. et al. Calcium in milk products precipitates intestinal fatty acids and secondary bile acids and thus inhibits colonic cytotoxicity in humans. **Cancer Research**, v. 56, p. 3270-3275, 1996.

GREWAL, A. S. et al. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 16, n. 2, p. 120-162, 2015.

GRILLO, L. P, et al. Childhood stunting and the metabolic syndrome components in young adults from a Brazilian birth cohort study. **Eur J Clin Nutr**. v. 70, n. 5, p. 548-53, may, 2016.

GUGATSCHKA, M. et al. Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 98, p. 857-63, 2005.

GUNDA, P.; NAGALINGAM, S.; TIRUNILAI, P. Role of tagged SNPs of the AGT gene in causing susceptibility to essential hypertension. **Clinical and Experimental Hypertension**, v. 38, p. 1-6, 11 jul. 2016.

GUO, L. et al. The C825T polymorphism of the G-protein $\beta 3$ subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 6, 14 jun. 2013.

HAFFNER, S.M. et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). **Diabetes**, v. 41, n. 6, pp. 715-722, 1992.

HAIJAR, Ihab. Trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the United States, 1988-2000. **Jama**, [s.l.], v. 290, n. 2, p.199-207, 9 jul. 2003. American Medical Association (AMA)

HARTWIG, F.P. et al. Association of lactase persistence genotype with milk consumption, obesity and blood pressure: a Medelian randomization study in the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort, with a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Epidemiol.** V.0, n. 0, p.1-15, 2016.

HE, T. et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans. **J Nutr**. v. 136, n. 1, p. 58-63, Jan, 2006.

HE, T. et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 38, n. 8, p. 541-7, 2008.

HE, T., et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. **Eur J Clin Invest**. v.38, n. 8, p.541-7, Aug, 2008.

HE, Y; LAWLOR, N. T; NEWBURG, D. S. Human Milk Components Modulate Toll-Like Receptor-Mediated Inflammation. **Adv Nutr.** v. 15, n. 7, p.102-11, Jan, 2016.

HERRERA, C. L. et al. Association of polymorphisms within the Renin-Angiotensin System with metabolic syndrome in a cohort of Chilean subjects. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 60, n. 3, p. 190-8, 23 fev. 2016.

HESS, S.; TRAMONTINI, J.; CANUTO, R. Fatores associados à síndrome metabólica em adultos atendidos em um ambulatório de nutrição. **Sci Med.**, v.24, n.1, p.33-38, 2014.

HESTAD, K. A. et al. The effect of ApoE e4 on blood pressure in patients with and without depression. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 12, p. 1365-70, 14 jun. 2016.

HOLLOX, Edward J. et al. Lactase Haplotype Diversity in the Old World. **The American Journal Of Human Genetics**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.160-172, jan. 2001.

HOVDE, O.; FARUP, P. G. A comparison of diagnostic tests for lactose malabsorption – which one is the best? **BMC Gastroenterology**, v.9, n.82 2009.

HRIBAL, M. L; FIORENTINO, T. V; SESTI, G. Role of C Reactive Protein (CRP) in Leptin Resistance. **Current Pharmaceutical Design.** v. 20, n. 4, p. 609-615, 2014.

HURR, C.; YOUNG, C. N. Neural control of non-vasomotor organs in hypertension. **Current hypertension reports**, v. 18, n. 4, p. 30, abr. 2016.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro, IBGE, 2014, 180p.

INGARAMO, Roberto A.. Obesity, Diabetes, and Other Cardiovascular Risk Factors in Native Populations of South America. **Curr Hypertens Rep**, [s.l.], v. 18, n. 1, p.1-10, jan. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE) – Censo demográfico 2010, acessado no link: <<http://cod.ibge.gov.br/23QPH>>. Acesso em: 27/06/2016.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas . 6a ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015. Disponível em: <<http://www.idf.org/diabetesatlas>>. Acesso em: 22/06/2015

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation (IDF). **Diabetic Medicine.** Caulfield. v. 23, p. 469-480, 2006.

ITAN, Y. et al. The Origins of Lactase Persistence in Europe. **PLoS Computational Biology**, v. 5, aug. 2009.

IZADI, M. et al. Glycemic control in type 2 diabetes mellitus prevents coronary arterial wall infection. **ARYA Atherosclerosis**, v. 10, n. 3, p. 141-146, 2014.

JAKOBSEN, M. U., et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. **Am J Clin Nutr** v. 89, p.1425–32, 2009.

JIANG, L. et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein and microalbuminuria in a rural Chinese population: a cross-sectional study. **Biomed Central Nephrology**, v. 14, n. 1, p. 118-125, 2013.

JORDAN, J.; BIRKENFELD, A. L. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**, v. 17, n. 1, p. 19-28, mar. 2016.

JOVÉ, M. et al. Plasma lipidomics discloses metabolic syndrome with a specific HDL phenotype. **FASEB Journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 28, n. 12, p. 5163-5171, 2014.

JUNQUEIRA, Camillo de Léllis Carneiro; COSTA, Gersusa Maritimo da; MAGALHÃES, Maria Eliane Campos. Síndrome Metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? **Rev Bras Cardiol.**, [s.l.], v. 5, n. 24, p.208-315, jun. 2011.

KAACKS, R.; LUKANOVA, A.; KURZER, M. S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 11, n. 12, p. 1531-43, 2002.

KADUKA et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Among an Urban Population in Kenya. **Diabetes Care**. v. 35, n. 4, p. 887-93, Apr, 2012.

KANWAR, P.; KOWDLEY, K. V. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. **Clinics in Liver Disease**, v. 20, p. 225-43, maio 2016.

KAUR, J. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. **Cardiology Research and Practice**, vol. 20, p. 1-21, 2014.

KEHDY, Fernanda S. G. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 112, n. 28, p.8696-8701, 29 jun. 2015.

KERBER, M. et al. Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age? **Clinica Chimica Acta**, v. 383, p. 91-96, 2007.

