

RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS, LIPÓLISE, METABOLISMO DE LIPÍDEOS E EXERCÍCIOS AERÓBIOS¹

Íncare Correa Jesus

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Lupe Furtado Alle

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Caroline Gaida Percegon

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Kátia Sheylla Malta Purim

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Neiva Leite

Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

Resumo

O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura sobre relações entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios em humanos. A busca foi realizada em sete bases eletrônicas de dados entre abril e agosto de 2015. Os seguintes descritores, em inglês, espanhol e em português, foram usados: “*polymorphism genetic*”, “*exercise*”, “*lipid metabolism*” e “*lipolysis*”, utilizando-se duas combinações: *polymorphism genetic+exercise+lipid metabolism* e *polymorphism genetic+exercise+lipolysis*. A aplicação de critérios de inclusão e exclusão resultou em oito artigos que apontaram relação entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos, alterações no perfil lipídico, doenças cardiovasculares e sensibilidade insulínica.

Palavras-chave: Polimorfismo Genético. Lipólise. Metabolismo De Lipídeos. Exercício.

Introdução

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na manutenção do peso, uma vez que existem genes envolvidos na regulação do gasto energético, do apetite, do metabolismo lipídico, termogênese, diferenciação celular e sinergias. Além disso, mais de 600 genes e regiões cromossômicas têm sido relatados por participar na regulação da sensibilidade insulínica, do peso corporal e do metabolismo energético (GOODPASTE et al., 2002; MUTCH; CLEMENT, 2006). Polimorfismos genéticos podem ser definidos como simples variações naturais dentro do ácido nucléico que expressam um traço único (SARPESHKAR; BENTLEY, 2010) e estão associados à uma série de manifestações de doenças, tais como, síndrome metabólica, fatores de risco cardiovasculares, dislipidemias e diabetes (DERAM; VILLARES, 2012).

¹ Esta pesquisa foi financiada pelo CNPq.

A atividade física aumenta o gasto energético, promove a utilização de gorduras e aumenta a oxidação de ácidos graxos, contribuindo para redução de peso e proteção do sistema cardiovascular (SPRIET, 2002). Os efeitos do exercício aeróbico sobre a redução de peso variam entre os indivíduos, pois são influenciados por uma série de fatores, como ambientais, intensidade do exercício, massa muscular, nível de hormônios circulantes, idade e gênero (SOUZA, 2009).

A capacidade limitada do organismo para regular a oxidação de gordura pode se traduzir em um aumento do peso ao longo do tempo (GALVANI; MORO; RAVUSSIN, 2008). Além disso, uma lipemia aumentada na corrente sanguínea ocasiona incompatibilidade entre a absorção de ácidos graxos e oxidação de gordura, podendo acarretar em prejuízos para a utilização da insulina por gerar vários produtos lipídicos tóxicos intermediários (NASCIMENTO; GLANER; NÓBREGA, 2012).

Polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo de lipídios e lipólise no músculo esquelético foram encontrados em indivíduos obesos em condições de repouso, sendo, também, associados à resistência insulínica e *Diabetes* tipo II, porém pouco se sabe sobre esta relação dos padrões de consumo do substrato e exercício (COLBERG et al., 1996; CORPELEIJN et al., 2010; KELLEY et al., 1999; SIVENIUS et al., 2000; WIDEN et al., 1995;).

Diante deste contexto, o objetivo da revisão sistemática foi verificar na literatura disponível a relação entre os polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios.

Procedimentos metodológicos

A revisão sistemática foi conduzida entre abril e agosto de 2015. A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta ao DECS (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME) e MESH (Medical Subject Headings - vocabulário controlado utilizado para indexação de artigos para PubMed). A busca foi realizada em sete bases de dados eletrônicas: PubMed, Bireme, Lilacs, Cochrane, Elsevier, Scielo e ScienceDirect. Utilizaram-se os seguintes descritores em língua inglesa, espanhola e portuguesa, respectivamente: “*polymorphism genetic*” (polimorfismo genético; polimorfismo genético), “*exercise*” (ejercicio; exercício), “*lipolysis*” (lipólisi; lipólise) e “*lipid metabolism*” (metabolismo de los lípidos; metabolismo de lipídeos), associados entre si em duas combinações, ou seja, combinação A (*polymorphism genetic+exercise+lipid metabolism*) e combinação B (*polymorphism genetic+exercise+lipolysis*). Para as buscas das combinações entre os descritores e termos, nos idiomas inglês, espanhol e português, utilizou-se o operador “AND”. Consideraram-se, para efeito desta revisão, as publicações no período de 2001 a 2015, contabilizando-se, portanto, os últimos 15 anos de pesquisa na área. Dois pesquisadores, em duplicata, efetuaram a busca nas sete bases de dados selecionadas.

Por meio desse procedimento de busca, foram identificados, inicialmente, 5.134 estudos, sendo 5.104 para *lipid metabolism* e 30 para o descritor *lipolysis*. Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão: 1) somente artigos originais; 2) somente estudos que apresentaram resumo, sendo feita, inicialmente, a leitura dos resumos. Optou-se por não incluir capítulos de livros, teses, dissertações e monografias, visto que a realização de uma busca sistemática destas é inviável logisticamente; 3) estudos que utilizaram apenas amostras humanas; 4) estudos em que os sujeitos apresentaram resposta aguda ou crônica ao exercício. Após a aplicação dos critérios de inclusão citados, totalizaram-se 505 artigos na busca com o descritor *lipid metabolism* e 18 artigos na busca de *lipolysis*, resultando, ao todo, 523 artigos. Na sequência, aplicaram-se os critérios de exclusão: 5) estudos que não associaram

polimorfismo genético com o metabolismo de lipídeos e/ou lipólise; 6) estudos que não avaliaram o metabolismo de lipídeos e/ou lipólise (*fat oxidation*, TG, HDL, LDL, e/ou *fatty acid oxidation*) associados ao exercício; 7) estudos repetidos nas bases de dados e/ou duplicados nas duas buscas (*lipid metabolism* e *lipolysis*), resultando na seleção de oito artigos. A aplicação dos critérios de inclusão e exclusão está esquematizada na Figura 1.

