



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À
SAÚDE

Liliane Cabral Cavalcanti Brandão

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E A GRAVIDADE DA HIDRADENITE
SUPURATIVA DE PACIENTES DA CIDADE DE RECIFE

RECIFE, PE
Dezembro - 2020

LILIANE CABRAL CAVALCANTI BRANDÃO

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E A GRAVIDADE DA HIDRADENITE
SUPURATIVA DE PACIENTES DA CIDADE DE RECIFE**

Defesa de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde. Área de Concentração: Biologia Aplicada à Saúde.

Orientador: Sergio Crovella

Co-orientador: Ronald Rodrigues de Moura

RECIFE-PE

Dezembro de 2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Brandão, Liliane Cabral Cavalcanti.

Avaliação nutricional e a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes da cidade de Recife / Liliane Cabral Cavalcanti Brandão. - Recife, 2020.

57 : il., tab.

Orientador(a): Sergio Crovella

Coorientador(a): Ronald Rodrigues de Moura

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada a Saúde, 2020.

Inclui referências, apêndices.

1. Hidradenite Supurativa. 2. Nutrição . 3. Consumo Alimentar. 4. Nutrigenética. I. Crovella, Sergio. (Orientação). II. Moura, Ronald Rodrigues de . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LILIANE CABRAL CAVALCANTI BRANDÃO

**AVALIAÇÃO NUTRICIONAL E A GRAVIDADE DA HIDRADENITE
SUPURATIVA DE PACIENTES DA CIDADE DE RECIFE.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde. Área de Concentração: Biologia Molecular.

Aprovado em: 18/12/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Sergio Crovella (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Prof^ª. Dr^a. Paula Sandrin Garcia
Universidade Federal de Pernambuco - UPFE

Dr^a. Almerinda Agrelli
Universidade Federal de Pernambuco - UPFE

Agradecimentos

À **Deus** por permitir mais esta vitória, sou grata por tudo que tem feito em minha vida;

À toda minha **família**, em especial meu esposo **Lucas**, que acompanhou cada momento dessa caminhada. Você é um presente de Deus na minha vida;

Ao meu filho amado Leonardo, que mesmo antes de nascer já vai sentir, através de mim, um pouco da emoção de apresentar uma dissertação de mestrado;

Ao meu orientador Sergio, que admiro muito como pessoa e como profissional;

Ao meu co-orientador Ronald, sempre tão prestativo com todos;

A todos do ambulatório de Hidradenite Supurativa no HC;

A todos do laboratório de patologia, por todos momentos de descontração;

À Marília Tokiko por ter ajudado com a análise dos dados do QFA;

À FACEPE e ao CNPq pelo apoio financeiro.

Ao programa de pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde do LIKA por me receber e permitir ampliar meus horizontes.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para conclusão desse trabalho.

RESUMO PORTUGUÊS

Hidradenite Supurativa (HS) é uma doença inflamatória crônica da pele negligenciada e ainda pouco estudada, apresentando prevalência de 1% na Europa e 0,4% no Brasil. As lesões dolorosas na pele dos pacientes com HS ainda não tem a patogênese totalmente esclarecida, levando ao diagnóstico clínico tardio. Sabe-se que o grau de gravidade da doença aumenta em indivíduos obesos, sugerindo que a resistência insulínica, assim como o consumo de alimentos pró-inflamatório e insulínopróicos, pode gerar um quadro pró-inflamatório que contribui para estabelecimento e gravidade da doença. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi descrever o perfil nutricional e alimentar, além de relacionar o diagnóstico nutricional e os hábitos alimentares, com a gravidade da HS. Em adição, foi possível realizar uma análise nutrigenética de um caso de HS familiar. O estudo foi realizado na clínica de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Foram analisados e coletados dados antropométricos, histórico alimentar e análise sobre a associação da alimentação com a HS por meio do Questionário de Frequência Alimentar de 66 indivíduos. A análise nutrigenética foi realizada a partir de 3 exomas de indivíduos da mesma família. A gravidade da doença foi clinicamente determinada pelo *score* de Hurley e IHS4. Dos 66 pacientes, 42 foram incluídos para as análises nutricionais. A maioria dos indivíduos eram do sexo feminino, com idade média de 37 anos. 59,5 dos indivíduos com HS foi diagnosticada com obesidade, porém o diagnóstico da obesidade não foi associado com a gravidade da doença. Ao serem avaliados quanto do sexo e a gravidade, observou-se que o IMC (Índice de Massa Corporal) e a medida da circunferência da cintura (CC) nas mulheres são fatores relacionadas com uma maior gravidade da doença. Neste estudo pode ser estabelecido o perfil alimentar de pacientes com HS pela primeira vez no Brasil, mostrando um alto consumo de alimentos ricos em carboidratos simples. Números elevados de IMC e CC podem estar relacionados com maior gravidade da doença. Através da análise nutrigenética de HS familiar, foram identificadas duas variantes (rs1330713841, gene ALOX5AP e rs200162101, gene TRPV1) envolvidas nos diferentes fenótipos familiares.

Nosso estudo mostrou que o acompanhamento nutricional individualizado pode auxiliar na diminuição da gravidade da doença, e consequentemente uma melhor qualidade de vida desses pacientes, além de mostrar que a nutrigenética pode ser de grande valia para a compreensão da patogênese da doença.