KETTUNEN J., et al. European lactase persistence genotype shows evidence of association with increase in body mass index. **Hum Mol Genet**. v. 19, p. 112-136, 2010.

KHADANGA; SAVAGE & ADES, 2016. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Contemporary Cardiac Rehabilitation. **J Cardiopulm Rehabil Prev.** v. 13, p. 251-262, May, 2016.

KHOSRAVI-BOROUJENI, H; AHMED, F; SARRAFZADEGAN, N. Is the Association between Vitamin D and Metabolic Syndrome Independent of Other Micronutrients. **Int J Vitam Nutr Res.** v. 20, p. 1-16, jul, 2016.

KIANI et al. Frequency of Metabolic Syndrome In Type-2 Diabetes Mellitus. **J Ayub Med Coll Abbottabad.** v. 28, n. 1, p. 59-62, Jan-Mar, 2016.

KIANI, I. G. et al. Frequency of metabolic syndrome in type-2 diabetes mellitus. **Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan.** v. 28, n. 1, p. 59-62, jan./mar. 2016.

KIM, M. J. et al, Cell lysis-free quantum dot multicolor cellular imaging-based mechanism study for TNF- α -induced insulin resistance. **Journal of Nanobiotechnology.** v. 6, p.13-24, 2015.

KO, S. et al. Metabolic risk profile and cancer in Korean men and women. **Journal of Preventive Medicine & Public Health,** v. 49, n.3, p. 143-52, 18 may, 2016.

KONG, X. et al. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. **Plos One,** v. 10, n. 11, 24 nov. 2015.

KOUKKANEN, M. et al. A biopsy-based quick test in the diagnosis of duodenal hypolactasia in upper gastrointestinal endoscopy. **Endoscopy,** v. 38, n. 7, p. 708-12, 2006.

KRAWCZYK, M. et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases,** v. 17, n. 2, p. 135-139, 2008.

KRUTTLI, A. et al. Ancient DNA analysis reveals high frequency of european lactase persistence allele (T-13910) in medieval Central Europe. **Plos One,** v. 9, jan. 2014.

KUMAR, R. et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension. **American Journal of Hypertension,** v. 28, n. 2, p. 239-47, fev. 2015.

KUSCHNIR, M. C. et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. **Rev Saude Publica.** v. 50, p. 1:11. Feb, 2016.

KYLIN, E. Studien ueber das hypertonie-hyperglyca miehyperurika miesyndrom. **Zentralblatt Fuer Innere Medizin,** v. 44, p. 105-127, 1923.

LAHIRI D.K.; NURNBERGER, J.R. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, n. 19, p. 5444, 1991.

LAI, H.L.; WARD, R.; BOLIN, P. Cardiovascular health of North Carolina undergraduates. **North Carolina Medical Journal**, v. 76, n. 5, p. 286-92, nov./dez. 2015.

LAMIQUIZ-MONEO, Itziar et al. Frequency of rare mutations and common genetic variations in severe hypertriglyceridemia in the general population of Spain. **Lipids Health Dis**, [s.l.], v. 15, n. 1, p.1-6, 23 abr. 2016.

LANE-CORDOVA, A. D, et al. AGING, not age-associated inflammation, determines blood pressure and endothelial responses to acute inflammation. **J Hypertens**. p. 3-13. aug. 2016.

LAWLOR, D. A., et al. Avoiding milk is associated with a reduced risk of insulin resistance and the metabolic syndrome: findings from the British Womens Heart and Health Study. **Diabet Med**. v. 22, p. 808–11, 2005.

LEAN, M.E.J.; HAN, T.S.; MORRISON, C.E. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. **BMJ**, v. 311, p.158-161, 1995.

LEE, B. J.; NAM, J.; KIM, J. Y. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. **BMC complementary and alternative medicine**, v.16, n.59, 10 fev. 2016.

LEE, E. Y, et al. Association of metabolic syndrome and 25-hydroxyvitamin D with cognitive impairment among elderly Koreans. **Geriatr Gerontol Int**. 2016 p. 22-32, jul 2016.

LÉGER-GUIST'HAU, J. et al. Low socio-economic status is a newly identified independent risk factor for poor vitamin D status in severely obese adults. **J Hum Nutr Diet**. v. 15, p. 123-134, aug, 2016.

LEHTIMAKI, T. et al. Adult-type hypolactasia is not a predisposing factor for the early functional and structural changes of atherosclerosis: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Clinical Science**, v. 115, p. 265-271, 2008.

LEITÃO, M. P. L.; MARTINS, I. S. Prevalência e fatores associados a Síndrome Metabólica e, usuários de unidade básica de Saúde em São Paulo. **Rev Assoc. Med. Bras.**, v. 58, n. 1, p.60 – 69, 2012.

LEITE, N. S; VASCONCELLOS, M. P. C. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. **Ciênc. saúde coletiva**. v. 8, n. 3. São Paulo, 2003.

LEVITT, Michael; WILT, Timothy; SHAUKAT, Aasma. Clinical Implications of Lactose Malabsorption Versus Lactose Intolerance. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [s.l.], v. 47, n. 6, p.471-480, jul. 2013.

LI et al. The Cohort Study on Prediction of Incidence of All-Cause Mortality by Metabolic Syndrome. **PLoS One**. v. 19, n. 11, p. 521-539, May, 2016.

LI, J.J. et al. Large HDL subfraction but not hdl-c is closely linked with risk factors, coronary severity and outcomes in a cohort of nontreated patients with stable coronary artery disease: a prospective observational study. **Medicine**, v. 95, n.9 5, jan. 2016.

LI, W.; LIU, C. Polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese. **Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System**, v. 15, n. 2, p. 150-5, jun. 2014.

LI, Z. et al. The Cohort Study on Prediction of Incidence of All-Cause Mortality by Metabolic Syndrome. **Plos One**, v. 11, n. 5, 19 maio 2016.