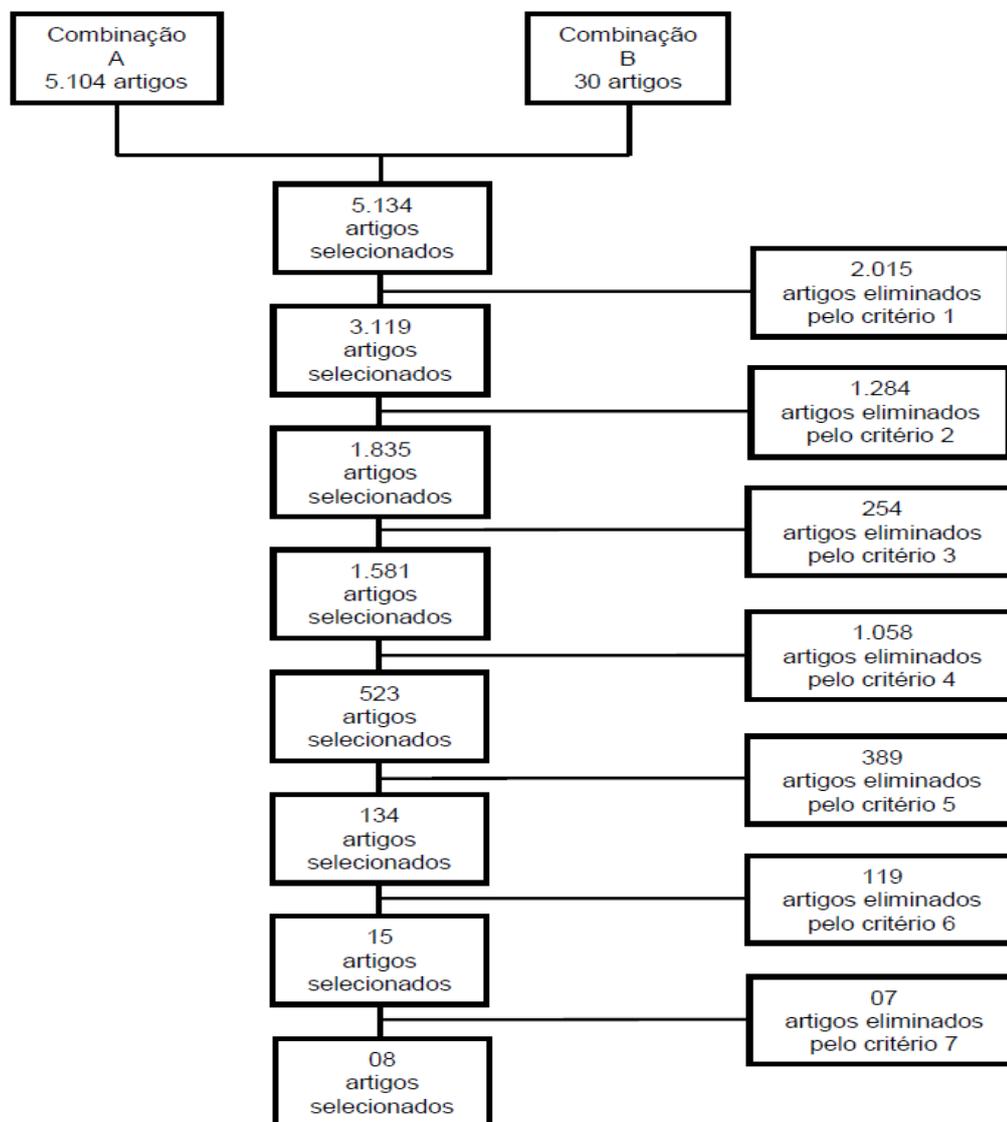


Figura 1. Aplicao dos critérios de incluo e excluo. Combinaco A (*polymorphism genetic+exercise+lipid metabolism*) e Combinaco B (*polymorphism genetic+exercise+lipolysis*). Critérios: 1) somente artigos originais; 2) somente estudos que apresentaram resumo; 3) estudos que utilizaram apenas amostras humanas; 4) estudos em que os sujeitos apresentaram resposta aguda ou crnica ao exercício; 5) estudos que não associaram polimorfismo genético com o metabolismo de lipídeos; 6) estudos que não avaliaram o metabolismo de lipídeos associados somente ao exercício; 7) estudos repetidos nas bases de dados e/ou duplicados.

Os oito artigos incluídos na revisão foram analisados quanto  sua qualidade metodológica, seguindo protocolo de avaliao elaborado para este estudo (Tabela 1). A pontuao de qualidade foi realizada por dois investigadores de forma independente e dvidas surgidas foram analisadas em reunião de consenso. Quanto melhor a pontuao, melhor a qualidade do artigo. A escala de qualidade foi composta pelos seguintes critérios: A) estrato da revista (A1, A2 ou B1); B) aprovao pelo Comitê de tica; C) especificao dos critérios

de inclusão da amostra; D) descrição da metodologia de avaliação do metabolismo de lipídeos; E) descrição do protocolo do exercício aeróbico utilizado; F) homogeneidade de idade da amostra; G) controle de ingestão alimentar pré e/ou durante exercício.

Tabela 1. Aplicação dos critérios de qualidade metodológica.

	Autor/Ano	A	B	C	D	E	F	G	Total
1	Lai et al. (2013)	+	+	+	+	+	-	+	06
2	Jenkins et al. (2010)	+	+	+	+	+	-	+	06
3	Morita et al. (2009)	+	+	-	+	+	+	+	06
4	Grunnet et al. (2009)	+	+	+	+	+	+	-	06
5	Hu Huang et al. (2007)	+	+	+	+	+	+	-	06
6	Ghiu et al. (2004)	+	+	+	+	+	+	+	07
7	Macho-Azcarate et al. (2003)	+	+	+	+	+	+	+	07
8	Macho-Azcarate et al. (2002)	+	+	+	+	+	+	+	07

A) estrato da revista (A1, A2 ou B1); B) aprovação pelo Comitê de Ética; C) especificação dos critérios de inclusão da amostra; D) descrição da metodologia de avaliação do metabolismo de lipídeos; E) descrição do protocolo do exercício aeróbico utilizado; F) homogeneidade de idade da amostra; G) controle de ingestão alimentar pré e/ou durante exercício.