Palavras-chave: Hidradenite Supurativa, Nutrição, Consumo Alimentar, Nutrigenética

RESUMO INGLÊS

Hidradenitis Suppurativa (HS) is a skin chronic inflammatory disease, with a prevalence of 1% in Europe and 0.4% in Brazil. Painful skin lesions of patients with HS do not yet have fully clarified pathogenesis, leading to late clinical diagnosis. The severity of the disease is related with obesity, suggesting that insulin resistance, as well as the consumption of pro-inflammatory and insulintropic foods could generate a pro-inflammatory condition that contributes to the establishment and severity of HS. Thus, the aim of this study was to describe the nutritional and dietary profile, relating nutritional diagnosis and eating habits with the severity of HS. In addition, it was possible to perform a nutrigenetic analysis of one familiar case of HS. The study was carried out at the dermatology clinic of the Hospital das Clínicas. Anthropometric data, food history and analysis on the association of food with HS were analysed and collected through the Food Frequency Questionnaire of 66 individuals. Nutrigenetic analysis was performed on 3 exomes of individuals from the same family. The severity of the disease was clinically determined by the Scores of Hurley and IHS4. Of the 66 patients, 42 were included for nutritional analyses. Most of the individuals were female, with a mean age of 37 years. 59,5% of individuals with HS were diagnosed with obesity, but the diagnosis of obesity was not associated with the severity of the disease. However, the inclusion of sex and severity in BMI, it was found that BMI and waist circumference measurement in women are related to a greater severity of the disease. In this study, the dietary profile of patients with HS for the first time in Brazil can be established, showing a high consumption of foods rich in simple carbohydrates. A high BMI and WC give a greater severity to these patients. Through the nutrigenetic analysis of the case of family HS, it was possible to describe two variants (vi13.30713841, ALOX5AP gene and rs200162101, TRPV1 gene) involved in the different familiar phenotypes. Our study shows that the individualization of nutritional follow-up could help in reducing the severity of the disease, and consequently a better quality of life of these patients. New studies in nutrigenetics field can be of great tool for the follow-up of patients.

Key-words: Hidradenitis Suppurativa, Nutrition, Food Intake, Nutrigenetics

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados nutricionais dos pacientes diagnóstico com hidradenite supurativa no Recife, 2019-2020.	22
Tabela 2: Diagnóstico nutricional da obesidade e a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes do Recife, 2019-2020.	23
Tabela 3: Peso médio (Kg) de acordo com a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes do Recife, 2019-2020.	23
Tabela 4: Média da circunferência da cintura (CC) em centímetros agrupadas pelo sexo e a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes do Recife, 2019-2020.	24
Tabela 5: Preferências dos gostos dos pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa de acordo como sexo e gravidade da doença de pacientes do Recife, 2019-2020.	26
Tabela 6: Frequência de consumo alimentar de pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa no Recife, 2019-2020.	27
Tabela 7: Consumo alimentar e a gravidade da hidradenite supurativa em pacientes do Recife, 2019-2020.	27
Tabela 8: Caracterização nutricional da família estuda com Hidradenite supurativa hereditária do Recife, 2019.	38
Tabela 9: Genes relacionados à Nutrigenética e Nutrigenômica e suas respectivas variantes de impacto funcional na família diagnóstica com hidradenite supurativa no Recife, 2019.	40

Lista de Figuras

Figura 1: Patogênese da hidradenite supurativa.....	13
Figura 2: Regiões de acometimento das lesões supurativas da hidradenite supurativa.	14
Figura 3: Heredograma do caso de Hidradenite Supurativa Familiar atendida no Recife, 2019	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 Epidemiologia e co-morbidades da HS	12
2.2 Patogênese e diagnóstico da HS	12
2.3 Alterações do metabolismo e desenvolvimento da HS	15
2.4 Avaliação do Consumo Alimentar	16
3 OBJETIVOS	17
3.1 Geral	17
3.2 Específico	17
4 MATERIAL E MÉTODOS	18
4.1 Amostragem	18
4.2 Extração de DNA e Análise do Exoma	20
4.3 Análise da literatura publicada sobre a nutrigenética e nutrigenômica pelo DaVinci	21
4.4 Análise Estatística	21
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1 Caracterização antropométrica nutricional dos pacientes diagnosticados com HS	22
5.2 Preferências alimentares dos pacientes diagnosticados com HS	26
5.3 Nutrigenética aplicada ao estudo da HS	31
5.3.1 Obesidade, nutrigenética e nutrigenômica	33
5.3.2 Insulina, nutrigenética e nutrigenômica	34
5.3.3 Genes e variantes envolvidos na nutrigenética e nutrigenômica	36
5.4 Avaliação nutrigenética de uma família com Hidradenite Familiar no Recife. 37	
6 CONCLUSÃO	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A - CONTEXTO DA OBESIDADE NA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA	49
APÊNDICE B - CONTEXTUALIZAÇÃO DA INSULINA NOS ARTIGOS	53

1 INTRODUÇÃO

O processo de alimentação humana é complexo. Vários fatores estão envolvidos para se estabelecer um hábito do consumo alimentar ao longo dos anos. Com a chegada da industrialização, a humanidade passou a ter acesso a alimentos bastante processados, ricos em carboidratos e gorduras saturadas e hidrogenadas. A ciência logo permitiu associar o consumo desses alimentos com o aumento a incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como a obesidade e a diabetes do tipo 2, iniciando assim uma nova fronteira do conhecimento para avaliar como a alimentação pode promover, manter e restaurar a saúde, área de estudo atualmente chamada de Nutrição.

As doenças classificadas como multifatoriais tem o padrão de consumo alimentar como fator decisivo para o seu desenvolvimento. É de conhecimento científico geral que alimentos podem trazer malefícios e aumentar a susceptibilidade a determinadas doenças, aumentando sua gravidade e morbidade. A exemplo disso são os alimentos capazes de elevar o grau inflamatório do indivíduo, atuando assim na patogênese de diversas doenças. Hoje, já é possível associar a alimentação humana com fatores moleculares, que juntos permitem esclarecer o desenvolvimento de doenças.