LIANG, J. et al. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the Chinese obese children: a cross section study. **BMC pediatrics**, v. 15, 28 set. 2015

LIMA-COSTA, M. F., et al. Epigen-Brazil group Genomic ancestry and ethnoracial self-classification based on 5,871 community-dwelling Brazilians (The Epigen Initiative) **Sci Rep**. v. 27, n. 5, p.98-112, apr, 2015.

LIMA, Cláudia Gonçalves de et al. Circunferência da cintura ou abdominal? Uma revisão crítica dos referenciais metodológicos. **Rev. Simbio-logias**, [s.l.], v. 6, n. 4, p.108-131, dez. 2011.

LIN, J.D. Metabolic syndrome in drug-naive Chinese patients with insulin-sensitive and insulin-resistant type 2 diabetes. **Annals of Saudi Medicine**, v. 36, n. 3, p. 203-209, may/jun. 2016.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary care**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

LIU et al. Incidence risk of cardiovascular diseases associated with specific combinations regarding the metabolic syndrome components. **JAMA**. v. 29, n. 7, p. 652-5, Jul, 2008.

LIU, S. et al. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. **Diabetes Care**, v. 28, n. 12, dez. 2005.

LOBOZ- RUDNICKA, M. et al. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. **Clinical Interventions in Aging**, v. 23, n.11, p. 721-31, may. 2016.

LOCKE, A. E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, v. 518, p. 197-219, 2015.

LOKKI, A.I., et al. Lactase persistence genotypes and malaria susceptibility in Fulani of Mali. **Malar J**. v. 14, p. 10-19 jan, 2011.

LOPEZ-LEGARREA, Patricia et al. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. **Asia Pac J Clin Nutr**, [s.l.], v. 3, n. 23, p.360-368, jan. 2014.

LOPES, Heno Ferreira. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. **Rev. Bras. Hipertens**, [s.l.], v. 4, n. 14, p.239-244, out. 2007.

LOPES, M. J. S. **Prevalência da síndrome metabólica no Brasil: um estudo de revisão**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Educação Física) – Universidade Estadual de Maringá – UEM, 2009.

LOTIFY, M. et al. Chronic complications of diabetes mellitus: A mini review. **Current diabetes reviews**, 15 out. 2015.

LOVEGROVE, J. A. et al; **Nutrition Research Methodologies**. UK: Wiley Blackwell. 2015. 344 pag.

LUCERO, Diego et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 49, n. 12, p.932-935, ago. 2016.

LUND, H. L. et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 8, p. 769-774, 2006.

MACHIN, R. Concepções de gênero, masculinidade e cuidados em saúde: estudo com profissionais de saúde da atenção básica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 11, p. 4503-4512, 2011.

MADRY, E. et al. Lactose malabsorption is a risk factor for decreased bone mineral density in pancreatic insufficient cystic fibrosis patients. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 20, n. 10, out. 2012.

MAKARIDZE, Z; GIORGADZE E; ASATIANI K. Association of the apolipoprotein b/apolipoprotein a-I ratio, metabolic syndrome components, total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in the population of georgia. **Int J Endocrinol**. v. 57, p. 100-125, May, 2014.

MALEK, A. J. et al. Associations of the lactase persistence allele and lactose intake with body composition among multiethnic children. **Genes & Nutrition**, v. 8, n. 5, p. 487-494, 12 mar. 2013.

MALERBI, D.; FRANCO, L. J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. **Diabetes Care**, v. 15, n. 11, p. 1509-1516, 1992.

MANDAI, N., et al. Body Weight Reduction Results in Favorable Changes in Blood Pressure, Serum Lipids, and Blood Sugar in Middle-Aged Japanese Persons: A 5-Year Interval Observational Study of 26,824 Cases. **Glob J Health Sci.** v. 24, n. 5, p. 159-70, Feb, 2015.

MANDVIWALA, T.; KHALID, U.; DESWAL, A. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? **Current Atherosclerosis Reports**, v. 18, n. 5, p. 21, may. 2016.

MANMEE, C.; AINWAN, P.; JANPOL, K. Trends of metabolic syndrome components in personnel at the Rajavithi Hospital. **Journal of the Medical Association of Thailand= Chotmaihet thangphaet**, fev. 2016.

MANTEI, N. et al. Complete primary structure of human and rabbit lactase-phlorizin hydrolase: implications for biosynthesis, membrane anchoring and evolution of the enzyme. **The EMBO journal**, v. 7, p. 2705-2713, 1988.

MARCHI-ALVES, L.M.; RIGOTTI, A.R.; NOGUEIRA, M.S.; CESARINO, C.B.; GODOY, S. Componentes da síndrome metabólica na hipertensão arterial. **Rev Esc Enferm USP**, v.46, n.6, p.1348-53, 2012.

MÁRQUEZ-SANDOVAL, F et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. **Public Health Nutr.**, [s.l.], v. 14, n. 10, p.1702-1713, 13 abr. 2011.

MARTINEZ-LARRAD et al. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. **Diabetes Res Clin Pract.** v. 114, p. 23-31, Apr, 2016.

MARTINI, F. A; BORGES, M. B; GUEDES, D. P. Eating habit and metabolic syndrome in a sample of Brazilian adults. **Arch Latinoam Nutr.** v. 64, n. 3, 161-73, sep, 2014.

MARWICK, Thomas H.; VENN, Alison J.. The Strain of Detecting Early Target Organ Damage in Hypertension. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 65, n. 25, p.2688-2690, jun. 2015.

MATAR, R. et al. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. **Clinics**, v. 65, n.12, p. 1399-1400, 2010.

MATTAR, R. et al. Frequency of LCT -13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. **Nutrition Journal**, v. 8, n. 46, p. 1-3, 2009.

MATTAR, R.; MAZZO, D. F. C.; CARILHO, F. J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. **Clinical and Experimental Gastroenterology**, v. 5, p. 113-21, 2012.