Resultados

Dentre os artigos selecionados para análise, cinco foram publicados em periódicos classificados como Qualis A1, dois com o Qualis A2 e um publicado com o Qualis B1. Dois estudos foram publicados nos últimos cinco anos (JENKINS et al., 2010; LAI et al., 2013) e todos foram aprovados pelo Comitê de Ética correspondente. Apenas um artigo não especificou os critérios de inclusão da amostra (MORITA et al., 2009) e todos descreveram a metodologia de avaliação do metabolismo de lipídeos. A descrição do protocolo de exercícios esteve presente em todos os estudos e a homogeneidade da amostra estudada foi observada em seis estudos (GHIU et al., 2004; GRUNNET et al., 2009; HUANG et al., 2007; MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002; MORITA et al., 2009). A ingestão alimentar pré e/ou durante exercício foi controlada em seis estudos (GHIU et al., 2004; JENKINS et al., 2010; LAI et al., 2013; MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002; MORITA et al., 2009). A descrição de cada estudo e a identificação dos instrumentos utilizados estão especificadas na Tabela 2.

Os polimorfismos dos genes *ADRB3* (Trp64Arg) e *UCP1* (-3826 A/L) (MORITA et al., 2009) foram identificados em estudos relacionados à energia despendida, enquanto que o polimorfismo nos genes *FTO* (rs9939609) (GRUNNET et al., 2009) e *ADRB2* (Glu27Glu) (MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002) foram associados à lipólise, obesidade e sinergias; O metabolismo de lipídeos foi relacionado aos polimorfismos

dos genes genes Perilipin (*PLIN*) (JENKINS et al., 2010) e Visfatina RS473015315 (LAI et al., 2013), ao passo que as alterações no perfil lipídico e doenças cardiovasculares, alterações no perfil lipídico e sensibilidade insulínica foram associados aos polimorfismos dos Genes -323 (0/10bp), -401 (G/T) e -402 (G/A) (GHIU et al., 2004) e adiponectina (ADPOQ) -SNP276 (G/T) (HUANG et al., 2007), respectivamente.

Foram observados quatro estudos longitudinais (JENKINS et al., 2010; LAI et al., 2013; GHIU et al., 2004; HUANG et al., 2007) e quatro transversais (GRUNNET et al., 2009; MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002; MORITA et al., 2009), sendo que dentre todos estes, participaram amostras de crianças e adolescentes (LAI et al., 2013), de adultos (GRUNNET et al., 2009; MORITA et al., 2009; MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002) e de idosos (GHIU et al., 2004; GRUNNET, et al., 2009; JENKINS et al., 2010). Os artigos incluídos, o delineamento dos estudos e os polimorfismos relacionados seguem especificados na Tabela 2.

Tabela 2. Artigos incluídos, o delineamento dos estudos e os polimorfismos relacionados

País	Polimorfismo	Frequência Genotípica do Polimorfismo	Amostra	Idade (anos)	Tipo de Estudo
China (LAI et al., 2013)	Gene Visfatina RS4730153	15,9% AG (8 meninos e 6 meninas) 84,1% GG	48 meninas 40 meninos obesos	14,1±3,6 14,9±4,0	Longitudinal
Estados Unidos (JENKINS et al., 2010)	Gene Perilipin (<i>PLIN</i>) 6209T>C, 11482G>A, 13041A>G e 14995A>T	TT 42(38%), TC 52(47%) e CC 16(15%); GG 56(52%), GA 39(36%) e AA 13(12%); AA 32(31%), AG 62(59%) e GG 11(10%); AA 52(47%), AT 43(39%) e TT 15(14%).	101 caucasianos 46 homens 55 mulheres	50-75	Longitudinal
Japão (MORITA et al., 2009)	Genes <i>ADRB3</i> (Trp64Arg) e UCP1 (-3826 A/L)	Trp/Trp 52 (60.5%), Trp/Arg, 33(38.4%), Arg/Arg 1 (1.1%) / A/A 19 (22.1%) A/G 44 (51.2%), G/G 23 (26.7%)	45 homens mulheres	41 22,2±3,6	Transversal
Dinamarca (GRUNNET et al., 2009)	Gene FTO (rs9939609)	Grupo 1 (G1) - TT 0,87 ±0,01, AT 0,87±0,01 e AA 0,91±0,01 Grupo 2 (G2) - TT 0.84±0.02, AT 0.81±0.01 e AA 0.91±0.02	G1: 298 idosos gêmeos DM2; G2: 196 adultos	62-83 25-32 58-66	Transversal
Japão (HUANG et al., 2007)	Gene da adiponectina (ADPOQ) - SNP276 (G/T)	GG 30 (60%) GT+TT 12 (40%)	30 idosos saudáveis 12 homens 18 mulheres	56-79	Longitudinal
Estados Unidos (GHIU et al., 2004)	Genes -323 (0/10bp), - 401 (G/T) e -402 (G/A)	0/0/GG - 36 (78%), 0/10/GT - 10 (22%) e 0/10/TT (0%) GG - 30 (65%), GA - 14 (30%) e AA - 2 (5%)	46 idosos 18 homens 28 mulheres	58.0±0.9 57.3±1.7 58.5±1.1	Longitudinal
Espanha (MACHO-AZCARATE, et al., 2003)	Gene <i>ADRB2</i> (Glu27Glu)	Glu27Glu 9 (47%) Gln27Gln 10 (53%)	9 obesas Glu27Glu 10 obesas Gln27Gln	42±4 43±3	Transversal
Espanha (MACHO-AZCARATE, et al., 2002)	Gene <i>ADRB2</i> (Glu27Glu)	Glu27Glu 8 (53%) Gln27Gln 7 (47%)	8 obesas Glu27Glu 7 obesas Gln27Gln	43±5 43±5	Transversal

Os métodos de mensuração do metabolismo de lipídeos identificados foram: obtenção de concentrações séricas em jejum de colesterol (CT e HDL) e TG determinados por meio de técnicas enzimáticas convencionais (GHIU et al., 2004; HUANG et al., 2007; JENKINS et al., 2010); amostras de sangue com a utilização de um analisador clínico automático (LAI et al., 2013); calorimetria indireta e taxa oxidação de lipídios calculada com base em Frayn (FRAYN et al., 1983; GRUNNET et al., 2009); calorimetria indireta e máxima oxidação de lipídios calculada com base em Ferrannini (MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002; SARPESHKAR; BENTLEY, 2010); e, calorimetria indireta e máxima oxidação de lipídios (FATMAX) calculada a partir do quociente respiratório (RQ), utilizando a tabela de Lusk (MORITA et al., 2009).