Dentre as doenças que a alimentação pode influenciar, está HS, uma doença auto inflamatória crônica e progressiva. Relatos contundentes sugerem que a obesidade é um fator preponderante para a manifestação da doença. A HS é desenvolvida pela inflamação dos folículos pilosos, que progride até a formação de fistulas e túneis dérmicos, impondo assim uma grande carga física e psicológica aos pacientes.

Considerando o exposto acima, esse estudo visa descrever o perfil nutricional e de consumo alimentar dos pacientes com HS atendidos no ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas do Recife da Universidade Federal de Pernambuco. Os resultados obtidos poderão ajudar a estabelecer alguns critérios nutricionais envolvidos com a gravidade da doença. Por fim, descrevendo a nutrigenética de um caso de HS familiar, foi possível identificar duas variantes nutrigenéticas envolvidas com as diferentes formas de gravidade na família.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia e co-morbidades da HS

A HS é uma doença inflamatória crônica envolvendo folículos pilosos que, geralmente, se manifesta após a puberdade, na segunda ou terceira década de vida, afetando principalmente o sexo feminino. A doença é caracterizada por lesões supurantes dolorosas, graves, extensas, localizadas nas regiões axilar, inguinal, anogenital ou inframamária (JEMEC, G. B. E., 2012; VAZQUEZ *et al.*, 2013). A HS tem uma prevalência de 1% na população geral e de 4% em mulheres na Europa (JEMEC, G. B.; HEIDENHEIM; NIELSEN, 1996; REVUZ *et al.*, 2008). As informações sobre a incidência de HS no Brasil são escassas, tendo apenas um trabalho publicado, o qual relata uma frequência de 0,41%, com base em entrevistas telefônicas (IANHEZ; SCHMITT; MIOT, 2018).

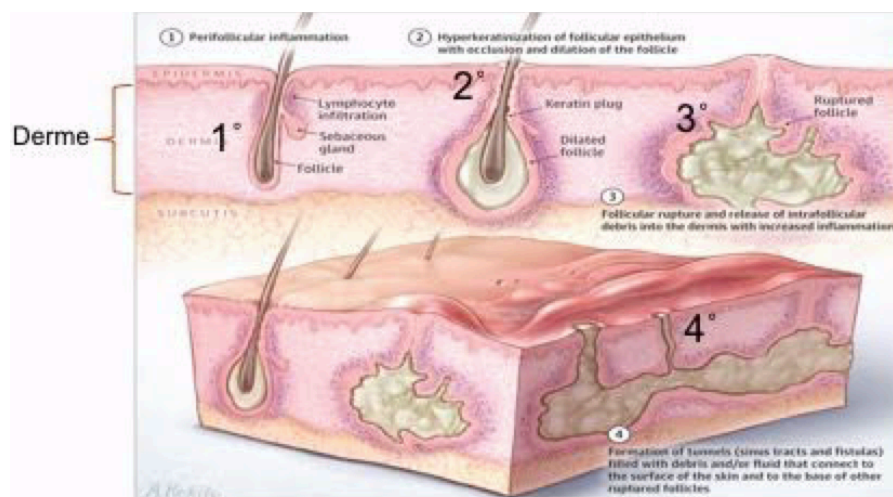
A HS impõe uma grande perda da qualidade de vida aos pacientes e causa custos significativos para os sistemas de saúde, uma vez que os pacientes podem apresentar surtos recidivos e ficarem inabilitados ao desenvolvimento de quaisquer atividades (DESAI; SHAH, 2017; MEHDIZADEH *et al.*, 2018). Os locais afetados típicos e as lesões incessantes são os únicos critérios atualmente disponíveis para definir o diagnóstico da HS. Isso atrasa o diagnóstico por cerca de 3 anos, em média, após o início da doença, com pacientes levando até 7 anos para ser diagnosticado (VAZQUEZ *et al.*, 2013). Além disso, falta um *score* de gravidade baseado em parâmetros mais objetivos, apesar dos esforços para substituir a escala de Hurley (ZOUBOULIS *et al.*, 2017). Pacientes com HS têm risco aumentado de desenvolvimento de comorbidades, incluindo doenças inflamatórias intestinais (SHALOM *et al.*, 2016) e outros distúrbios auto-inflamatórios crônicos, como Doença de Beçhet, pioderma gangrenoso e espondiloartrite (PORTER; KIMBALL, 2017), corroborando com a hipótese de mecanismos fisiopatológicos comuns. A inflamação crônica favorece o desenvolvimento de tumores epiteliais (CHAPMAN *et al.*, 2018).

2.2 Patogênese e diagnóstico da HS

Os mecanismos etiopatogênicos que desencadeiam a HS ainda não foram totalmente esclarecidos. As alterações patológicas iniciais da HS são observadas no infundíbulo terminal dos cabelos. Os infundíbulos estão comprometidos ou com uma oclusão por células epiteliais hiperproliferativas, podendo levar a hiperqueratose folicular seguida por ruptura do epitélio folicular e derrames de queratina, corneócitos, pêlos, produtos sebáceos e bactérias na derme (CHEN; PLEWIG, 2017). Bactérias e fibras de queratina livres podem ativar inflamassomas em queratinócitos e células apresentadoras de antígenos, potencializando a inflamação (WANG *et al.*, 2010).

A patogênese da HS é dividida em quatro etapas baseadas na progressão da doença (Figura 1). Os achados científicos do mecanismo de formação das lesões da HS indicam que, inicialmente, ocorre uma (1) inflamação perifolicular, que desencadeia uma (2) oclusão e dilatação folicular. Em seguida, é visualizada a ruptura (3) do folículo dilatado e o estabelecimento da inflamação crônica (4) com formação de trato sinusal e fístulas. Múltiplos podem ser os fatores envolvidos nessa patogênese, como predisposições genéticas, alterações na microbiota da pele, etc.