MATTAR, R.; MAZZO, D.F.C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 2, p. 230-236, 2010.

MATTEVI, V. S.; ZEMBRZUSKI, V. M.; HUTZ, M. H. Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 7, p. 927-932, jul. 2007.

MATTHEWS, D.R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, jul. 1985.

MATTHEWS, S. B.; CAMPBELL, A. K. Neuromuscular symptoms associated with lactose intolerance. **The Lancet**, p. 356-511, 2000.

MATTHEWS, S. B.; WAUD, J. P.; ROBERTS, A. G. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. **Postgraduate Medical Journal**, v. 81, p. 167-73, 2005.

MAYNERIS-PERXACHS, J, et al. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease. **Clin Nutr**. v. 33, p. 90–7, 2014.

MAZIDI M., et al. Gut microbiome and metabolic syndrome. **Diabetes Metab Syndr**. v. 10, p. 2, p. 150-7, Feb 2016.

MCAULEY, E. et al. Riboflavin status, MTHFR genotype and blood pressure: current evidence and implications for personalised nutrition. **The Proceedings of the Nutrition Society**, v. 12, p. 1-10, may. 2016.

MCLELLAN, Kátia Cristina Portero et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. **Revista de Nutrição**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.515-524, out. 2007.

MENTE, Andrew et al. Metabolic Syndrome and Risk of Acute Myocardial Infarction. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v. 55, n. 21, p.2390-2398, maio 2010.

MILLER, A.S., DYKES D.D., POLESKY, H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**,v.16; n. 3,1988.

MIRHAFEZ S. R; et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. **Eur J Clin Nutr**. p. 100-119. jul, 2016.

MOHAMMADI, Shirin Ghotboddin et al. The Association of Dairy Intake With Metabolic Syndrome and Its Components in Adolescents: Tehran Lipid and Glucose Study. **Int J Endocrinol Metab**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.1-10, 1 jul. 2015.

MOATY, M. I., et al. Biochemical Assessment of Bone Health in Working Obese Egyptian Females with Metabolic Syndrome; the Effect of Weight Loss by Natural Dietary Therapies. **Open Access Maced J Med Sci.** v. 15, n. 3, p. 582-9, dez, 2015.

MOLNÁR, G. A. et al. Tyrosine isomers and hormonal signaling: A possible role for the hydroxyl free radical in insulin resistance. **World journal of diabetes,** v. 6, n. 3, p. 500-7, 15 abr. 2015.

MONTALTO, M. et al. Low-dose lactose in drugs neither increases breath hydrogen excretion nor causes gastrointestinal symptoms. **Alimentary pharmacology & therapeutics,** v. 28, p. 1003-1012, 2008.

MONTGOMERY, R. K. et al. Lactose and Lactase - Who is lactose intolerance and Why? **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition,** v. 45, p. S131-S137, 2007.

MONTGOMERY, R. K. et al. Lactose intolerance and the genetic regulation of intestinal lactase-phlorizin hydrolase. **The FASEB Journal,** v. 5, p. 2824-2831, 1991.

MORRISON, Alan; HOKANSON, John E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. **Vasc Health Risk Manag.,** [s.l.], v. 5, n. 1, p.89-95, abr. 2009.

MULCARE, C. A. et al. The T allele of a single-nucleotide polymorphism 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT) (C-13.9kbT) does not predict or cause the lactase-persistence phenotype in Africans. **Amer Jour of Hum Genet.** v. 74, p. 1102-1110, 2004.

NAGAMINE, K.; UENO, H.; NAKAZATO, M. Obesity disease with diabetes mellitus. **Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine,** v. 73, n. 12, p .2064-9, dez. 2015.

NCEP: EXPERT PANEL ON DETECTION. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol. **JAMA,** v. 285, p. 2486-2497, set. 2002.

NORDESTGAARD, Børge G.. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. **Circulation Research,** [s.l.], v. 118, n. 4, p.547-563, 18 fev. 2016.

OLDEWAGE-THERON, W; KRUGER, R. The association between diet quality and subclinical inflammation among children aged 6-18 years in the Eastern Cape, South Africa. **Public Health Nutr.** v. 2, p. 1-10 aug, 2016.

OLDS, L. C.; SIBLEY, E. Lactase persistence DNA variant enhances lactase promoter activity in vitro: functional role as a *cis* regulatory element. **Human molecular genetics,** v. 12, n. 18, p. 2333-2340, 2003.

OLIVEIRA, Erick Prado de; BURINI, Roberto Carlos. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. **Diabetol Metab Syndr,** [s.l.], v. 4, n. 1, p.12-19, 2012.

OLIVEIRA, E. P.; DE SOUZA, M. L. A.; DE LIMA, M. das D. A. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 35-44, 2006.

OLIVEIRA, E.; SOUZA, M. L. A. S.; LIMA, M. D. A. Índice HOMA (homeostasis model assessment) na prática clínica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 4, p. 237-43, 2006.

OLIVEIRA, R. et al. ADIPOQ and IL6 variants are associated with a pro-inflammatory status in obeses with cardiometabolic dysfunction. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 7, 11 abr. 2015.

OMS (Organização Mundial da Saúde), 1995. Physical Status: **The Use and Interpretation of Anthropometry**. (Technical Report Series, 854). Genebra: OMS.

PAN, A., et al. Changes in water and beverage intake and long-term weight changes: results from three prospective cohort studies. **Int J Obes (Lond)**, v. 37, p. 137-145, 2013.

PARINI, A., et al. Metabolic syndrome in european rural population- data from the brisghella heart study (italy) and enah study (Croatia). **J Hypertens**, v. 34, n. 2, p.87-98, sep, 2016.

PARK, S. J. et al. Positive correlation of serum HDL cholesterol with blood mercury concentration in metabolic syndrome Korean men (analysis of KNANES 2008-2010, 2013). **Journal of endocrinological investigation**, v.39, n.9, p.1031-8, 23 apr. 2016.

