

POLIMORFISMO ADRB2 GLN27GLU ASSOCIADO A INDICADORES DE ADIPOSIDADE E IL-10 EM ADOLESCENTES



ARTIGO ORIGINAL
ORIGINAL ARTICLE
ARTÍCULO ORIGINAL

ADRB2 GLN27GLU POLYMORPHISM ASSOCIATED WITH ADIPOSITY INDICATORS AND IL-10 IN ADOLESCENTS

POLIMORFISMO ADRB2 GLN27GLU ASOCIADO A INDICADORES DE ADIPOSIDAD E IL-10 EN ADOLESCENTES

Íncare Correa de Jesus¹
(Profissional de Educação Física)
Lupe Furtado Alle²
(Bióloga)
Luciane Viater Tureck²
(Bióloga)
Larissa Rosa da Silva³
(Profissional de Educação Física)
Wendell Arthur Lopes⁴
(Profissional de Educação Física)
Frederico Bento de Moraes Junior¹
(Profissional de Educação Física)
Rosana Bento Radominski⁵
(Médica)
Jorge Mota⁶
(Profissional de Educação Física)
Claudia Regina Cavaglieri⁷
(Fisiologista)
Neiva Leite^{1,6}
(Médica e Profissional de Educação Física)

1. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Educação Física, Curitiba, PR, Brasil.
2. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Genética, Curitiba, PR, Brasil.
3. Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Departamento de Educação Física, Campus Marechal Cândido Rondon, Paraná, PR, Brasil.
4. Universidade Estadual de Maringá (UEM), Departamento de Educação Física, Maringá, PR, Brasil.
5. Universidade Federal do Paraná (UFPR), Setor de Ciências da Saúde, Curitiba, Paraná, Brasil.
6. Universidade do Porto, Faculdade do Esporte, Porto, Portugal.
7. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Educação Física, Campinas, SP, Brasil.

Correspondência:

Íncare Correa de Jesus
Núcleo de Qualidade de Vida,
Departamento de Educação Física
(UFPR). Rua Coração de Maria, 92,
Jardim Botânico, Curitiba, PR, Brasil.
80215-370.
asp.incare@hotmail.com



RESUMO

Introdução: Estudos de associação entre a obesidade e fatores genéticos têm demonstrado a significativa contribuição de polimorfismos relacionados à distribuição de gordura corporal e processo inflamatório subclínico. **Objetivo:** Investigar a associação entre os genótipos do polimorfismo Gln27Glu do gene ADRB2 e indicadores de adiposidade, marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos e de aptidão física em adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Participaram 44 adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 13 e 17 anos, com diagnóstico clínico positivo de excesso de peso, divididos em dois grupos conforme os genótipos do polimorfismo Gln27Glu do gene ADRB2: a) Grupo de portadores do alelo 27Glu (Gln27Glu/Glu27Glu) (n=22); b) Grupo de não portadores do alelo 27Glu (Gln27Gln) (n=22). Ambos os grupos foram avaliados quanto à composição corporal, maturação sexual, variáveis de aptidão cardiorespiratória e indicadores de força muscular. Foram dosados glicemia e insulina basais, perfil lipídico e perfil inflamatório. As adiposidades abdominais subcutânea e visceral foram avaliadas através de ultrassonografia. A genotipagem do polimorfismo Gln27Glu do gene ADRB2 foi realizada através do ensaio de discriminação alélica Taqman. **Resultados:** A frequência genotípica encontrada foi: Gln/Gln (n=22) (50,0%), Gln/Glu (n=18) (41,0%) e Glu/Glu (n=4) (9,0%). A frequência do alelo do 27Glu foi de 29,5%. O grupo de adolescentes portadores do alelo 27Glu do gene ADRB2 apresentou maiores médias de indicadores de adiposidade (circunferência abdominal, massa gorda troncular e gordura visceral), assim como menores concentrações de IL-10 quando comparados aos não portadores. **Conclusões:** O alelo 27Glu apresentou associação com os indicadores de adiposidade em adolescentes com excesso de peso, assim como a gordura abdominal subcutânea demonstrou relação inversa com as variáveis inflamatórias e o consumo máximo de oxigênio, podendo resultar em maiores prejuízos à saúde. **Nível de evidência III; Estudo de caso-controlado.**

Descritores: Polimorfismo genético; Obesidade abdominal; Aptidão física; Sobrepeso; Adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: Studies of association between obesity and genetic factors have demonstrated a significant contribution of polymorphisms related to body fat distribution and subclinical inflammatory process. **Objective:** To investigate the association between genotypes of the Gln27Glu polymorphism of the ADRB2 gene and indicators of adiposity, inflammatory markers, metabolic parameters and parameters of physical fitness in overweight adolescents. **Methods:** A total of 44 male and female adolescents, aged between 13 and 17 years, with positive clinical diagnosis of overweight, were divided into two groups according to the Gln27Glu polymorphism genotypes of the ADRB2 gene: a) Group of carriers of the 27Glu allele (Gln27Glu/Glu27Glu) (n = 22); b) Group of non-carriers of the 27Glu allele (Gln27Gln) (n = 22). Both groups were evaluated for body composition, sexual maturation, cardiorespiratory fitness variables and indicators of muscle strength. Basal glycemia and insulin, lipid profile and inflammatory profile were measured. Abdominal subcutaneous and visceral adiposities were evaluated by ultrasonography. Genotyping of the Gln27Glu polymorphism of the ADRB2 gene was performed by the Taqman allelic discrimination assay. **Results:** The genotype frequency found was: Gln/Gln (n = 22) (50.0%), Gln/Glu (n = 18) (41.0%) and Glu/Glu (n = 4) (%). The frequency of the 27Glu allele was 29.5%. The group of adolescent carriers of the 27Glu allele of the ADRB2 gene presented higher mean adiposity indicators (abdominal circumference, trunk fat mass and visceral fat), as well as lower IL-10 concentrations when compared to non-carriers. **Conclusions:** The 27Glu allele was associated with adiposity indicators in overweight adolescents, while subcutaneous abdominal fat exhibited an inverse relationship with inflammatory variables and maximum oxygen uptake, which may result in more damage to health. **Level of evidence III; Case-control study.**

Keywords: Polymorphism, genetic; Obesity, abdominal; Physical fitness; Overweight; Adolescents.