Figura 1: Patogênese da hidradenite supurativa



Fonte: Gemec 2017.

Durante o processo de oclusão do folículo ocorre hiperqueratinização apical folicular. Estudos ainda são contraditórios em relação à classificação da hiperqueratinização, podendo ser classificada como causa de um evento pró-inflamatório ou como consequência de um evento pós-inflamatório (AKIYAMA, 2018; AKIYAMA *et al.*, 2017; DE VITA; MCGONAGLE, 2018). Nesse sentido, atualmente, a HS é

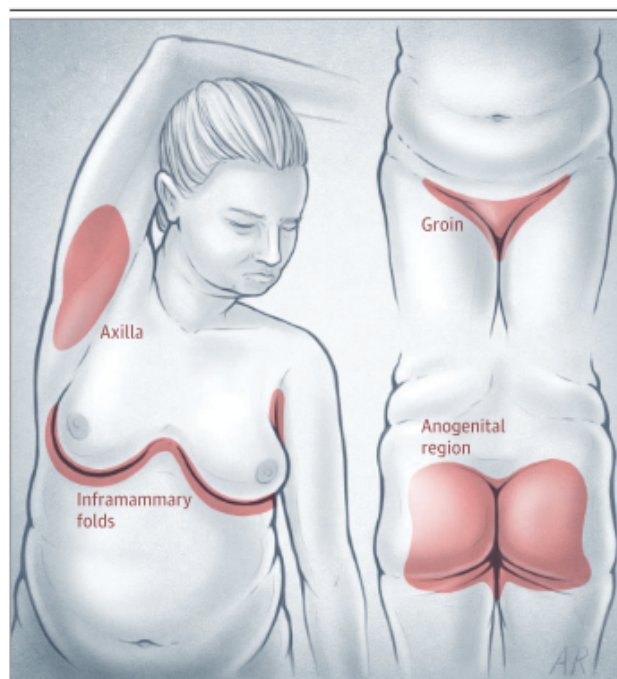
compreendida como uma hiperqueratinização oriunda de eventos autoinflamatórios (DEVITA; MCGONAGLE, 2018).

O TNF- α vem sendo considerado um dos principais agentes envolvidos na patogênese da HS, sendo encontrado níveis aumentados de várias citocinas pró-inflamatórias, principalmente o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina (IL) 1 β e IL-17 nos pacientes acometidos pela doença. (GARCOVICH *et al.*, 2019; MOZEIKA *et al.*, 2013).

Conforme previamente mencionado, o diagnóstico da HS é clínico e deve ser emitido por um dermatologista clínico capacitado. Exames complementares podem auxiliar no diagnóstico, como histologia e ultrassonografia da lesão, porém por não existe um consenso sobre esses exames, sendo dificilmente solicitados. O diagnóstico é realizado pela busca de lesões supurantes da pele nas regiões da axila, inframamárias, nádegas e virilha (

Figura 2). Essas lesões se caracterizam por serem dolorosas e podem ou não estar acompanhadas de fístulas, nódulos e cistos. As lesões são recorrentes e progressivas, podendo ser delimitadas áreas de atividade e remissão. Por esses motivos há grande dificuldade no diagnóstico, que pode levar anos até serem concluídos (GEMEC *et al.*, 2017).

Figura 2: Regiões de acometimento das lesões supurativas da hidradenite supurativa.



Fonte: Gemec 2017.

As lesões podem ser avaliadas em conjunto para se determinar a sua gravidade. Atualmente existem dois métodos classificatórios da gravidade da doença. O primeiro foi proposto em 1989, chamado de “estadiamento Hurley”. Com esse método é possível realizar uma classificação rápida da gravidade da doença ao categorizar os pacientes em três estágios: Hurley I (leve), definido por formação de abscesso, único ou múltiplo, sem formação de trato sinusal e de cicatrizes; Hurley II (moderada), definido por abscessos recorrentes com formação e cicatrização de trato sinusal, podendo ser lesões únicas ou múltiplas e amplamente separadas; e Hurley III (severa), definido por envolvimento difuso ou quase difuso, de múltiplos tratos sinusais, com cicatrizes e abscessos interconectados em toda a área.

O segundo método foi proposto em 2017 por Zouboulis e colaboradores, sendo chamado de Sistema Internacional de Pontuação de Gravidade da Hidradenite Supurativa (IHS4) (ZOUBOULIS *et al.*, 2017). Sua principal diferença do método de Hurley consiste em ser um *score* dinâmico da doença, levando em consideração o número de lesões na pele, o número de áreas da pele envolvida e o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Assim, o dermatologista pode classificar em 3 graus a gravidade: leve (< 3), moderada (4-10) e grave (>11).

2.3 Alterações do metabolismo e desenvolvimento da HS

Um estudo de caso com pacientes acometidos com HS, que realizaram cirurgia bariátrica, mostrou a diminuição da sua escala de gravidade e desaparecimento das lesões superficiais nesses pacientes, sugerindo que a obesidade exerce um papel importante no agravamento da doença (GARCOVICH *et al.*, 2019).

Apesar da aparente influência da obesidade no agravo da HS, ela não é condição essencial para o estabelecimento da doença. Pacientes não obesos também podem desenvolver a HS e apresentar uma progressão semelhante à dos pacientes obesos. Os pacientes com HS têm maior risco de resistência à insulina (RI) (CUGNO; BORGHI; MARZANO, 2017) e são mais propensos à síndrome metabólica (SCHRADER *et al.*, 2014). Isto indica que a iniciação e evolução da HS podem estar associadas a variantes em genes que controlam o metabolismo energético, diretamente ou através de sinergias com mutações que afetam outras vias biológicas (KROMANN *et al.*, 2014).