Os protocolos de exercícios identificados para obtenção dos valores do metabolismo de lipídeos são: teste incremental de mensuração de consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) em bicicleta cicloergométrica (CLAUSEN et al., 1980; GRUNNET et al., 2009; MORITA et al., 2009) e resistência para obtenção do duplo-produto (HUANG et al., 2007); teste incremental de mensuração do VO_{2max} em esteira ergométrica (LAI et al., 2013); realização do protocolo de Bruce modificado em esteira (GHIU et al., 2004; HESPANHA et al., 1992; JENKINS et al., 2010; VIVACQUA); e, realização do protocolo de Bruce em esteira (MACHO-AZCARATE, et al., 2003; MACHO-AZCARATE, et al., 2002; OMIYA et al., 2004). Os dados referentes à descrição dos métodos de mensuração do metabolismo de lipídeos, protocolos de exercícios aeróbios e resultados seguem descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Descrição dos métodos de mensuração do metabolismo de lipídeos, protocolos de exercícios aeróbios e resultados

Método	Metabolismo de Lipídeos	Protocolo do Exercício	Resultados
	Medição por meio de analisador clínico (LAI et al., 2013)	Teste de exercício incremental em uma esteira plana 3 três velocidades distintas	O valor basal de TG sugere que o polimorfismo visfatina RS4730153 pode influenciar o metabólico lipídico
	As concentrações séricas em jejum de colesterol (CT e HDL) e TG foram determinadas por meio de técnicas enzimáticas convencionais (JENKINS et al., 2010)	Realização do protocolo de esteira Bruce modificado para obtenção do VO _{2max}	Houve diferenças entre os sexos para os indivíduos usuais antes e após o treinamento físico nas concentrações de HDL-c.
	Calorimetria indireta, oxidação de lipídios calculado a partir do RQ utilizando a tabela de Lusk (MORITA et al., 2009)	Teste em bicicleta cicloergométrica, a 60% da sua FCmax, durante 30 minutos, intensidade fixada em 60 rpm.	O polimorfismo no gene ADRB3 (Trp64Arg) está associado à redução da oxidação da gordura, tanto em repouso quanto durante exercício aeróbio
	Calorimetria indireta, FATMAX calculada com base em Frayn (GRUNNET et al., 2009)	Teste incremental em bicicleta cicloergométrica, com obtenção do VO _{2max}	A hereditariedade de expressão FTO em tecido adiposo não foi influenciada pelo genótipo FTO.
	As concentrações séricas em jejum de colesterol (CT e HDL) e TG foram determinadas por meio de técnicas enzimáticas convencionais (HUANG et al., 2007)	Teste de resistência bicicleta ergométrica para medir o duplo-produto da frequência cardíaca	O metabolismo de lipídeos foi semelhante entre os genótipos
	Os níveis de lipídios foram medidos em amostras de sangue por meio de um analisador automático (GHIU et al., 2004)	Realização do protocolo de Bruce modificado em esteira ergométrica para obtenção do VO _{2max} .	Observaram-se evidências para uma associação independente entre mudanças induzidas pelo treinamento e dois genótipos FVII-AG relacionadas com lipídios.
	Calorimetria indireta, FATMAX calculada com base em Ferrannini (MACHO-AZCARATE et al., 2003)	Protocolo de Bruce para obtenção VO _{2max} e coleta de uréia urinária Basal e pós-exercício para estimar excreção de nitrogênio.	Tanto a lipólise quanto à oxidação de gorduras foram inferiores no grupo com Glu27Glu
	Calorimetria indireta, FATMAX calculada com base em Ferrannini (MACHO-AZCARATE et al., 2002)	Protocolo de Bruce para estimar o consumo máximo de oxigênio	A lipólise e oxidação de gordura foram menores no grupo com polimorfismo ADRB2 (Gln27Glu)

Discussão

A atividade física e a aptidão física são identificadas como fatores de prevenção da doença arterial coronariana (BOUCHARD; RANKINEN, 2001), por meio da melhoria do perfil lipídico, particularmente na diminuição de triglicerídeos e um aumento nas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL) (CIVITARESE et al., 2005). O ambiente pode interferir no peso corporal pela quantidade da ingestão calórica nas refeições e do gasto energético em atividades físicas, resultando em maior ou menor influência no controle do peso dependendo da hereditariedade de cada indivíduo (MEHTA; CHANG et al., 2008). Estado de pré-treinamento e fatores familiares, tais como ambiente compartilhado e a genética têm sido propostos para explicar as diferenças na capacidade de resposta entre os sujeitos à atividade física regular (BOUCHARD; RANKINEN, 2001). A especificidade dos genes na resposta a uma sessão de exercícios pode indicar influências adicionais tais como a dieta, que pode interagir para regular a expressão do gene de pós-exercício (CIVITARESE et al., 2005).