RESUMEN

Introducción: Estudios de asociación entre la obesidad y factores genéticos han demostrado la significativa contribución de polimorfismos relacionados a la distribución de grasa corporal y proceso inflamatorio subclínico. **Objetivo:** Investigar la asociación entre los genótipos del polimorfismo Gln27Glu del gen ADRB2 e indicadores de adiposidad, marcadores inflamatorios, parámetros metabólicos y de aptitud física en adolescentes con exceso de peso. **Métodos:** Participaron 44 adolescentes, de ambos sexos, con edad entre 13 y 17 años, con diagnóstico clínico positivo de exceso de peso, divididos en dos grupos según los genótipos del polimorfismo Gln27Glu del gen ADRB2: a) Grupo de portadores

del alelo 27Glu (Gln27Glu/Glu27Glu) (n = 22); b) Grupo de no portadores del alelo 27Glu (Gln27Gln) (n = 22). Ambos grupos fueron evaluados cuanto a la composición corporal, madurez sexual, variables de aptitud cardiorrespiratoria e indicadores de fuerza muscular. Fueron dosificadas glucemia e insulina basales, perfil lipídico y perfil inflamatorio. Las adiposidades abdominales subcutánea y visceral fueron evaluadas a través de ultrasonografía. El genotipado del polimorfismo Gln27Glu del gen ADRB2 fue realizado a través del ensayo de discriminación alélica Taqman. Resultados: La frecuencia genotípica encontrada fue: Gln/Gln (n = 22) (50,0%), Gln/Glu (n = 18) (41,0%) y Glu/Glu (n = 4) (9,0%). La frecuencia del alelo del 27Glu fue del 29,5%. El grupo de adolescentes portadores del alelo 27Glu del gen ADRB2 presentó mayores promedios de indicadores de adiposidad (circunferencia abdominal, masa grasa troncular y grasa visceral), así como menores concentraciones de IL-10, en comparación con los no portadores. Conclusiones: El alelo 27Glu presentó asociación con los indicadores de adiposidad en adolescentes con exceso de peso, así como la grasa abdominal subcutánea demostró relación inversa con las variables inflamatorias y el consumo máximo de oxígeno, lo que puede resultar en mayores perjuicios a la salud. **Nivel de Evidencia III; Estudio de caso-control.**

Descriptor: Polimorfismo genético; Obesidad abdominal; Aptitud física; Sobrepeso; Adolescentes.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1517-869220192504214836>

Artigo recebido em 01/10/2018 aprovado em 25/03/2019

INTRODUÇÃO

Excesso de peso é definido pela Organização Mundial da Saúde como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura e é considerado um importante problema de Saúde Pública.¹ Além de aumentar o risco de morte e reduzir a qualidade de vida, o excesso de peso contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, agravadas por alguns efeitos negativos do processo de globalização, vida sedentária, fatores genéticos e alimentação com alto teor calórico.^{1,2} O aumento da presença destas condições associadas aos fatores genéticos impactam nos principais indicadores de adiposidade, doenças cardiovasculares e diversos tipos de cânceres.³

Assim, a relação entre fatores genéticos e causas da epidemia da obesidade apresentam destaque com a identificação de inúmeros genes candidatos associados ao estado nutricional e à distribuição desfavorável de gordura corporal.⁴ Neste sentido, o receptor beta 2-adrenérgico (ADRB2), presente em células lipolíticas humanas, está associado à mobilização de lípidos, regulação da lipólise e da termogênese, e, conseqüentemente, desempenha importante papel no controle do peso corporal.⁵ Um dos polimorfismos de nucleotídeo único mais comum, rs104214(C>G), ocasiona a troca do resíduo glutamina (Gln) por ácido glutâmico (Glu) na posição 27 da proteína madura e altera a função receptor ADRB2.⁶ O alelo 27Glu possui associação negativa com diversos fatores de risco cardiometabólico, como excesso de peso e distribuição da gordura corporal em adolescentes⁷ e adultos,^{8,9} taxas de máxima oxidação de gorduras,¹⁰ gasto energético e exercício físico.^{11,12}

Além disso, estudo recente apontou maiores concentrações de leptina em portadores do alelo 27Glu,¹³ o que sugere possível associação entre esta adipocina e o polimorfismo ADRB2 Gln27Glu. Tal relação pode desempenhar função chave na intensificação de estados pró-inflamatórios induzidos pela presença de adipócitos estressados em resposta à sobrecarga lipídica.¹⁴ Entretanto, a influência do polimorfismo Gln27Glu sobre os indicadores de adiposidade e parâmetros inflamatórios em adolescentes com excesso de peso são escassos. Diante disto, o objetivo deste estudo é investigar influência do polimorfismo Gln27Glu do gene ADRB2 sobre os indicadores de adiposidade, marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos e de aptidão física em adolescentes com excesso de peso.

MÉTODOS

Estudo transversal, caracterizado por triagem antropométrica inicial com adolescentes de escola pública e urbana do sul do Brasil. Participaram da pesquisa 1.077 escolares, de ambos os sexos e com idade entre 11 e 17 anos. Na sequência, todos os alunos foram convidados a participar

de um programa de atividades físicas, em que inicialmente 106 sujeitos foram voluntários. Os participantes foram avaliados por uma única médica pediátrica com anamnese completa, exames antropométricos e análise da maturação sexual, conforme proposto por Tanner.¹⁵

Ausência de doenças crônicas como DM2, doenças endócrinas, infecções e/ou uso de medicamentos que promovam alterações na adiposidade, parâmetros inflamatórios e metabólicos foram considerados critérios de inclusão. O critério de exclusão adotado foi a classificação do estado nutricional eutrófico (n=37), considerado o percentil abaixo de 85° pela Organização Mundial da Saúde.¹⁶ Todos os pais e voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme projeto de pesquisa aprovado por Comitê de Ética (protocolo nº. 2460.067/2011-03-UFPR).