A RI tem papel importante no surgimento da HS e outras doenças inflamatórias crônicas na pele, como acantose nigricans, acne comum e psoríase, sugerindo que o consumo de alimentos ricos em carboidratos hiperglicêmicos podem contribuir

desencadeando e a patogênese dessas doenças (NAPOLITANO; MEGNA; MONFRECOLA, 2015).

2.4 Avaliação do Consumo Alimentar

O aumento na incidência de DCNT (Doenças Crônicas não Transmissíveis) e o reconhecimento da importância de uma alimentação saudável na prevenção dessas doenças corroboraram para uma maior atenção na avaliação do consumo alimentar da população. Esta avaliação tem como objetivo identificar a presença de erros alimentares e, conseqüentemente, adquirir subsídios para uma intervenção dietoterápica adequada. Os instrumentos de avaliação nutricional na prática clínica são divididos em dois grupos: 1) avaliação quantitativa da ingestão alimentar, composto pelo recordatório 24 horas e diário alimentar ou registro alimentar; e 2) avaliação do consumo de alimentos ou grupos alimentares, composto pelo questionário de frequência alimentar (QFA) e história alimentar (FISBERG; MARCHIONI; COLUCCI, 2009).

A análise dos hábitos alimentares possibilita uma orientação nutricional mais individualizada, respeitando a particularidade das pessoas, que estão relacionados com aspectos culturais, antropológicos, socioeconômicos e psicológicos. Cada método de instrumento avaliativo tem suas vantagens e desvantagens e devem ser considerados no momento de escolha para se avaliar o consumo alimentar (TORAL; SLATER, 2007).

Apesar de existir questionamentos sobre a acurácia do uso do QFA para determinação do padrão alimentar, ele ainda é amplamente utilizado em estudos epidemiológicos, pois considera-se como o método mais prático e informativo para a avaliação do consumo alimentar, principalmente em estudos que buscam associação dos hábitos alimentares com processos patológicos, geralmente relacionados com o surgimento das DCNT (FISBERG *et al.*, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever o perfil antropométrico nutricional em pacientes diagnosticados com HS na cidade de Recife.

3.2 Específico

- Estabelecer o perfil alimentar dos pacientes diagnosticados com HS na cidade de Recife;
- Analisar as principais temáticas da literatura publicadas sobre a nutrigenética e nutrigenômica da HS;
- Realizar uma análise descritiva antropométrica nutricional de uma família diagnosticada com HS familiar;
- Realizar uma análise descritiva nutrigenética de uma família diagnosticada com HS familiar.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostragem

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal, com pacientes diagnosticados com HS atendidos no serviço de ambulatório de dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), no período de abril de 2019 a março de 2020. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o número CAE: 03096118.1.0000.5208.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram incluídos pacientes de ambos os sexos e idade superior a 18 anos. Os critérios de inclusão foram pacientes com presença diagnóstico clínico da HS classificados de acordo com os critérios de Hurley e IHS4 (ZOUBOULIS *et al.*, 2017).

Os dados foram coletados através de entrevista, em ambiente reservado, com auxílio de um formulário padronizado com questões sobre estilo de vida, dados antropométricos (peso, altura e circunferência da cintura), características sócio-demográficas e consumo alimentar. Quando necessário foram resgatadas informações nos prontuários dos pacientes.

O peso em quilogramas (Kg), foi mensurado no momento da entrevista com o indivíduo em pé, ereto, descalço, com o mínimo possível de roupas e sem objetos nos bolsos ou nas mãos. A massa corporal estando igualmente distribuída entre os membros inferiores durante a permanência na balança (MINISTÉRIO DA SAÚDE; FIOCRUZ, 2013) de marca BALMAK®, com capacidade máxima de 200 kg e sensibilidade para variações de 100 gramas (g).

Para determinação da estatura corporal, em metros (m), o participante foi posicionado de pé, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo, com os pés unidos e descalços e no centro do equipamento. As superfícies do calcanhar, cintura pélvica, cintura escapular e região occipital em contato com o estadiômetro, de marca BALMAK®, acoplado à balança. Além disso, o indivíduo deverá manter-se em apneia inspiratória e com a cabeça livre de adereços e orientada em 90° (MINISTÉRIO DA SAÚDE; FIOCRUZ, 2013).

Para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) foi utilizada fórmula preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), onde o peso em Kg é dividido pela altura em m ao quadrado. A classificação nutricional pelo o IMC foi de acordo com OMS para adultos e com a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) para idosos

(ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. DIVISIÓN DE PROMOCIÓN Y PROTECCIÓN DE, 2001).

As medidas de CC e CQ foram obtidas a partir de aferição com fita métrica inextensível, medido no ponto intermédio entre a crista ilíaca e o bordo inferior da caixa torácica (última costela).

Para determinação da presença de atividade física foi utilizada como referência OMS, que recomenda frequência mínima de 30 minutos de duração cinco vezes por semana para intensidades moderadas e 20 min três vezes por semana para atividade intensa (HASKELL *et al.*, 2007).

Para avaliação do consumo alimentar foi utilizado adaptação do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) desenvolvido e validado por FURLAN-VIEBIG e PASTOR-VALERO, 2004. Composto por uma lista de 89 alimentos, com nove possíveis categorias de respostas sobre a frequência de consumo de cada alimento presente na lista que vão desde “nunca” até “mais de duas vezes/dia”.