PAZ-Y-MIÑO, C., et al. A study of the molecular variants associated with lactase persistence in different Ecuadorian ethnic groups. **Am J Hum Biol**, v. 32, p. 600-15, may, 2016.

PEDROSO, D. et al. Hippocampal neurogenesis response: what can we expect from two different models of hypertension? **Brain research**, v.1646, p. 199-206, 1 sep. 2016.

PELUCCHI, C. et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. **European Journal of Cancer**, v. 46, n. 10, p. 1866-72, 2010.

PENALVA D.Q.F. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista Medicina**, São Paulo, v.87, n.4, p.245-50, out./dez. 2008.

PEREIRA FILHO, D.; FURLAN, S. A. Prevalência de intolerância à lactose em função da faixa etária e do sexo: experiência do laboratório Dona Francisca, Joinville (SC). **Revista Saúde e Ambiente**, Joinville, v. 5, n. 1, p. 24-30, 2004.

PEREIRA, M. A., et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. **Jama**, [s.l.], v. 16, n. 287, p.2081-2089, abr. 2002.

PEREIRA, M. A., et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. **JAMA**, v. 287, p. 2081- 87, 2009.

PERRY, R. J., et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. **Nature**. v. 8, n. 534, p. 213-7, Jun, 2016.

PETER, W.P. Dairy product consumption and the risk of prostate cancer. **International Dairy Journal**, v. 19, p. 551-565, 2009.

PETERSON, S. J. et al. Oxidized HDL is a potent inducer of adipogenesis and causes activation of the Ang-II and 20-HETE systems in human obese females. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 123, p. 69-77, mar. 2016.

PETRASEK, J; MANDREKAR, P; SZABO, G. Toll-like receptors in the pathogenesis of alcoholic liver disease. **Gastroenterol Res Pract**. v. 10, p. 1-12, Aug, 2010.

PHILLIPS, Catherine M. et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: Impact on cardiometabolic risk metabotype. **Obesity**, [s.l.], v. 21, n. 1, p.154-161, jan. 2013.

PICON et al. Analysis of the criteria used for the definition of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. v. 50, n. 2, p.264-70, Apr, 2006.

PIMENTA, A. M. **Fatores associados à síndrome metabólica em área rural de Minas Gerais**. 2008. 132 f. Tese (Doutorado em Saúde e Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

PIMENTEL, I.R.S. et al. Caracterização da demanda em uma Unidade de Saúde da Família. **Rev bras med fam comunidade**, Florianópolis, v.6, n.20, p. 175-81, 2011.

PINAZO-DURÁN, M. D. et al. Genetic systems for a new approach to risk of progression of diabetic retinopathy. **Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia**, v. 91, n. 5, p. 209-216, maio 2016.

PIRIM, D. et al. Resequencing of the CETP gene in American whites and African blacks: Association of rare and common variants with HDL-cholesterol levels. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 65, n. 1, p. 36-47, jan. 2016.

POGOZHEVA, A.V., et al. Dietary correction of nutrition status in patients with metabolic syndrome. **Vopr Pitan**. v. 78, n. 6, p. 42-7, Jun, 2009.

POHL, D. et al. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. **The British Journal of Nutrition**, v. 104, n. 6, p. 900-7, 2010.

POLOVINA, S; MICIĆ, D. The influence of diet with reduction in calorie intake on metabolic syndrome parameters in obese subjects with impaired glucose tolerance. **Med Pregl**. v. 63, n. 8, p.465-9, Jul-Agu, 2010.

POULIOT, M.C. et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and woman. **Am. Journal of Cardiology**, v. 73, p.460-468, 1994.

PRETTO, F. M. et al. Má absorção de lactose em crianças e adolescentes: diagnóstico através do teste do hidrogênio expirado com o leite de vaca como substrato. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 3, p. 213-18, 2002.

QIN, L. Q. et al. Estrogen: One of the risk factors in milk for prostate cancer. **Medical hypotheses**, v. 62, p. 133-142, 2004.

QUEIROZ, E. M. et al. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 48, n. 7, p. 595-602, jul. 2015.

RALSTON RA, L. E. E et al. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. **J Hum Hypertens**. v. 26, p.313-325, 2012.

RANGEL, S. R. et al. SPECIAL REVIEW: The RS7903146 SNP Of TCF7L2 gene and its association with the metabolic syndrome. **Brazilian Journal of Medicine and Human Health**, v. 2, n. 3, p. 111-122, 2014.

RASINPERÄ, H. et al. The C/C -13910 genotype of adult-type hypolactasia is associated with an increased risk of colorectal cancer in the Finnish population. **Gut**, v. 54, p. 643-647, 2005.

RAZ, M. et al. Frequency of LCT-13910C/T and LCT-22018G/A single nucleotide polymorphisms associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Israelis of different ethnic groups. **Gene**. v.4, p. 67-70, 2013.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, pp. 1595-1607, 1988.

REDON, Josep et al. The metabolic syndrome in hypertension: European society of hypertension position statement. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 26, n. 10, p.1891-1900, out. 2008.

RENATE, C. H. B. et al. Dietary supplement use and colorectal cancer risk: A systematic review and meta-analyses of prospective cohort studies. **International journal of cancer**, v. 136, p. 2388-2401, 2015.

RENNA, M. T. et al. Endocrine hypertension: An overview on the current etiopathogenesis and management options. **World journal of hypertension**, v. 5, n. 2, p. 14-27, 2015.

RIDEFELT, P.; HAKANSSON, L.D. Lactose intolerance: lactose tolerance test versus genotyping. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 40, n. 7, p. 822-826, 2005.

RITTER, Alessandra M.V. et al. Does Renal Denervation Fit All Resistant Hypertension? The Role of Genetics. *J Clin Hypertens*, [s.l.], v. 18, n. 2, p.161-162, 3 ago. 2015.

ROBAYO-TORRES, C. C.; NICHOLS, B. L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult- type hypolactasia. *Nutrition reviews*, v. 65, p. 95-98, 2007.