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a seleção resultou em 69 adolescentes com excesso de peso (32 meninos e 37 meninas), os quais não faziam mais de 120 minutos/semana de atividade física e não apresentaram nenhuma contraindicação para realização dos exames, foram submetidos ao teste de esforço submáximo em esteira e coletas de sangue. Destes, doze não realizaram os testes de avaliação cardiorrespiratória e força máxima (1 RM), seis não compareceram à coleta de sangue e em sete não foi possível realizar a genotipagem do polimorfismo Gln27Glu, resultando em 44 adolescentes com excesso de peso (21 meninos e 23 meninas).

Massa corporal (MC) foi obtida em balança tipo plataforma, marca Filizola® com precisão de 0,1 quilogramas (kg) e capacidade máxima de 150 kg, e, a estatura foi aferida em estadiômetro fixado à parede, com precisão de 0,1 cm e amplitude de 220 cm. Medida da circunferência abdominal (CA) foi medida com auxílio de fita antropométrica flexível e inextensível (resolução de 0,1 cm), seguindo criteriosamente recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention*.¹⁷

Avaliação da composição de gordura corporal foi realizada com a absorptometria de raios-X de dupla energia (DEXA), com aparelho Lunar™ Prodigy, conforme protocolo previamente descrito.¹⁸ Massa gorda (MG), obtida de maneira global e nos subgrupos braço (MG-b), tronco (MG-t) e pernas (MG-p), descritas em kilogramas (kg). Para reconstrução da imagem da massa de gordura total foi utilizado o *software* enCore 2008 versão 12.30.

A mensuração das gorduras abdominais subcutânea (GAS) e visceral (GAV), medidas em centímetros, foi realizada pelo aparelho de ultrassom portátil Marca GE, modelo Logiq Book XP para exame ultrassonográfico de alta resolução, com transdução linear de 8MHz, segundo metodologia descrita por Vlachos et al.¹⁹ e protocolo anteriormente descrito.¹⁸ Foram considerados indicadores de adiposidade o índice de massa

corporal Escore-Z (IMC-z), circunferência abdominal (CA), MG, MG-t, MG-p, MG-b, GAV e GAS.

O consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) e o pico do consumo máximo de oxigênio (VO_{2pico}) foram mensurados em esteira ergométrica X-Fit 7 Power por meio do analisador de gases portátil K4b2® (Cosmed, Itália), com utilização de protocolo de rampa exposto anteriormente.¹² O teste foi considerado máximo quando dois dos seguintes critérios foram observados: a) exaustão ou incapacidade para manter velocidade requerida; b) $R \geq 1,09$; c) alcançar frequência cardíaca (FC) máxima prevista pela fórmula $208 - (0,7 \times idade)$, proposta por Tanaka.²⁰

A força muscular foi estimada com base na carga movimentada obtida em teste de uma repetição máxima (1RM), conduzido conforme protocolo proposto por Brown & Weir.²¹ A sequência dos exercícios realizados foram o Bench Press (BP), Rosca Direta (RD) e Leg Press (LP), respectivamente, segundo protocolo utilizado anteriormente.²² A força muscular estimada pelo teste de 1RM foi expressa em termos absolutos (carga absoluta movimentada, em kg).

Amostras sanguíneas foram coletadas no período da manhã, após 12 horas de jejum e acondicionadas em tubos apropriados. Concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos foram determinadas em mg/dl, através de teste colorimétrico enzimático. LDL colesterol foi calculado pela equação de Friedewald em mg/dl.²³ Valores de glicemia foram determinados pelo método enzimático (Glicose Oxidase – Labtest) e insulina dosada pela técnica de quimiluminescência por imunoenensaio imunométrico em uU/ml, em equipamento automatizado, utilizando como referência 11,9 uU/ml. Para o cálculo da resistência à insulina foi utilizado o método HOMA - IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance).

Para a determinação dos níveis séricos das citocinas: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR) e das adipocinas leptina, adiponectina e resistina utilizou-se o método ELISA (ensaio imunoenzimático em fase sólida), de acordo com as especificações dos kits de alta sensibilidade (R&D Systems, Minneapolis, USA).

A extração de DNA das amostras de sangue foi realizada pelo *QIAamp DNA Mini Kit* (QIAGEN). A genotipagem do polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2* foi realizada por meio do ensaio de discriminação alélica *TaqMan* utilizando o equipamento 7500™ real time PCR system (Applied Biosystems) seguindo as condições: 1º passo de dois minutos a 50°C; 2º passo de 10 minutos a 95°C; e 50 ciclos de 15 segundos a 95°C intercalados por um minuto a 62°C.

A distribuição dos genótipos entre os adolescentes que compuseram o estudo foi: Gln/Gln (n=22) (50%), Gln/Glu (n=18) (41,0%) e Glu/Glu (n=4) (9,0%). A frequência do alelo do 27Glu foi de 29,5%, indicando que os dados estão em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, ou seja, os valores observados são semelhantes aos esperados ($p = 0,909$). Os modelos de interação alélica recessivo, dominante e com ausência de dominância foram testados, e, o modelo dominante foi mais consistente com nossos resultados e os indivíduos foram agrupados em portadores (Glu/Glu + Gln/Glu) e não portadores (Gln/Gln) do alelo 27Glu..