A análise dos dados do QFA foi realizada com base na metodologia proposta por Fornes e colaboradores (2002), que o cômputo geral da frequência de consumo é convertido em *scores*, sendo atribuído um peso (S) à cada categoria de frequência através da seguinte equação: $S = (1/30) \times n$, sendo “n” o número de vezes no mês que o indivíduo consumiu determinado alimento. Após o cálculo do peso da frequência de consumo de cada item, os alimentos analisados foram inseridos em três grupos: o grupo I será composto por alimentos-fonte de fibras (leguminosas, frutas, legumes e hortaliças); o grupo II será composto pelos alimentos-fonte de carboidratos simples (bolo, biscoito, açúcar e refrigerantes); e no grupo III serão inseridos os alimentos-fonte de gorduras saturadas (carnes com gordura, frango com pele, vísceras, embutidos, laticínios, gorduras e frituras). O grupo I é considerado protetor para as DCV e para o ganho excessivo de peso, e os grupos II e III são compostos por alimentos considerados de risco ou preditores para o ganho excessivo de peso e para o desenvolvimento de DCV, respectivamente. Posteriormente, foi calculado o *score* de frequência do grupo através do somatório do peso de cada item (FURLAN-VIEBIG; PASTOR-VALERO, 2004; PINHO *et al.*, 2012)

4.2 Extração de DNA e Análise do Exoma

Durante o período do estudo um caso de HS familiar foi diagnosticado e incluído no estudo. Porém, uma análise molecular mais aprofundada foi proposta com o intuito de realizar o sequenciamento do exoma de indivíduos desta família. Sendo assim, uma equipe multidisciplinar foi estabelecida com esse enfoque.

A extração de DNA foi realizada pelo kit comercial da Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, Wisconsin, EUA. Catálogo N. A1120), seguindo as instruções fornecidas pelo próprio fabricante. O material biológico escolhido para a extração do DNA foi sangue periférico total, o qual foi coletado em tubos contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Após a extração, as amostras de DNA foram quantificadas utilizando o Nanodrop 2000 e, em seguida, armazenadas a -20°C até o momento do envio para a análise do Exoma.

O sequenciamento do exoma de três indivíduos da família foi realizado por sequenciamento de nova geração em colaboração com o serviço de genética do Departamento de Diagnóstico Complexo do Hospital Materno-infantil Burlo Garofolo, na Itália. As amostras foram enviadas por correios ao serviço que ficou responsável por realizar a leitura no Qubit e promover o sequenciamento pela empresa Macrogen, localizada na Coreia do Sul, Seoul, Geumcheon-gu, 10F, 254 Beotkkot-ro.

O sequenciamento foi realizado através da plataforma Illumina® HiSeq 2500, usando a da biblioteca com o kit *SureSelect Human all Exons V7*, na configuração *pair-ended*.

A análise dos dados brutos dos três indivíduos foi realizada pela equipe de bioinformática liderada pelo pesquisador Ronald Rodrigues. Essa equipe possui um sistema automatizado para análise de dados ômicos, chamado de InterOmics Pro, o qual foi utilizado neste projeto.

O módulo voltado para análises de exoma do InterOmics Pro é baseado no protocolo recomendado pelo Broad Institute (<https://software.broadinstitute.org/gatk/best-practices/>). O módulo parte do arquivo das reads em .fastq, onde foi convertido para .sam e alinhado com o genoma de referência pelo BWA. Em posterior, o alinhamento passou por um processo de recalibração das bases e controles de qualidade feito pelo GATK, que gerou um arquivo .vcf com os SNPs e INDELs mapeados; estas variações, por sua vez, foram anotadas usando o Annovar.

Nesse projeto, o foco dos dados obtidos com a análise do exoma foram informações relevantes para a nutrigenética, usando uma nova ferramenta chamada de DaVinci Literatura.

4.3 Análise da literatura publicada sobre a nutrigenética e nutrigenômica pelo DaVinci

O grupo de pesquisa no qual este projeto está inserido criou uma nova ferramenta chamada de DaVinci Literatura, capaz de auxiliar na análise da literatura e montagem de painéis moleculares sobre uma determinada temática. A ferramenta ainda está na fase teste, sendo usada pela primeira vez neste projeto. Ao inserir os termos de pesquisa desejados, o DaVinci é capaz de avaliar toda a literatura indexada no PubMed, realizando atomização dos resumos e categorização dos estudos. O DaVinci consegue encontrar genes, mutações e mostrar o contexto em que cada gene e variante é citado no texto. Neste trabalho, os termos de busca utilizados foram “*nutrigenomic or nutrigenetic*”.

4.4 Análise Estatística

Para análise estatística os dados foram lançados no programa Microsoft Office Excel e analisados no Projeto R pelo RStudio. As variáveis contínuas foram testadas quanto à normalidade da distribuição, pelo teste de Shapiro, as que apresentaram distribuição normal foram descritas na forma de média e desvio padrão, e as com distribuição não normal, em mediana e intervalo interquartilico.

Nos testes de inferência estatística, as proporções foram comparadas pelo teste do exato de Fisher. A análise das variáveis com distribuição normal foi realizada com Teste T e o não normal com o teste Wilcox. O *score* de consumo alimentar, por se tratar de uma variável ordinal, foi descrito na forma de mediana, sendo utilizado teste de Mann-Whitney para associação entre o consumo alimentar e gravidade da HS. Para a validação das associações investigadas foi adotado o nível de significância estatística de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização antropométrica nutricional dos pacientes diagnosticados com HS

Durante o estudo, um total de 66 indivíduos foram entrevistados. Desses, treze (13) foram excluídos por suas lesões não se caracterizarem clinicamente como HS. Outros cinco (5) foram excluídos do estudo por serem menores de idade e, portanto, possuírem parâmetros diferentes quanto ao diagnóstico nutricional. Seis (6) pacientes foram excluídos da análise global por possuírem parentesco em primeiro grau com algum dos pacientes previamente incluído no estudo. Assim, a análise epidemio-nutricional incluiu 42 pacientes diagnosticados com HS.