ROBERT, T. G. et al. Cancer statistics, 2000. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 50, p.7-33, 2000.

ROCHA, R. M. et al. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPAR γ gene in patients with metabolic syndrome. *Archives of endocrinology and metabolism*, v. 59, n. 4, p. 297-302, ago. 2015.

ROCK, C. L. Milk and the risk and progression of cancer. *Nestlé nutrition Workshop series. Pediatric programme*, v. 67, p. 173-185, 2011.

ROMAN, T. S. et al. Multiple hepatic regulatory variants at the GALNT2 GWAS locus associated with high-density lipoprotein cholesterol. *The American Journal of Human Genetics*, v. 97, n. 6, p. 801-15, 3 dez. 2015.

ROSATO, V. et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology*, v. 22, n. 12, p. 2687-2692, 2011.

ROŚĆ, D., et al. CRP, but not TNF- α or IL-6, decreases after weight loss in patients with morbid obesity exposed to intensive weight reduction and balneological treatment. *J Zhejiang Univ Sci B*. v. 16, n. 5, p. 404-11, May, 2015.

ROUHANI M. H., et al. The Impact of a Low Glycemic Index Diet on Inflammatory Markers and Serum Adiponectin Concentration in Adolescent Overweight and Obese Girls: A Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res*. v. 48, n. 4, p. 251-6. Apr, 2016.

RUAN H, et al. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*. v. 51, p. 1319-36, 2002.

RUIZ-CANELA, M; BES-RASTROLLO, M, MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci*. v. 3, n. 17, p. 8-15. aug, 2016.

RUIZ, R. B.; HERNÁNDEZ, P. S. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*, v. 77, p. 202-208, 2014.

SÁ, N. N. B.; MOURA, E. C. Fatores associados à carga de doenças da síndrome metabólica entre adultos brasileiros. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 1853-1862, Set. 2010.

SAAD et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. **Arq Bras Cardiol.** v. 102, n. 3, p. 263-9, Mar, 2014.

SAAD. M. A. N. *et al.* Prevalência de Síndrome Metabólica em Idosos e concordância entre quatro critérios diagnósticos. **Arq Bras Cardiol.** 2013.

SABIR, Anas Ahmad et al. Metabolic syndrome in urban city of North-Western Nigeria: prevalence and determinants. **Pan African Medical Journal**, [s.l.], v. 23, p.1-8, 2016.

SAFIEDEEN, Zainab; ANDRIANTSITOHAINA, Ramarason; MARTINEZ, M. Carmen. Dialogue between endoplasmic reticulum and mitochondria as a key actor of vascular dysfunction associated to metabolic disorders. **The International Journal Of Biochemistry & Cell Biology**, [s.l.], v. 77, p.10-14, ago. 2016.

SAH, S. K., et al. Association of high-sensitivity C-reactive in severity of MetS **SpringerPlus.** v. 5, p. 269, 2016.

SAHI, T. et al. Serum lipids and proteins in lactose malabsorption. **The American Journal of Clinical Nutrition.** V.30; p:476-481,1977.

SANTONOCITO, C. et al. Lactose intolerance genetic testing: Is it useful as routine screening? Results on 1426 south-central Italy patients. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, v. 439, p. 14-17, 2015.

SANTOS, H. C., et al. A minimum set of ancestry informative markers for determining admixture proportions in a mixed American population: the Brazilian set. Brazilian EPIGEN Project Consortium. **Eur J Hum Genet.** v. 24, n. 5, p. 725-31, may 2016.

SANTOS, L.F; ARAÚJO, EMQ; MELO, J.B. Avaliação da prevalência de hipovitaminose D em pacientes portadores de síndrome metabólica do CEAD/SSA/BA. **Rev. Bras. Med.** v.70, p.138-148, jun, 2013.

SÃO PAULO. **Secretaria Municipal de Saúde de Campinas.** [internet]. Campinas; 2009. Disponível em: <<http://www.campinas.sp.gov.br/saúde>>. Acesso em: 17 set 2009.

SCHROVER, I. et al. Adipose Tissue Dysfunction: Clinical Relevance and Diagnostic Possibilities. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 48, n. 04, p.213-225, 11 abr. 2016.

SEDAKA, N. M., et al. A longitudinal study of serum insulin and insulin resistance as predictors of weight and body fat gain in African American and Caucasian children. **Int J Obes (Lond).** v. 32, p. 123-36, Aug, 2016.

SEVA-PEREIRA, A.; BEIGUELMAN, B. Primary adult hypolactasia in healthy Brazilian adult caucasoid, negroid and mongoloid subjects. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 19, n. 3, p. 133-8, 1982.

SHAHARYAR S. et al. Obesity and metabolic phenotypes (metabolically healthy and unhealthy variants) are significantly associated with prevalence of elevated C-reactive protein and hepatic steatosis in a large healthy Brazilian population. **J Obes.** 180-192, mar, 2015.

SHARMA, Y. K.; PRAKASH, N.; GUPTA, A. Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-à-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: A case control study. **Diabetes & metabolic syndrome**, jan. 2016.

SHI, W. F.; JEFFREY, S. B. Estrogen plays a critical role in AAV2-mediated gene transfer in ovarian cancer. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 29, p. 1440-1450, 2008.

SHUNGIN, D. et al. New Genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. **Nature**, v. 518, p. 187-208, 2015.

SILVA, V. S. et al. Prevalência e fatores associados ao excesso de peso em adultos do Brasil: um estudo de base populacional em todo território nacional. **Rer. Bras. Ciênc. Esporte**, Florianópolis, v. 34, n. 3, p. 713-726, jul./set. 2012.

SIMREN, M.; SOTZER, P. O. Use and abuse of hydrogen breath tests. **Gut**, v. 55, n. 3, p. 297-303, 2006.