A normalidade e a homogeneidade de variâncias foram verificadas por meio dos Testes *Shapiro-Wilk* e *Levene*, respectivamente. Utilizou-se teste de *t* de Student para variáveis com distribuição normal (média e desvio-padrão) e Teste U - *Mann Whitney* para variáveis sem o pressuposto de normalidade (medianas e intervalos interquartis). Nas comparações de proporções entre grupos, o teste exato de *Fisher* foi utilizado para o estágio maturacional e o teste Qui-quadrado (χ^2) para sexo e frequência genotípica (equilíbrio de *Hardy-Weinberg*). Na correlação entre os indicadores de adiposidade e as variáveis estudadas utilizou-se a correlação de *Pearson* (dados paramétricos) e *Spearman* (não-paramétricos). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

As variáveis antropométricas, pressóricas e de aptidão física dos adolescentes não portadores e portadores do alelo 27Glu do gene *ADRB2* foram semelhantes. (Tabela 1)

A Figura 1 apresenta a comparação dos valores médios dos indicadores de adiposidade entre os grupos, estratificados em não portadores e portadores do alelo 27Glu do gene *ADRB2*. O grupo portador apresentou maiores médias de CA ($p=0,032$), MG-t ($p=0,040$) e GAV ($p=0,018$), quando comparado ao grupo não portador. Os demais indicadores de adiposidade foram semelhantes.

A Tabela 2 apresenta a comparação dos parâmetros metabólicos e marcadores inflamatórios entre os grupos. Os adolescentes portadores apresentaram menores valores da citocina anti-inflamatória interleucina 10 ($p=0,038$). As demais variáveis metabólicas e inflamatórias foram semelhantes.

Os valores de correlação entre os indicadores de adiposidade e as variáveis de estudo nos adolescentes não portadores estão apresentados na Tabela 3. GAS indicou correlação direta com leptina e inversa com QUICKI, enquanto que GAV correlacionou-se inversamente com a glicemia basal. MG-t apresentou correlação direta com PAS e VO_{2pico} ao passo que MG-b correlacionou-se diretamente com Leg Press e inversamente ao VO_{2max} . MG-p obteve correlação inversa com VO_{2max} e, direta com leptina e Leg press. CA correlacionou-se diretamente com VO_{2pico} e variáveis de força muscular, enquanto que IMC-z apresentou correlação direta com variáveis metabólicas (PAS, PAD, INS e HOMA-IR), VO_{2pico} e leg press.

A Tabela 4 apresenta os valores de correlação entre os adolescentes portadores do alelo 27Glu. A GAS apresentou correlação direta com as variáveis inflamatórias (IL-6 e leptina) e metabólicas (INS e HOMA-IR), entretanto observou-se correlação inversa com QUICKI e VO_{2max} . GAV indicou correlação inversa com IL-10. A variável MG-t apresentou correlação inversa com adiponectina, enquanto que MG-p correlacionou-se diretamente com IL-6 e LDL. MG-b indicou correlação direta com PCR, IL-6, INS e HOMA-IR, e, inversa com QUICKI. CA apresentou correlação inversa com adiponectina e direta com IL-6 e VO_{2pico} . IMC-z indicou correlação direta com IL-6, INS, HOMA-IR e Leg press, e, indireta com QUICKI e adiponectina.

Tabela 1. Comparação das variáveis antropométricas, de composição corporal e de aptidão física estratificadas entre adolescentes não portadores (Gln27Gln) e portadores do alelo menos frequente (Gln27Glu + Glu27Glu) do gene *ADRB2*.

Variável	Gln27Gln (n=22)	Gln27Glu + Glu27Glu (n=22)	P
Tanner (4/5)	2/20	3/19	0,500 ^b
Sexo (M/F)	11/11	10/12	0,317 ^c
Idade (anos)	14,78 \pm 0,90	14,87 \pm 1,10	0,766
MC (kg)	76,70 \pm 15,56	81,78 \pm 14,51	0,270
Estatura (m)	1,65 \pm 0,07	1,67 \pm 0,09	0,424
IMC (kg/m ²)	27,93 \pm 4,35	29,02 \pm 3,24	0,349
PAS (mmHg)	104,64 \pm 12,73	111,27 \pm 9,43	0,056
PAD (mmHg) ^a	63,91(7,52)	67,36 (7,31)	0,121
MM (kg)	44,00 \pm 8,19	46,19 \pm 9,00	0,404
VO_{2pico} (L/min)	2,57 \pm 0,48	2,77 \pm 0,86	0,300
VO_{2max} (Kg/ml/min)	33,80 \pm 5,09	34,03 \pm 8,68	0,334
Leg Press (kg)	177,95 \pm 40,02	193,50 \pm 56,74	0,300
Supinoa (kg)	36,19 (8,71)	39,15 (11,20)	0,389
Rosca Direta (kg)	20,09 \pm 4,01	21,77 \pm 6,32	0,298

MC=massa corporal; IMC=índice de massa corporal; PAS=pressão arterial sistólica; PAD=pressão arterial diastólica; MM=massa magra; VO_{2pico} = pico do consumo máximo de oxigênio; VO_{2max} = consumo máximo de oxigênio relativo ao peso; ^aDados não-paramétricos; ^bTeste exato de Fisher; ^cTeste Qui-quadrado; $p < 0,05$.