Dentre os genes relacionados com a energia despendida pelo organismo durante o exercício, o receptor *ADRB3* está localizado no cromossoma 8 p11.1-8p12 e quando presente nos tecidos marrom e branco dos adipócitos acopla-se à proteína Gs (estimuladora) e à adenilciclase, sendo responsável pela estimulação adrenérgica pela noradrenalina ao atingir níveis intracelulares de AMPc e levando à ativação da lipoproteína lípase hormônio-sensível, responsável pela lipólise dos triglicérides (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO et al., 2007). O polimorfismo nas *UCP1* (-3826 A/L) desempenha um papel importante na homeostase da energia de oxidação lipídica, ao atuar nas proteínas de desacoplamento (UCPs) transportadoras das células lipídicas situadas na membrana mitocondrial interna e no tecido marrom (MEIRHAEGHE et al., 2000). Estudo transversal (MORITA et al., 2009) realizado em amostra japonesa avaliou a *FATMAX* por meio de calorimetria indireta e teste em bicicleta ergométrica, intensidade fixada em 60 rpm e 60% da frequência cardíaca máxima intensidade, com duração de 30 minutos. Resultados sugeriram que o polimorfismo no gene *ADRB3* (Trp64Arg) está associado à redução da oxidação da gordura, tanto em repouso quanto durante o exercício, não houve associação entre o polimorfismo *UCP-1* (-3826 A/L) e o gasto de energia.

Os polimorfismos ligados aos genes *ADRB2* (Glu27Glu) e *FTO* (rs9939609) são apontados na literatura como ligados potencialmente à obesidade e sinergias (DERAM; VILLARES, 2012). O polimorfismo ligado ao gene *ADRB2* (Glu27Glu) está relacionado à regulação cardiovascular e fisiopatologia de diversas doenças como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, obesidade, diabetes tipo 2 e asma (ATALA; CONSOLIM-COLOMBO et al., 2007). Além disso, este polimorfismo tem sido fortemente associado à obesidade em pacientes sedentários, bem como a predisposição genética Gln27Glu pode contrabalançar o efeito da atividade física para aumentar o peso e gordura corporal (MEIRHAEGHE et al., 2000). Estudo transversal realizado com mulheres adultas obesas investigou as respostas metabólicas na interação entre exercício e o polimorfismo genético na influência do desenvolvimento da obesidade. A calorimetria indireta e aplicação de protocolo em esteira para obtenção do VO_{2max} foram realizadas, bem como coleta de uréia urinária basal e pós-exercício para estimar excreção de nitrogênio. Resultados concluíram que tanto a lipólise quanto à oxidação de gorduras foram inferiores no grupo Glu27Glu, bem como apresentaram maiores concentrações de triglicérides plasmáticos, o que pode levar ao comprometimento da sensibilidade à insulina (MACHO-AZCARATE et al., 2003). Achado com protocolo de exercícios e cálculos para obtenção do *FATMAX* semelhantes e também realizado com amostra de mulheres adultas obesas indicou que a máxima oxidação de gorduras e a lipólise

promovidas por uma intervenção de exercício submáximo agudo foram menores no grupo portador do polimorfismo *Glu27Glu* do gene *ADRB2* (MACHO-AZCARATE et al., 2003).

O polimorfismo ligado ao genótipo *FTO* é associado à regulação do apetite e peso corporal, eficiência energética e aumento da glicemia (FISCHER et al., 2009), bem como relação com homeostase energética periférica, efeito sobre o músculo esquelético e tecido adiposo, denotando importância no estudo da patogênese da obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 (BÖTTCHER et al., 2006). Pesquisa realizada com amostras de adultos e idosos (GRUNNET et al., 2009) analisou a taxa oxidação de lipídios por meio de calorimetria indireta e teste incremental em bicicleta ergométrica. Os dados encontrados indicaram que hereditariedade da expressão *FTO* em tecido adiposo e músculo esquelético foi baixa e não sofreu influência pelo genótipo *FTO* na amostra observada. No entanto, os indivíduos mais jovens pareceram depender mais da expressão *FTO* no tecido adiposo e esquelético, podendo desempenhar importante papel no desenvolvimento de alguns componentes da síndrome metabólica, incluindo dislipidemia e regulamentação periférica metabólica.

Os polimorfismos dos genes *Visfatina* e *Perilipin (PLIN)* são relacionados ao metabolismo de lipídeos (DERAM; VILLARES, 2012). O polimorfismo *RS4730153* do gene *Visfatina* foi associado ao metabolismo lipídico e obesidade (BÖTTCHER et al., 2006). Estudo longitudinal realizado com crianças e adolescentes chinesas obesas investigou as relações do polimorfismo no gene *visfatina RS4730153* com o metabolismo de lipídios e o seu potencial envolvimento na resposta induzida pelo exercício. O metabolismo lipídico foi medido por meio de teste de exercício incremental em esteira plana com três velocidades distintas (4 km/h, 6 km/h, e 8 km/h), dois minutos por velocidade. A amostra foi submetida a quatro semanas de intervenção, com um programa de exercícios aeróbicos com a frequência de duas sessões semanais, intensidade de 20-40% da frequência cardíaca de reserva (FCR) e duração de 120 minutos cada sessão com rotinas de exercícios eram sistemáticas e simples, como caminhada rápida, corrida, natação e jogos lúdicos. O valor basal de TG sugere que o polimorfismo *visfatina RS4730153* pode influenciar o metabolismo lipídico, pois houve correlação entre genótipo GG do polimorfismo *visfatina RS4730153*, redução dos níveis de TG e aumento da sensibilidade à insulina (JENKINS et al., 2010).