SINDOU, M.; MAHMOUDI, M.; BRÎNZEU, A. Hypertension of neurogenic origin: effect of microvascular decompression of the CN IX-X root entry/exit zone and ventrolateral medulla on blood pressure in a prospective series of 48 patients with hemifacial spasm associated with essential hypertension. **Journal of neurosurgery**, v. 123, n. 6, p. 1405-13, dez. 2015.

SIRI-TARINO, P. W. et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr.** v. 91, p. 535–46, 2010.

SKRIPNIKOVA, I. A. et al. Associations of lipoproteins with bone mass in postmenopausal women. **Terapevticheskii Arkhiv**, v. 88, n. 1, p. 82-8, 2016.

SNIJDER, M B et al. Is higher dairy consumption associated with lower body weight and fewer metabolic disturbances? The Hoorn Study. **Am J Clin Nutr**, [s.l.], v. 4, n. 85, p.989-995, abr. 2007.

SOARES, A. L. G. **Disponibilidade domiciliar de alimentos em Pelotas-RS: uma abordagem do ambiente obesogênico.** 2013. 120 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, 2013.

SOARES, L. P. et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Brazilian Xavante indigenous population. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 1, p.1-8, 21 nov. 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica (I-DBSM). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 84, suplemento I, abr. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo. AC Farmacêutica, 2015-2016.

SOEDAMAH-MUTHU, S. S., et al. Dairy consumption and incidence of hypertension. A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Hypertension**. v. 60, p.1131–7, 2012.

SOFER, S., et al. Greater weight loss and hormonal changes after 6 months diet with carbohydrates eaten mostly at dinner. **Obesity** (Silver Spring). v. 19, n. 10, p. 2006-14, Oct, 2011.

SONG, X. et al. A low-fat high-carbohydrate diet reduces plasma total adiponectin concentrations compared to a moderate-fat diet with no impact on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled feeding study. **Eur J Nutr**. v. 55, n. 1, p. 237-46, Feb, 2016.

SORENSEN, L. B. et al. Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. **The American journal of clinical nutrition**, v. 95, n. 1, p. 39-48, 2012.

SOYSAL et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Affecting Factors among Individuals Aged 30 and over in Balçova District of İzmir. **Balkan Med J**. v. 33, n. 3, p. 331–338, May, 2016.

SPARVOLI, A. C. **Mal absorção de lactose do adulto em uma população nordestina**. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). 1989. Campinas, SP. 100f.

SPARVOLI, A. C. **Mal absorção de lactose do adulto. Prevalência na população sulina. Aspectos genéticos e evolutivos do polimorfismo da atividade da lactase**. Tese de Doutorado – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). 1990. Campinas, SP. 134f.

SPEDM: SOCIEDADE PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO. Manual sobre Insulino-Resistência. Grupo de Estudo da Insulino-Resistência (GEIR). **Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**. n. 2, p. 39-40 2006.

STERN, S. E. et al. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. **Diabetes**, v. 54, p. 333-9, 2005.

STRAZZULLO, P.; GALLETTI, F.; BARBA, G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence. **Hypertension**, v. 41, n. 5, p.1000-1005, may. 2013.

SUCCURRO, E. et al. Obese Patients With a Binge Eating Disorder Have an Unfavorable Metabolic and Inflammatory Profile. **Medicine**, v. 94, n. 52, dez. 2015.

SZILAGYI, A. et al. Evaluation of relationships among national colorectal cancer mortality rates, genetic lactase non-persistence status, and per capita yearly milk and milk product consumption. **Nutrition and cancer**, v. 55, p. 151-156, 2006.

SZILAGYI, A., et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. **Can J Gastroenterol**. v. 24, n. 6, p.373-9, Jun, 2010.

SZOSTAK-WĘGIEREK, D.; WAŚKIEWICZ, A. Metabolic disorders in women at procreative age living in Warsaw. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 66, n. 3, p. 245-51, 2015.

TAN, X. R. et al. Association between acanthosis nigricans and metabolic syndrome in children with obesity. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi**, v. 17, n. 7, p. 672-6, jul. 2015.

TANG, S. C.; CHAN, G. C.; LAI, K. N. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. **F1000Research**, 31 may. 2016.

TANG, W. H. W., et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. **N Engl J Med**. v. 368, n.17, p.1575–1584.Apr, 2013.

TARABRA, E. et al. Lct-13910c > t polymorphism-associated lactose malabsorption and risk for colorectal cancer in Italy. **Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver**, v. 24, p. 741-743, 2010.

TERÁN-GARCÍA, M., et al.. Effects of long-term overfeeding on plasma lipoprotein levels in identical twins. **Atherosclerosis**. v. 173, n. 2, p. 277-83, apr, 2004.

THOMSEN, M. et al. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study, **Clinical Chemistry**, v. 60, n. 5, p. 737-746, maio 2014.

TISHKOFF, S. A. et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. **Nature Genetics**, v. 39, p. 31-40, jan. 2007.

TONG, X et al. Dairy consumption and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. **European Journal Of Clinical Nutrition**, [s.l.], v. 65, n. 9, p.1027-1031, 11 maio 2011.

TORNIAINEN, S. et al. Screening of variants for lactase persistence/non-persistence in populations from South Africa and Ghana. **Biomed Central Genetics**, v. 10, n. 31, p. 1-5, 2009.

TRAVASSOS, C. et al. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Rev Panamericana de Salud Pública**. v. 11, n.5/6, p. 365-373, 2002.

TREUDLER, R. et al. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 47, p. 611-13, 2002.

TROELSEN, J. T. Adult-type hypolactasia and regulation of lactase expression. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1723, p. 19-32, 2005.

TROELSEN, J. T. et al. An upstream polymorphism associates with lactase persistence has increased enhancer activity. **Gastroenterology**, v. 125, p. 1686-1694, 2003.

TUMOVA, E., et al. The impact of rapid weight loss on oxidative stress markers and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals. **J Obes**. 20132013:729515.