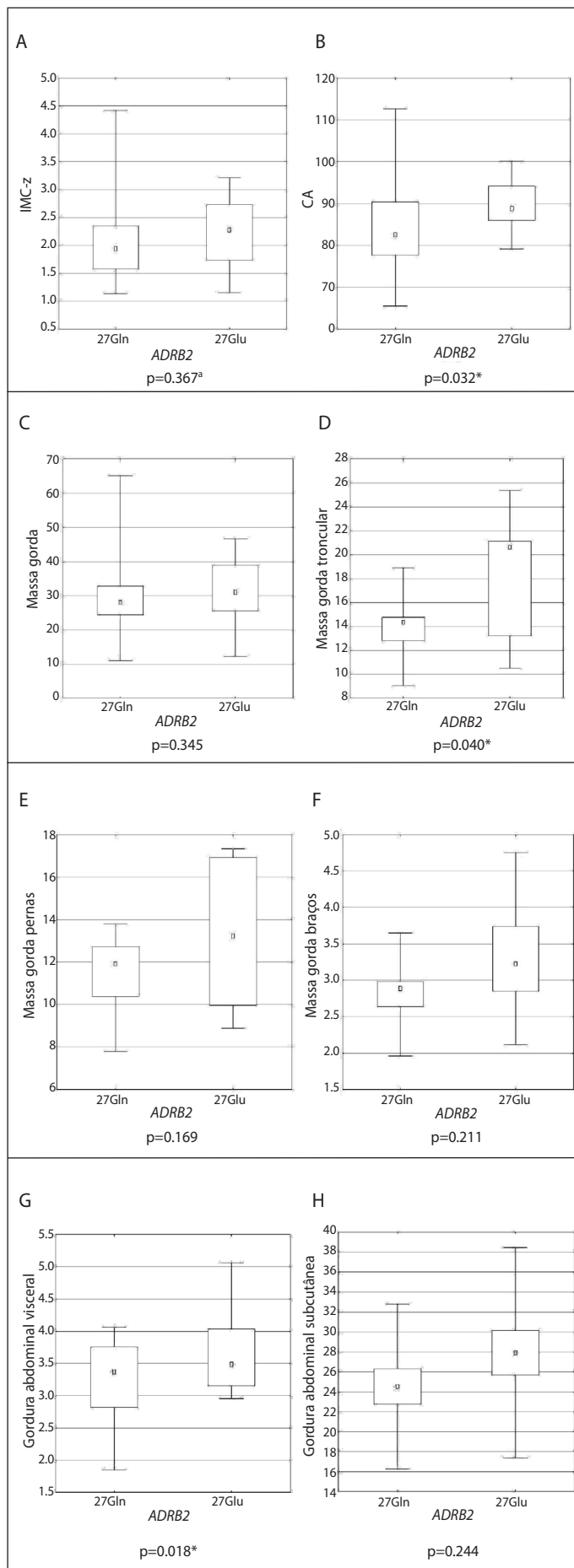


Figura 1. Box plot dos parâmetros indicadores de adiposidade entre adolescentes não portadores (27Gln = Gln27Gln) e portadores do alelo (27Glu = Gln27Glu ou Glu27Glu) do gene *ADRB2*; ^aDados não-paramétricos; * $p<0.05$.

Tabela 2. Comparação das variáveis metabólicas e inflamatórias estratificadas entre adolescentes não portadores (Gln27Gln) e portadores do alelo 27Glu (Gln27Glu + Glu27Glu) do gene *ADRB2*.

Variável	Gln27Gln (n=22)	Gln27Glu + Glu27Glu (n=22)	P
INS ($\mu\text{U/L}$) ^a	16,02 (9,16)	15,61 (7,38)	0,963
GLIC (mg/dL)	86,38 \pm 8,13	87,64 \pm 9,9	0,649
HOMA-IR	3,36 \pm 1,77	3,39 \pm 1,66	0,945
QUICKI ^a	0,33 (0,02)	0,33 (0,02)	0,925
CT (mg/dL)	162,85 \pm 32,08	153,14 \pm 34,68	0,340
HDL-c (mg/dL)	54,75 \pm 11,77	52,81 \pm 11,36	0,581
LDL-c (mg/dL)	86,87 \pm 18,19	78,49 \pm 20,97	0,165
TG (mg/dL) ^a	106,21 (51,93)	109,21 (76,99)	0,707
PCR (ng/mL) ^a	2,16 (2,09)	2,02 (1,91)	0,763
IL-6 (pg/mL) ^a	1,62 (0,95)	2,10 (0,82)	0,132
TNF- α (pg/mL) ^a	3,17 (3,82)	3,55 (4,55)	0,771
Resistina (ng/mL)	8,18 \pm 2,62	7,55 \pm 2,82	0,440
Leptina (pg/mL) ^a	35,15 (23,63)	39,74 (28,62)	0,757
Adiponectina (ng/mL) ^a	7,81 (4,05)	7,59 (3,27)	0,840
IL-10 (pg/mL)	0,52 \pm 0,20	0,39 \pm 0,20	0,038*

INS= insulina basal; GLIC= glicemia basal; CT= colesterol total; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; TG= triglicédeos; PCR= proteína C reativa; IL-6= interleucina-6; TNF- α = fator de necrose tumoral- α ; IL-10= interleucina-10; ^aDados não-paramétricos; * $p<0.05$.

Tabela 3. Matriz de valores dos coeficientes de correlação entre os indicadores de adiposidade corporal e os marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos e de aptidão física em adolescentes não portadores do alelo 27Glu do polimorfismo (Gln27Gln) do gene *ADRB2*.

	IMC-z ^a	CA	MG-t	MG-p	MG-b	GAV	GAS
PCR ^a	-0,171	-0,343	-0,076	0,018	0,026	0,095	0,237
IL-6 ^a	-0,201	-0,335	-0,105	-0,101	-0,058	0,057	0,009
TNF-alfa ^a	-0,135	-0,055	-0,281	-0,147	-0,041	0,079	-0,232
Leptina ^a	0,277	-0,139	0,348	0,575**	0,281	0,190	0,595**
Resistina	0,042	0,040	0,217	-0,030	0,128	0,054	0,237
Adiponectina ^a	-0,234	-0,332	-0,037	-0,159	-0,359	-0,340	-0,128
IL-10	-0,009	-0,096	-0,162	0,124	0,077	-0,167	-0,040
PAS	0,515*	0,361	0,642*	0,078	0,364	-0,150	0,153
PADa	0,544**	0,339	0,589	0,124	0,292	-0,054	0,308
INS ^a	0,489*	0,315	0,385	0,148	0,536	0,232	0,290
GLIC	-0,249	-0,134	0,425	0,310	0,324	-0,428*	-0,041
HOMA-IR	0,472*	0,303	0,445	0,153	0,559	0,201	0,330
QUICKI ^a	-0,460*	-0,325	-0,420	-0,234	-0,580	-0,233	-0,444*
CT	0,136	-0,035	0,369	0,338	0,616	0,202	0,261
HDL	-0,030	-0,277	0,497	0,386	0,596	-0,094	0,166
LDL	0,135	0,069	0,362	0,314	0,456	0,363	0,248
TG	0,219	0,086	-0,014	0,094	0,486	0,095	0,183
VO _{2pico}	0,539**	0,711**	0,437*	0,194	0,318	0,354	0,289
VO _{2max}	-0,162	-0,088	-0,413	-0,636**	-0,540**	0,312	-0,308
Leg Press	0,461*	0,650**	0,388	0,469*	0,464*	-0,015	0,233
Supino ^a	0,212	0,549**	0,092	-0,061	0,032	-0,002	-0,199
Rosca Direta	0,415	0,597**	0,204	0,096	0,139	-0,009	-0,025