O outro gene cujo polimorfismo tem sido apontado ter relação direta com o metabolismo de lipídeos é o Gene *Perilipin (PLIN)*, devido à codificação de proteínas de revestimento de gotículas lipídicas que regulam a lipólise celular (BICKEL et al., 2009). Além disso, os polimorfismos relacionados a este gene podem influenciar o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares, por atuar diretamente na perda de peso, lipólise, metabolismo alterado de triglicérides e outras doenças poligênicas ligadas ao fenótipo da obesidade humana (LARGE et al., 2004). Estudo longitudinal (JENKINS et al., 2010) realizado com indivíduos idosos caucasianos analisou as potenciais associações de polimorfismos relacionados aos fenótipos do gene *PLIN* com gordura corporal antes e depois de um programa físico de seis meses, que consistiu em treinamento de *endurance* multi-modal (esteira, ciclo, e remo ergômetro) com frequência de três vezes por semana, duração de 20 minutos por dia e intensidade de 50% VO_{2max} . Incrementos de cinco minutos por sessão até atingir 40 minutos e aumento gradual da intensidade até atingir 70% VO_{2max} para os ajustes de carga. Caminhadas de 45 a 60 minutos em casa foram acrescentadas ao programa após 12 semanas. Resultados sugeriram diferenças entre os sexos entre os indivíduos usuais antes e após o treinamento físico para as subfrações de HDL-c, além de interação estatisticamente significativa entre genótipo-sexo em níveis plasmáticos de TG ($P > 0,05$), com os homens usuais apresentando maiores níveis de TG. Apenas mulheres usuais apresentaram uma redução significativa nos níveis de TG após o treinamento ($P > 0,05$).

O polimorfismo dos genes -323 (0/10bp), -401 (G/T) e -402 (G/A) está relacionado às alterações no perfil lipídico e doenças cardiovasculares (DERAM; VILLARES, 2012). O polimorfismo do gene que produz efeitos do fator de coagulação VII (FVII) desempenha um papel importante na ativação inicial da cascata de coagulação, relacionada ao metabolismo de lipídios e exercício, devido alterações lipídicas em lipoproteínas plasmáticas sobre as mudanças de nível FVII com treinamento físico (SAHA et al., 1994). Além disso, cerca de um terço da variância na concentração plasmática de FVII é devido a fatores genéticos e aos polimorfismos comuns na região promotora no *locus* do gene de FVII -323 (0/10bp), -401 (G/T) e -402 (G/A) são considerados prováveis candidatos a modular a transcrição de genes FVII, influenciando os níveis de proteína do plasma de FVII (BERNARDI et al., 1996). Pesquisa longitudinal (GHIU et al., 2004) avaliou o efeito dos genótipos -323 (0/10bp), -401 (G/T) e -402 (G/A) relacionados ao metabolismo de lipídeos e alterações induzidas pelo treinamento no perfil lipídico de lipoproteínas plasmáticas do fator VII (FVII). A amostra foi composta por idosos que foram inicialmente avaliados em protocolo de esteira modificado para obtenção do VO_{2max} . O programa de treinamento com frequência de três vezes por semana, aumento gradual da carga e intensidade. Os genes promotores associados a concentrações plasmáticas de FVII não demonstraram associações no estudo, fornecendo fortes evidências para uma associação independente induzida entre o treinamento e as mudanças nas concentrações de FVII-AG, que com os genótipos relacionados aos lipídios.

O polimorfismo do gene da adiponectina (ADPOQ) - SNP276 (G/T) parece estar relacionado a alterações no perfil lipídico e sensibilidade insulínica, tendo sido associado à diabetes tipo 2, níveis de adiponectina disponíveis no plasma e resistência insulínica (FERNANDEZ-REAL et al., 2003). Estudo longitudinal (MACHO-AZCARATE et al., 2003) realizado com japoneses idosos investigou associação do polimorfismo da adiponectina (ADPOQ) - SNP276 (G/T) em resposta ao exercício físico. O teste de resistência em bicicleta ergométrica foi realizado para medir o ponto de quebra do duplo-produto da frequência cardíaca, estimar o limiar de lactato, o limiar ventilatório e a frequência de trabalho por massa corporal. A intervenção foi realizada por meio de um programa de exercícios com duração de seis meses, frequência de cinco vezes por semana, abrangendo exercícios de resistência (três séries de agachamento, flexão de tronco, extensão de costas, extensão de perna e exercício de rosca com o peso do próprio sujeito) e 30min *endurance* a 80% da carga de trabalho do DPBP. Resultados apontaram que os níveis plasmáticos de HDL após a intervenção de seis meses foram significativamente maiores ($p=0,0056$), enquanto nenhuma alteração foi observada no nível total de adiponectina no plasma. No entanto, o nível plasmático de adiponectina em pessoas com o genótipo GT + TT aumentou significativamente ($p=0,0464$) e não houve alterações significativas no metabolismo de lipídeos entre os genótipos.

O controle da ingestão pré e/ou durante exercício observado em alguns estudos (GHIU et al., 2004; LAI et al., 2013; MACHO-AZCARATE et al., 2002; MORITA et al., 2009) torna-se fundamental para auxiliar nas recomendações nutricionais baseadas em informações genéticas, pois a falta de controle da nutri-genética pode interferir nos resultados e causar disparidade nas conclusões.

Identificar os mecanismos e o polimorfismo de quais genes influenciam no metabolismo de lipídeos e na lipólise são fundamentais no delineamento de programas de perda de peso, bem como definir estratégias para sua manutenção. Características diferenciais como etnia, condição física, idade e estilo de vida são aspectos que combinados com o tempo de intervenção e o tamanho da amostra podem determinar o impacto e replicação dos estudos. Além disso, frequência genotípica e tempo de exposição dos sujeitos ao polimorfismo podem determinar diferentes resultados, mesmo para populações semelhantes.

Considerações Finais

O conhecimento da interação gene-ambiente e dos fatores epigenéticos específicos pode ajudar na valorização das regiões demográficas e de populações mais suscetíveis à influência de determinado polimorfismo genético. A prevenção e o eficaz tratamento da obesidade seriam mais efetivos se fossem conhecidos os genes que podem tornar um indivíduo mais propenso ao armazenamento excessivo de gordura.

Além disso, os efeitos do exercício aeróbico e a redução de peso podem variar entre os indivíduos devido a uma variedade de outros fatores, tais como ambientais, a intensidade do exercício, massa muscular, nível de hormônios circulantes, idade e gênero.

O metabolismo de lipídeos e a lipólise tiveram diferentes resultados sobre a influência de um ou outro polimorfismo, porém é fundamental a importância da diminuição do excesso de gordura corporal também sobre outros aspectos, sobretudo para benefícios sobre o estado metabólico corporal, resistência insulínica e diminuição dos fatores de risco cardiovascular.