TURI B. C., et al. Low levels of physical activity and metabolic syndrome: cross-sectional study in the Brazilian public health system. **Cien Saude Colet**. v. 21, n. 4, p. 1043-50, apr, 2016.

UZUNLULU, M; CAKLILI, O.A.; OGUZ, A. Association between metabolic syndrome and cancer. **Annals of Nutrition & Metabolism**, v. 68, p. 173-79, 2016.

VAGUE, J. Sexual differentiation. A fator affecting the forms os obesity. **La Presse Médicale**, v. 30, p. S39-S40, 1947.

VAN DER MEER, R. et al. Mechanisms of the intestinal effects of dietary fats and milk products on colon carcinogenesis. **Cancer Letters**, v. 114, p. 75-83, 1997.

VAN HERPT, T. T. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. **Cardiovascular diabetology**, v. 15, n. 1, abr. 2016.

VANCAMPFORT, Davy et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Alcohol Use Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. **Alcohol And Alcoholism**, [s.l.], v. 51, n. 5, p.515-521, 23 jun. 2016.

VARGAS, A. J.; THOMPSON, P. A. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. **Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition**, v. 27, p. 613-623, 2012.

VASQUES, Ana Carolina et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. **Arq. Bras. Cardiol.**, [s.l.], v. 95, n. 1, p.14-23, jul. 2010.

VEISSI, Masoud et al. Mediterranean diet and metabolic syndrome prevalence in type 2 diabetes patients in Ahvaz, southwest of Iran. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.26-29, abr. 2016.

VENDRAMINI, M. F. et al. Novel mutation in the adiponectin (ADIPOQ) gene is associated with hypo adiponectinaemia in Japanese-Brazilians. **Clinical endocrinology**, v. 71, n. 1, p. 50-55, jul. 2009.

VIEIRA, M. A. et al. Initial compliance of obese adolescents in weight-reduction programs. *Pediatrics*. v. 26, n. 4, p. 240-246, 2004.

VIGNERI, R.; GOLDFINE, I. D.; FRITTITA, L. Insulin, insulin receptors, and cancer. *Journal of Endocrinol Investigation*, 1 jul, 2016.

VOLMER-THOLE, M.; LOBMANN, R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, 10 jun. 2016.

WANG, Jw et al. Obesity criteria for identifying metabolic risks. **Asia Pac J Clin Nutr.**, [s.l.], v. 1, n. 18, p.105-113, jun. 2009.

WANG, S. et al. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese. **Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences**, v. 20, n. 10, p. 963-8, out. 2015.

WAUD, J. P.; MATTHEWS, S. B.; CAMPBELL, A. K. Measurement of breath hydrogen and methane, together with lactase genotype, defines the current best practice for investigation of lactose sensitivity. **Annals of clinical biochemistry**, v. 45, p. 50-58, 2008.

WEAVER, C. M. How sound is the science behind the dietary recommendations for dairy?. **Am J Clin Nutr.** v. 99, n. 5, p. 1217-22, 2014.

WOLLINGER, L. M. et al. Role of ACE and AGT gene polymorphisms in genetic susceptibility to diabetes mellitus type 2 in a Brazilian sample. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 14, n. 4, 29 dez. 2015.

WONG, N. D. et al. "Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study". **JACC Cardiovascular imaging**, v. 5, n. 4, p. 358-366, 2012.

WOODING, S. P. Following the herd. **Nature Genetics**, v. 39, p. 7-8, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION CONSULTATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation. **Geneva: World Health Organization**, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Brief on Hypertension. Geneva, **WorldHealthOrganization**,2103.<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_ng.pdf?ua=1>. Acessado em:12/07/2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DIABETES: the cost of diabetes. **World Health Organization Fact Sheets**, n. 236, set. 2002.

WORTMANN, A. C.; SIMON, D.; DA SILVEIRA, T. R. Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 57, n. 4, p. 335-343, out./dez. 2013.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. Arquivo Brasileiro de Cardiologia – **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. v. 101, n. 4, Supl 1, Out, 2013.

XIAO, J. et al. Physical Activity and Sedentary Behavior Associated with Components of Metabolic Syndrome among People in Rural China. **PLoS One**, v. 11, n. 1, jan. 2016.

XU, J. Y., et al. Effect of milk tripeptides on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrition**. v. 24, p. 93-103, 2008.

XU, L. et al. The -22018A allele matches the lactase persistence phenotype in northern Chinese populations. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v.45, n. 2, p. 168-74, 2010.

XYDAKIS, A. M. et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 89, n. 6, p. 697-703, Jun, 2004.

YANG, S.; CHEN, X. Y.; XU, X. P. The Relationship Between Lipoprotein-Associated Phospholipase A(2), Cholesteryl Ester Transfer Protein and Lipid Profile and Risk of Atherosclerosis in Women with Iron Deficiency Anaemia. **Clinical laboratory**, v. 61, n. 10, p. 1463-9, 2015.

YARAK, S. et al. Hiperandrogenismo e pele: síndrome do ovário policístico e resistência periférica à insulina. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 80, n. 4, 2005.

ZANONI, P. et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease, **Science**, v. 351, p. 1166-1171, mar. 2016.

ZECH, L. A. et al. Metabolism of human apolipoproteins A-I and A-II: compartmental models. **Journal of lipid research**, v. 24, n. 1, p. 60-71, 1983.

ZEMEL, M. B. et al. Dairy augmentation of total and central fat loss in obese subjects. **International Journal of Obesity**. v. 29, p. 391-397, jan. 2005.

ZHANG, M. L. et al. Serum uric acid and appropriate cutoff value for prediction of metabolic syndrome among Chinese adults. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 52, n. 1, p. 38-42, jan. 2013.

ZOCK, P. L.; VRIES, J. H.; KATAN, M. B. Impact of myristic acid versus palmitic acid on serum lipid and lipoprotein levels in healthy women and men. **Arterioscler Thromb.** v. 14, p. 567-75, 1994.