IMC-z= índice de massa corporal escore-z; CA= circunferência abdominal; MG-t= massa gorda troncular, em kg; MG-p= massa gorda perna, em kg; MG-b= massa gorda braço, em kg; GAV= gordura abdominal visceral; GAS= gordura abdominal subcutânea; INS= insulina basal; GLIC= glicemia basal; CT= colesterol total; HDL-c= lipoproteína de alta densidade; LDL-c= lipoproteína de baixa densidade; TG= triglicédeos; PCR= proteína C reativa; IL-6= interleucina-6; TNF- α = fator de necrose tumoral- α ; IL-10= interleucina-10; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; MM= massa magra; VO_{2pico}= pico do consumo máximo de oxigênio; VO_{2max}= consumo máximo de oxigênio relativo ao peso; ^aDados não-paramétricos; * $p<0.05$, ** $p<0.01$.

Table 4. Correlation coefficients between pairs of inflammatory, metabolic and physical fitness indicators in carriers of Gln27Glu and Glu27Glu genotypes.

	BMI-z ^a	AC	TF	FM-I	FM-a	VAF	SAF
CRP ^a	0.397	0.121	0.336	0.277	0.518*	-0.084	0.379
IL-6 ^a	0.447*	0.441*	0.403	0.628**	0.482*	-0.254	0.522*
TNF- α ^a	0.361	0.201	0.198	0.148	0.030	-0.079	0.074
Leptin ^a	0.356	0.188	0.363	0.421	0.350	-0.369	0.768**
Resistin	0.107	0.080	-0.052	-0.052	-0.068	0.200	0.162
Adiponectin ^a	-0.440*	-0.469*	-0.564**	-0.093	-0.402	0.250	-0.302
IL-10	-0.136	0.070	0.299	-0.091	-0.126	-0.465*	0.238
SBP	-0.243	-0.036	-0.414	-0.279	-0.135	0.299	-0.379
DBP ^a	0.041	0.027	0.092	0.006	0.450	0.419	-0.087
INS ^a	0.443*	0.252	0.424	0.376	0.844**	-0.211	0.504*
GLIC	0.155	-0.120	0.205	-0.104	-0.043	-0.257	0.381
HOMA-IR	0.455*	0.225	0.463	0.370	0.857**	-0.281	0.538**
QUICKI ^a	-0.429*	-0.158	-0.426	-0.249	-0.747*	0.216	-0.497*
CT	0.049	0.075	0.152	0.591	0.635	-0.166	0.398
HDL	-0.073	-0.111	-0.081	0.399	0.489	-0.086	0.393
LDL	0.007	0.127	0.295	0.675*	0.659	-0.118	0.235
TG	0.155	0.078	0.052	0.345	0.445	-0.151	0.286
VO _{2peak}	0.348	0.468*	0.218	0.179	0.109	0.041	-0.259
VO _{2max}	-0.225	-0.049	-0.262	-0.353	-0.406	0.228	-0.594**
Leg Press	0.460*	0.390	0.269	0.238	0.139	-0.071	-0.199
Supine ^a	0.124	0.276	0.085	0.118	-0.149	-0.032	-0.293
Direct thread	0.339	0.376	0.250	0.122	0.032	-0.142	-0.324

Note: BMI-z= body mass index z score; AC= abdominal circumference; TF= trunk fat, in kg; FM-I= fat mass leg, in kg; FM-a= fat mass arm, in kg; VAF= visceral abdominal fat; SAF= subcutaneous abdominal fat; INS= basal insulin; GLIC= basal glycemia; TC= total cholesterol; HDL-c= high density lipoprotein; LDL-c= low density lipoprotein; TG= triglycerides; PCR= C-reactive protein; IL-6= interleukin-6; TNF- α = tumor necrosis factor- α ; IL-10= interleukin-10; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; LM= lean mass; VO_{2peak}= peak of maximum oxygen consumption; VO_{2max}= maximum oxygen consumption relative to weight. Statistic: Pearson or Spearman correlations coefficients. *Non-parametric data; *p <0.05; **p <0.01.

DISCUSSÃO

Este trabalho investigou a influência do polimorfismo Gln27Glu sobre os indicadores de adiposidade, marcadores inflamatórios, parâmetros metabólicos e de aptidão física em adolescentes com excesso de peso. Os resultados indicaram que o grupo portador do alelo 27Glu apresentou maiores valores circunferência abdominal, massa gorda troncular e gordura abdominal visceral, quando comparado aos adolescentes com a ausência do alelo, além de menores concentrações da citosina anti-inflamatória IL-10. Nossos resultados vão ao encontro de achados em outras pesquisas, em que foram encontradas associações entre o alelo 27Glu, menores taxas de oxidação máxima de gorduras em adultos obesos^{10,11} e maior risco de obesidade em adolescentes obesos.^{7,8}