RELATIONSHIP BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS, LIPOLYSIS, LIPID METABOLISM AND AEROBIC EXERCISES

Abstract

The objective of this study was to systematically review the literature on relationship between genetic polymorphisms, lipolysis, lipid metabolism and aerobic exercises in humans. The search was conducted in seven electronic databases between April and August 2015. The following descriptors, in English, Spanish and Portuguese, were used: genetic polymorphism, exercise, lipid metabolism and lipolysis, using two combinations: genetic polymorphism + exercise + lipid metabolism and genetic polymorphism + exercise + lipolysis. The application of inclusion and exclusion criteria resulted in eight articles that pointed out the relationship between genetic polymorphisms, lipolysis, lipid metabolism, changes in lipid profile, cardiovascular disease and insulin sensitivity.

Keywords: Polymorphism Genetic. Lipolysis. Lipid Metabolism. Exercise.

RELACIÓN ENTRE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS, LA LIPÓLISIS, EL METABOLISMO DE LÍPIDOS Y EJERCICIOS AERÓBICOS

Resumen

El objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente la literatura sobre la relación entre polimorfismos genéticos, lipólisis, metabolismo de los lípidos y ejercicios aeróbicos en humanos. La investigación se realizó en siete bases electrónicas de datos, entre abril y agosto de 2015. Los siguientes descriptores, en inglés, español y portugués, se utilizaron "polimorfismo genético", "ejercicios", "el metabolismo de lípidos" y "lipólisis", utilizando dos combinaciones: polimorfismo genético+ejercicio+metabolismo de los lípidos y polimorfismo genético+ejercicio+lipólisis. La aplicación de los criterios de inclusión y exclusión resultó en ocho artículos que apuntaron la relación entre los polimorfismos genéticos, la lipólisis, el metabolismo de lípidos, alteraciones en el perfil lipídico, enfermedades cardiovasculares y sensibilidad a la insulina.

Palabras clave: Polimorfismo Genético. Lipólisis. Metabolismo de los Lípidos. Ejercicio.

Referências

MUTCH, D.M.; CLÉMENT, K. Genetics of human obesity. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 4, p. 647-664, 2006.

GOODPASTE, B.H.; ROBERT, R.; WOLFE, R.R.; KELLEY, D.E. Effects of Obesity on Substrate Utilization during Exercise. **Obesity Research**, v. 10, n. 7, p. 575-584, 2002.

SARPESHKAR, V.; BENTLEY, D.J. Adrenergic-b2 receptor polymorphism and athletic performance. **Journal of Human Genetics**, v. 55, n. 8, p. 479-485, 2010.

DERAM, S.; VILLARES, S.M.F. Genetic variants influencing effectiveness of weight loss strategies. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 129-138, 2012.

SPRIET, L.L. Regulation of skeletal muscle fat oxidation during exercise in humans. **Official Journal of the American College of Sports Medicine**, v. 34, n. 9, p. 1477-1484, 2002.

SOUZA, E.; SILVA, M.J.; RABELO, A.S.; VALE, R.G.S.; FERRÃO, M.L.D.; GONÇALVES, L.C.; FORTES, M.S.R.; et al. Effects of two kinds of aerobic training on body fat content and serum lipid profile in cadets. **Biomedical Human Kinetics**, v. 1, p. 72-75, 2009.

GALGANI, J.E.; MORO, C.; RAVUSSIN, E. Metabolic flexibility and insulin resistance. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v. 295, n. 5, p. E1009-E1017, 2008.

NASCIMENTO, T.B.R.; GLANER, M.F.; NOBREGA, O.T. Influência do gene da apolipoproteína-E sobre a relação perfil lipídico, atividade física e gordura corporal. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 14, n. 2, p. 221-231, 2012.

CORPELEIJN, E.; PETERSEN, L.; HOLST, C.; SARIS, W.H.; ASTRUP, A.; LANGIN, D.; et al. Obesity-related Polymorphisms and Their Associations With the Ability to Regulate Fat Oxidation in Obese Europeans: **The NUGENOB Study**. *Obesity*, v. 18, n. 7, p. 1369-1377, 2010.

COLBERG, S.R.; HAGBERG, J.M.; MCCOLE, S.D.; ZMUDA, J.M.; THOMPSON, P.D.; KELLEY, D.E. Utilization of glycogen but not plasma glucose is reduced in individuals with NIDDM during mild-intensity exercise. *Journal of Applied Physiology*, v. 81, n. 5, p. 2027-2033, 1996.

WIDEN, E.; LEHTO, M.; KANNINEN, T.; WALSTON, J.; SHULDINER, A.R.; GROOP, L.C. Association of a polymorphism in the β 3-adrenergic-receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in finns. *The New England Journal of Medicine*, v. 333, n. 6, p. 348-351, 1995.

KELLEY, D.E.; GOODPASTER, B.; WING, R.R.; SIMONEAU, J-A. Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity and weight loss. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism*, v. 277, p. E1130-E41, 1999.

SIVENIUS, K.; VALVE, R.; LINDI, V.; NISKANEN, L.; LAAKSO, M.; UUSITUPA, M. Synergistic effect of polymorphisms in uncoupling protein 1 and β 3-adrenergic receptor genes on long-term body weight change in Finnish type 2 diabetic and non-diabetic control subjects. *International Journal of Obesity*, v. 24, n. 4, p. 514-519, 2000.

LAI, A.; CHEN, W.; HELM, K. Effects of Visfatin Gene Polymorphism RS4730153 on Exercise-induced Weight Loss of Obese Children and Adolescents of Han Chinese. *International Journal of Biology Science*, v. 9, n. 1, p. 16-21, 2013.

JENKINS, N.T.; MCKENZIE, J.A.; DAMCOTT, C.M.; WITKOWSKI, S.; HAGBERG, J.M. Endurance exercise training effects on body fatness, VO₂max, HDL-C subfractions, and glucose tolerance are influenced by a PLIN haplotype in older Caucasians. *Journal of Applied Physiology*, v. 108, n. 3, p. 498-506, 2010.