Dos 42 pacientes incluídos no estudo, 66,6% foram do sexo feminino ($n = 28$). A média da idade dos pacientes foi de 37,02 anos ($\pm 12,39$ anos). A média de peso foi de 85,49 Kg ($\pm 19,23$ Kg) sendo a altura mediana de 1,65 m (1ºqt:1,57 m – 3ºqt: 1,68 m). O IMC mediano foi de 31,15 Kg/m² (1ºqt:27,43 – 3ºqt: 35,03). A mediana da CC e de CQ foi de 100 cm (1ºqt: 90 cm – 3ºqt: 107,5 cm) e 108 cm (1ºqt:102 cm – 3ºqt: 117 cm), respectivamente (Tabela 1). A grande maioria dos pacientes ($n = 25$ - 59,52%) possui um diagnóstico de obesidade com elevados números de CC e CQ ($n = 33$ – 78,57%; $n = 21$ – 50%). De acordo com a classificação clínica da gravidade da doença, observou-se que 42,86%, 42,86% e 14,29% tinha diagnóstico de Hurley 3, 2 e 1, respectivamente. Já em relação ao IHS4 59,52%, 26,19% e 14,29% foram diagnosticados com grau 3, 2, e 1.

Tabela 1: Dados nutricionais dos pacientes diagnosticados com HS no Recife, 2019-2020.

Variável	Valor	Desvio padrão/ Quartil
Idade (anos)	37,02	12,39
Idade de diagnóstico (anos)	25,8	12,16
Peso (Kg)	85,49	19,23
Altura (m)	1,65	1,57 - 1,68
IMC (Kg/m ²)	31,15	27,43 - 35,03
CC (cm)	100	90 - 107,5
CQ (cm)	108	102 - 117

Fonte: Elaborado pela Autora

As variáveis nutricionais foram analisadas levando-se em conta o sexo e a classificação de gravidade clínica da doença pelo Hurley e IHS4. Nenhuma diferença significativa foi encontrada em relação ao diagnóstico nutricional da obesidade e a gravidade da doença de acordo com o Hurley e IHS4 (Tabela 2. $p > 0,05$; Teste exato de Fisher), mesmo sendo analisado pela distribuição do sexo (dado não mostrado). Porém, foi observado que pacientes do sexo feminino diagnosticadas com IHS4 grau 3 (mediana = 35,4 Kg/m²) em relação ao grau 1 (mediana = 28,27 Kg/m²) possuem uma mediana maior IMC, de 6,7 Kg/ m² ($p = 0,03$, wilcox.test).

Tabela 2: Diagnóstico nutricional da obesidade e a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes do Recife, 2019-2020.

Diagnóstico nutricional	Hurley 1 n (%)	Hurley 2 n (%)	Hurley 3 n (%)	IHS4 1 n (%)	IHS4 2 n (%)	IHS4 3 n (%)
Eutrófico	2 (0,05)	1 (0,02)	1 (0,02)	2 (0,05)	0 (0)	2 (0,05)
Sobrepeso	2 (0,05)	6 (0,14)	5 (0,12)	1 (0,02)	4 (0,1)	8 (0,19)
Obesidade	2 (0,05)	11 (0,26)	12 (0,29)	3 (0,07)	7 (0,17)	15 (0,36)

Fonte: Elaborado pela Autora

Porém, como pode ser visualizado na Tabela 3, um maior peso está relacionado a gravidade da doença (em ambas as classificações). Pacientes com peso médio maior estão em risco de maior gravidade da doença, em média 20 Kg. Ao analisar o peso de acordo com o sexo, foi visto que as mulheres com maior peso estão em maior risco para a gravidade da doença determinada pelo IHS4. Mulheres com score de 2 e 3 no IHS4 possuem média de peso de 83 e 85 Kg, em média 13 e 15 Kg a mais que as pacientes IHS4 1.

Tabela 3: Peso médio (Kg) de acordo com a gravidade da hidradenite supurativa de pacientes do Recife, 2019-2020.

Gravidade da doença (1 x 2)	Valor de p ^a	Peso Médio 1	Peso Médio 2	Peso 1 - Peso 2
Hurley 1 x Hurley 2	0,12	72,08	84,05	11,97
Hurley 1 x Hurley 3	0,04*	72,08	91,41	19,33
Hurley 2 x Hurley 3	0,26	84,05	91,41	7,36

ISH4 1 x ISH4 2	0,01*	69,88	91,17	21,29
ISH4 1 x ISH4 3	0,01*	69,88	86,74	17
ISH4 2 x ISH4 3	0,56	91,17	86,74	-4
ISH4 1 x ISH4 2 + 3	0,004*	69,88	88,09	18

Legenda: a. Valor de p obtido pelo t.test.

Fonte: Elaborado pela Autora

Outros fatores utilizados no diagnóstico nutricional são as CC e CQ. Ao analisar ambos fatores (Tabela 4), pode ser observar que uma maior CC e CQ nas mulheres podem aumentar o risco para a progressão da doença. Pacientes do sexo feminino diagnosticadas com IHS4 grau 2, possuem em média 10 cm na CC em relação as pacientes com IHS4 grau 1 ($p = 0,01$; Teste T). Quando comparado a média das pacientes com IHS4 grau 1 e IHS4 grau 2 + 3 (juntos), observou-se uma diferença de aproximadamente 20 cm ($p = 0,01$; Teste T).

Tabela 4: Média de CC em centímetros agrupadas pelo sexo e a gravidade da HS de pacientes do Recife, 2019-2020.