Nesse sentido, o receptor β 2-adrenérgico distribui-se por diversos órgãos e tecido adiposo, além dos vasos sanguíneos e coração, desempenhando papel importante na regulação da homeostase da energia, mobilização de lipídios por meio da ativação da lipólise e indicadores de obesidade.⁵ Pesquisas realizadas tanto com mulheres obesas em fase de pré-menopausa,⁹ quanto em crianças e adolescentes,⁷ sugeriram associação do alelo 27Glu à distribuição da gordura corporal, maior percentual de massa gorda, maiores valores de circunferência do quadril e risco aumentado para obesidade. Nossos resultados corroboram com estes achados, em que os portadores do alelo 27Glu apresentaram maiores valores de adiposidade corporal, reforçando a hipótese da interação deste polimorfismo e o estímulo negativo da atividade lipolítica no tecido adiposo.²⁴

Sabe-se, ainda, que as associações entre gordura visceral e subcutânea com fatores de risco cardiometabólicos e resistência insulínica estão bem estabelecidas na população adulta²⁵ e em adolescentes,²⁶ e, nossos

resultados apontam que entre os portadores do alelo 27Gln a gordura abdominal subcutânea apresentou correlação inversa com a glicemia, ao passo que entre os portadores do polimorfismo observou-se para este mesmo indicador de adiposidade uma correlação direta com as variáveis metabólicas (INS, HOMA-IR), entretanto correlação inversa com QUICKI. Estas correlações sugerem que a gordura abdominal subcutânea pode apresentar estreita relação com o polimorfismo Gln27Glu, o que pode reforçar a hipótese da influência da distribuição da gordura corporal para o risco de síndrome metabólica.⁸ Ademais, o excesso de gordura promove alterações no tecido adiposo como hipertrofia e disfunções no perfil secretório dos adipócitos, atuando diretamente na resposta inflamatória.²⁷

A relação entre o excesso de peso e perfil inflamatório está evidenciada em adolescentes²⁸ e adultos,²⁷ entretanto a influência do polimorfismo Gln27Glu não está bem esclarecida neste assunto. Nossos resultados apontaram que as concentrações de IL-10 foram maiores entre os adolescentes não portadores do polimorfismo. Além disso, os portadores do alelo 27Glu apresentaram correlação direta entre a gordura abdominal subcutânea e as variáveis inflamatórias PCR, IL-6 e leptina, sugerindo desta forma que o nível circulante de citocinas e proteínas liberadas pelos adipócitos e que estão associadas à inflamação, podem ter relação direta com o polimorfismo Gln27Glu do gene *ADRB2*.

Alguns estudos associaram maior frequência do alelo 27Glu com alterações metabólicas,^{5,6,8} entretanto não foi observado em nossos achados. Resultados diversos aos nossos também foram encontrados em relação ao perfil lipídico, quando estudos conduzidos com adultos e adolescentes com sobrepeso indicaram maiores valores de colesterol total e sugeriram contribuição do alelo 27Glu para o desenvolvimento da obesidade e asma, respectivamente.^{9,29} Já a interação entre o polimorfismo Gln27Glu, a atividade física e adiposidade corporal tem sido sugerida na literatura científica tanto entre pessoas sedentárias^{6,11} e ativas,⁵ quanto nas taxas de oxidação de gordura em adultos.^{10,11} Nesse sentido, o grupo de adolescentes portadores do alelo 27Glu apresentou correlação inversa entre gordura abdominal subcutânea e o VO_{2max}.

Sabe-se que a frequência do alelo 27Glu varia entre as etnias, por exemplo 8,51% em taiwaneses³⁰ e 45% em euro-norte americanos.⁸ No presente estudo observou-se 29,5%, semelhante ao descrito anteriormente para a população brasileira (32%).⁵

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeira, caracteriza-se como delineamento transversal, impossibilitando estabelecer relação de causa e efeito entre os indicadores de adiposidade e as variáveis estudadas. Segunda, o número amostral reduzido (n=44) impossibilitou a análise individualizada pelo sexo e a generalização dos resultados obtidos deve ser utilizada com cautela. Entretanto, o método utilizado para a análise da composição da gordura corporal (DXA) é considerado *gold-standard* e todos os adolescentes foram classificados no estágio 4 ou 5 de Tanner, estágios finais da maturação sexual que sofrem menor influência nas variáveis do estudo.

O grupo de adolescentes portadores do alelo 27Glu apresentou maiores valores de indicadores de adiposidade (circunferência abdominal, massa gorda troncular e gordura abdominal visceral) e menores concentrações de IL-10, quando comparados aos não portadores. O polimorfismo Gln27Glu pareceu influenciar o tecido adiposo abdominal, podendo ter relação com os processos inflamatórios subjacentes à obesidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação Araucária pelo financiamento deste projeto, ao Centro de Terapias Inovadoras pela realização dos

testes de composição corporal (DXA), e, ao Colégio da Polícia Militar do Paraná por permitir o uso de seu espaço e por fornecer os sujeitos para o estudo. As últimas autoras são bolsistas de produtividade do CNPq. A segunda autora é pesquisadora da Fundação Araucária e o oitavo autor contou com bolsas: FCT:

SFRH / BSAB / 142983/2018 e UID / DTP / 00617/2019, além do Santander Santander 2018 Grants Programme.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. ICJ (0000-0002-1072-9028)*: principal autor do manuscrito; NL (0000-0002-4752-6697)* e JM (0000-0001-6919-0015)*: revisaram e aprovaram o conteúdo do manuscrito. NL: realizou a avaliação médica para os critérios de exclusão e avaliação puberal. LRS (0000-0003-3111-5364)* e RBR (0000-0003-4035-106X): participaram da coleta de dados antropométricos, composição corporal, exames ultrassonográficos e monitoraram os adolescentes no teste de absorptometria radiológica de dupla energia. CRC (0000-0002-3904-2836): análise do perfil inflamatório. ICJ, FBMJ (0000-0002-9001-6123)* e WAL (0000-0002-3546-8231)* participaram ativamente da aplicação do teste de uma repetição máxima (1RM) para avaliação de força e teste de aptidão cardiorrespiratória; LFA (0000-0002-1616-8225)* e LVT (0000-0002-4200-1189)*: realizaram as avaliações genéticas. Todos os autores contribuíram para a discussão dos resultados e para o conteúdo intelectual do estudo. *ORCID (Open Researcher and Contributor ID).