MORITA, E.; TANIGUCHI, H.; SAKAUE, M. Clinical Study: Trp64Arg Polymorphism in Beta3-Adrenergic Receptor Gene Is Associated with Decreased Fat Oxidation Both in Resting and Aerobic Exercise in the Japanese Male. *Experimental Diabetes Research*, p. 1-5, 2009.

GRUNNET, L.G.; NILSSON, E.; LING, C.; HANSEN, T.; PEDERSEN, O.; GROOP, L.; et al. Regulation and Function of FTO mRNA Expression in Human Skeletal Muscle and Subcutaneous Adipose Tissue. *American Diabetes Association*, v. 58, n. 10, p. 2402-2408, 2009.

HUANG, H.; TADA IIDA, K.T.; MURAKAMI, H.; SAITO, Y.; OTSUKI, T.; IEMITSU, M.; et al. Influence of adiponectin gene polymorphism SNP276 (G/T) on adiponectin in response to exercise training. *Endocrinology Journal*, v. 54, n. 6, p. 879-886, 2007.

GHIU, I.A.; FERRELL, R.E.; KULAPUTANA, O.; PHARES, D.A.; HAGBERG, J.M. Selected genetic polymorphisms and plasma coagulation factor VII changes with exercise training. *Journal of Applied Physiology*, v. 96, n. 3, p. 985-990, 2004.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; CALABUIG, J.; MARTINEZ, J.A. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with $\alpha 2$ adrenoceptor gene polymorphism. **Journal of Nutrition Biochemical**, v. 14, n. 5, p. 275-279, 2003.

MACHO-AZCARATE, T.; MARTI, A.; GONZALEZ, A.; MARTINEZ, J.A.; IBANEZ, J. Gln27Glu polymorphism in the beta2adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. **international journal of obesity related metabolic disorders**, v. 26, n. 11, p. 1434-1441, 2002.

FRAYN, K.N. Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange. **Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology**, v. 55, n. 2, p. 628-634, 1983.

FERRANNINI, E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. **Metabolism**, v. 37, n. 3, p. 287-301, 1988.

LUSK, G. The calorimeter as the interpreter of the life processes. **Science**, v. 42, n. 1093, p. 816-819, 1915.

CLAUSEN, J.P.; OXHOJ, H.; HANSEN, J.F.; PEDERSEN-BJERGAARD, O.; HENNINGSEN, P.; UHRENHOLDT, A. Exercise test and exercise ECG in the diagnosis and treatment of ischemic heart disease. **Ugeskr Laeger**, v. 142, p. 1743-1749, 1980.

VIVACQUA, R.; HESPANHA, R. **Ergometria e reabilitação em cardiologia**. Rio de Janeiro; 1992.

OMIYA, K.; ITOH, H.; HARADA, N.; MAEDA, T.; TAJIMA, A.; OIKAWA, K.; et al. Relationship between double product break point, lactate threshold, and ventilatory threshold in cardiac patients. **European Journal Applied Physiology**, v. 91, n. 2-3, p. 224-9, 2004.

BOUCHARD, C.; RANKINEN, T. Individual differences in response to regular physical activity. **Medicine Science Sports Exercise**, v. 33(6 Suppl), p. S446-S451, 2001.

CIVITARESE, A.E.; HESSELINK, M.K.C.; RUSSELL, A.P.; RAVUSSIN, E.; SCHRAUWEN, P. Glucose ingestion during exercise blunts exercise-induced gene expression of skeletal muscle fat oxidative genes. **American Journal of Physiology & Endocrinology Metabolism**, v. 289, n. 6, p. E1023-E1029, 2005.

MEHTA, N.K.; CHANG, V.W. Weight Status and Restaurant Availability A Multilevel Analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 34, n. 2, p. 127-133, 2008.

ATALA, M.M.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças Cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 4, p. 258-264, 2007.

MEIRHAEGHE, A.; HELBECQUE, N.; COTTEL, D.; AMOUYEL, P. Impact of polymorphisms of the human beta2-adrenoceptor gene on obesity in a French population.

International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders, v. 24, n. 3, p. 382-387, 2000.

FISCHER, J.; KOCH, L.; EMMERLING, C.; VIERKOTTEN, J.; PETERS, T.; BRUNING, J.C.; et al. Inactivation of the FTO gene protects from obesity. **Nature**, v. 458, n. 7240, p. 894-898, 2009.

BÖTTCHER, Y.; TEUPSER, D.; ENIGK, B.; et al. Genetic variation in the visfatin gene (PBEF1) and its relation to glucose metabolism and fat-depot-specific messenger ribonucleic acid expression in humans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 91, p. 2725-31, 2006.

BICKEL, P.E.; TANSEY, J.T.; WELTE, M.A. PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores. **Biochemistry Biophysics Acta**, v. 1791, n. 6, p. 419-440, 2009.

LARGE, V.; PERONI, O.; LETEXIER, D.; RAY, H.; BEYLOT, M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. **Diabetes Metabolism**, v. 30, n. 4, p. 294-309, 2004.

SAHA, N.; LIU, Y.; HENG, C.K.; HONG, S.; LOW, P.S.; TAY, J.S. Association of factor VII genotype with plasma factor VII activity and antigen levels in healthy Indian adults and interaction with triglycerides. **Arteriosclerosis Thromb**, v. 14, p. 1923-1927, 1994.

BERNARDI, F.; MARCHETTI, G.; PINOTTI, M.; ARCIERI, P.; BARONCINI, C.; PAPACCHINI, M.; et al. Factor VII gene polymorphisms contribute about one third of the factor VII level variation in plasma. **Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology**, v. 16, n. 1, p. 72-76, 1996.

FERNÁNDEZ-REAL, J.M.; LÓPEZ-BERMEJO, A.; CASAMITJANA, R.; RICART, W. Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 6, p. 2714-2718, 2003.

Recebido em: 11/09/2015
Revisado em: 25/11/2015
Aprovado em: 29/03/2016

Endereço para correspondência:
asp.incare@hotmail.com
Íncare Correa Jesus
Universidade Federal do Paraná
Rua XV de Novembro, 1299
Centro, Curitiba - PR, 80060-000