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight [Internet]. 2016 [acesso em 2018 sep 20]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Garver WS, Newman SB, Gonzales-Pacheco DM, Castillo JJ, Jelinek D, Heidenreich RA, et al. The genetics of childhood obesity and interaction with dietary macronutrients. *Genes Nutr*. 2013;8(3):271-87.
3. Mahmood T, Arulkumar S. Worldwide Epidemic of Obesity. *Obesity: A Ticking Time Bomb for Reproductive Health*. Elsevier: London. 2012.
4. Coletta A, Kreider RB. Genetic profiling for weight loss: Potential Candidate Genes. *Bioenergetics*. 2015;4(2):1-14.
5. Mattevi SV, Zembrzusi VM, Hutz R. Impact of variation in *ADRB2*, *ADRB3*, and *GNB3* genes on body mass index and waist circumference in a Brazilian population. *Am J Hum Biol*. 2006;18(2):182-86.
6. Zhang H, Wu J, Yu L. Association of *Gln27Glu* and *Arg116Gly* polymorphisms in *Beta2-adrenergic receptor gene* with obesity susceptibility: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e100489.
7. Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA, Marti A, GENOI Members. TV watching modifies obesity risk linked to the *27Glu* polymorphism of the *ADRB2* gene in girls. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1:83-8.
8. Podolsky RH, Barbeau P, Kang HS, Zhu H, Treiber FA, Snieder H. Candidate genes and growth curves for adiposity in African- and European American youth. *Int J Obes*. 2007;31:1491-9.
9. Rauho A, Uusi-Rasi K, Nikkari ST, Kannus P, Sievänen H, Kunnas T. Association of the *FTO* and *ADRB2* genes with body composition and fat distribution in obese women. *Maturitas*. 2013;76(2):165-71.
10. Macho-Azcarate T, Marti A, González A, Martínez JA, Ibañez J. *Gln27Glu* polymorphism in the *beta2 adrenergic receptor gene* and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1434-41.
11. Rosado EL, Bressan J, Martínez JA. Environmental factors and *beta2-adrenergic receptor polymorphism*: influence on the energy expenditure and nutritional status of obese women. *Lipids*. 2015;50(5):459-67.
12. Leite N, Silva LR, Jesus IC, Lopes WA, Cavaglieri CR, Consentino CL, et al. *ADRB2 Gln27Glu polymorphism* influenced changes in leptin but not body composition or metabolic and other inflammatory parameters after twelve weeks of combined training in overweight adolescents. *Motriz: Rev Educ Fis*. 2017;23(2):1-13.
13. Cipolletta E, Carillo A, Annunziata R, Trimarco B, Franco A, Iaccarino G. The impact of $\beta 2$ adrenergic receptor polymorphisms on the outcomes in cardiovascular diseases. *Cardiogenetics*. 2014;4(1):10-21.
14. Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, Campos FMF, Sandrim VC, Gomes KB. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels / polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):438-46.
15. Tanner JM. Normal growth and techniques of growth assessment. *Clin Endocrinol Metab*. 1986;15(3):411-45.
16. World Health Organization (WHO). Growth reference data for 5-19 years. Geneva: WHO, 2007.
17. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry Procedures Manual, 2002. Available online at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/bm.pdf>.
18. Coutinho PR, Leite N, Lopes WA, da Silva LR, Consentino CM, Araújo CT, et al. Association between adiposity indicators, metabolic parameters and inflammatory markers in a sample of female adolescents. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(4):325-34.
19. Vlachos IS, Hatzioannou A, Perelas A, Perrea DN. Sonographic assessment of regional adiposity. *American Journal of Roentgenol*. 2007;189(6):1545-53.
20. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age - predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153-6.
21. Brown LE, Weir JP. Asep procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. *J Exerc Physiol Online*. 2001;4(3):1-21.
22. Moraes Jr FB, Lopes WA, Silva LR, Araújo CT, Jesus IC, Coutinho PR, et al. Localized fat-free mass does not influence muscle strength in obese and non-obese boys. *Rev Bras Med Esporte*. 2018;24(5):361-5.
23. Friedewald ET, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of Low-Density Lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
24. Enoksson S, Talbot M, Rife F, Tamborlane WV, Sherwin RS, Caprio S. Impaired in vivo stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective $\beta 2$ -adrenergic agonist in obese adolescent girls. *Diabetes*. 2000;49(12):2149-53.
25. Kranendonk ME, Van Herwaarden JA, Stupkova T, de Jager W, Vink A, Moll F, et al. Inflammatory characteristics of distinct abdominal adipose tissue depots relate differently to metabolic risk factors for cardiovascular disease: Distinct fat depots and vascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):419-27.
26. Oliveira RP, Remor JM, Matsuo AR, Dada RP, Mendes AA, et al. Visceral adiposity index as a predictor of cardiometabolic risk in children and adolescents. *Rev Bras Med Esporte*. 2017;23(3):222-6.
27. Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, Apotheker S, Gorgoglione M, Gurav K, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*. 2011;123(2):186-94.
28. Mahassni SH, Sebaa RB. Obesity and CRP, Adiponectin, Leptin, and Lipid Profile in Saudi Arabian Adolescent Females. *J Basic Appl Sci*. 2013;9:500-9.
29. Leite N, Lazarotto L, Milano GE, Titski AC, Consentino CL, Mattos F, et al. *Beta 2-adrenergic receptor gene* association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(4):381-6.
30. Chou YC, Tsai CN, Lee YS, Pei JS. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. *Pediatr Int*. 2012;54(1):111-6.