Gravidade da doença (1 x 2)	p ^a	Mulher		p ^a	Homem	
		CC médio 1	CC Médio 2		CC médio 1	CC Médio 2
Hurley 1 vs Hurley 2	0,1	89,75	104	0,1	NA	102
Hurley 1 vs Hurley 3	0,3	89,75	103,5	0,3	NA	99
Hurley 2 vs Hurley 3	0,77	104	103,5	0,9	102	99
Hurley 1 vs Hurley 2 + 3	0,09	89,75	104	0,09	NA	101
ISH4 1 vs ISH4 2	0,01*	87	97	NA	NA	110,25
ISH4 1 vs ISH4 3	0,06	87	106	NA	NA	98
ISH4 2 vs ISH4 3	0,81	97	106	0,18	110,25	98
ISH4 1 vs ISH4 2 + 3	0,01*	87	106	NA	NA	98

Legenda: a. Valor de p obtido pelo t.test.

Fonte: Elaborado pela Autora

O diagnóstico nutricional da obesidade é complexo e leva em conta principalmente o IMC, porém, outros parâmetros mais atuais, e até mais precisos, auxiliam no diagnóstico da obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE; FIOCRUZ, 2013).

O IMC sozinho nem sempre reflete o quadro real de sobrepeso ou obesidade de um indivíduo, pois não avalia o tipo de massa (tecido muscular ou adiposo). Em nossos achados, a categorização do diagnóstico baseado no IMC não foi correlacionada com a gravidade da doença, mesmo ao ser classificado de acordo com o sexo e as medianas do IMC serem significativamente elevadas nos pacientes com IHS4 grau 3. A CC é uma ferramenta utilizada no acompanhamento de pacientes em sobrepeso e obesidade permitindo um refinamento no diagnóstico. Valores da circunferência elevados foram relacionados a maior gravidade da HS, podendo ser facilmente aplicado para o acompanhamento de pacientes com HS.

5.2 Preferências alimentares dos pacientes diagnosticados com HS

O sabor salgado e doce foram os mais relatados pelos pacientes como sendo os preferidos (85,7% e 73,8%, respectivamente) seguido do saber picante (35,7%) (Tabela 5). Apesar dessas preferências nesses sabores, nenhuma associação significativa encontrada com a gravidade da doença ou com o sexo ($p < 0,05$).

Tabela 5: Preferências dos gostos dos pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa de acordo como sexo e gravidade da doença de pacientes do Recife, 2019-2020.

	Todos	Mulher	Homem	hurley1	hurley2	hurley3	ihs4 1	ihs4 2	ihs4 3
doce (alto)	31	21	10	4	14	13	4	9	18
doce (moderado)	9	6	3	1	4	4	1	2	6
doce (pouco)	2	1	1	1	0	1	1	0	1
salgado (alto)	36	25	11	5	17	14	5	9	22
salgado (moderado)	4	2	2	1	0	3	1	0	3
salgado (pouco)	2	1	1	0	1	1	0	2	0
amargo (alto)	5	4	1	1	2	2	1	0	4
amargo (moderado)	8	3	5	1	3	4	0	3	5
amargo (pouco)	29	21	8	4	13	12	5	8	16
azedo (alto)	6	4	2	1	1	4	1	0	5
azedo (moderado)	11	8	3	2	6	3	1	4	6
azedo (pouco)	25	16	9	3	11	11	4	7	14
acido (alto)	7	5	2	0	4	3	0	0	7
acido (moderado)	7	5	2	2	2	3	1	2	4
acido (pouco)	28	18	10	4	12	12	5	9	14
picante (alto)	15	10	5	3	8	4	2	5	8
picante (moderado)	2	2	0	0	1	1	0	0	2
picante (pouco)	25	16	9	3	9	13	4	6	15

Fonte: Elaborado pela Autora

A preferências dos sabores doce, salgado e picante foram avaliadas quando à mediana do CC, CC/CQ e IMC, porém nenhuma diferença significativa foi encontrada, aparte do CC e o sabor picante ($p = 0,02$; Teste T).

Ao analisar a frequência alimentar dos pacientes com HS, percebe-se um alto consumo de alimentos ricos em carboidratos simples, como açúcares, biscoitos, balas e doces (Tabela 6). Em segundo lugar, estavam alimentos classificados como ricos em gordura saturada, principalmente o leite integral.

Tabela 6: Frequência de consumo alimentar de pacientes diagnosticados com hidradenite supurativa no Recife, 2019-2020.

Consumo alimentar	Média	DP
<i>Grupo I</i>	0,20	0,11
<i>Grupo II</i>	0,36	0,21
<i>Grupo III</i>	0,27	0,15

Legenda: Grupo I (alimentos fontes de fibras), Grupo II (carboidratos simples) e Grupo III (gordura saturada).

Fonte: Elaborado pela Autora

Esse perfil de consumo alimentar é largamente encontrado em pessoas com sobrepeso e obesidade, indicando uma alta predisposição a doenças relacionadas com síndromes metabólicas, como hipertensão e diabetes tipo 2. Esses resultados, reportados na Tabela 6, corroboram com o alto número de indivíduos obesos incluídos neste estudo.

Em adição, o consumo de alimentos ricos em carboidratos simples e gorduras saturadas está envolvido com a resistência insulínica (RI) (CUGNO; BORGHI; MARZANO, 2017). Porém, neste estudo não foi abordada a resistência à insulina, nem a presença de síndromes metabólicas. Sendo assim, novos estudos podem ser realizados para ampliar essa associação.

Uma outra pergunta avaliada por esse estudo foi se o consumo alimentar está associado com a gravidade da doença (Tabela 7). Nessa análise, foi comparado o IHS4 leve com o grave e o *score* médio de consumo dos distintos alimentos e grupos de alimentos. Foi observado que pacientes que consomem mais verduras e creme de leite possuem uma maior gravidade da doença ($p < 0,001$, Teste de Kolmogorov-Smirnov). Nenhum dos três grupos alimentares foi associado com a gravidade da doença.

Tabela 7: Consumo alimentar e a gravidade da hidradenite supurativa em pacientes do Recife, 2019-2020.

IHS 4			
	Leve (n=6)	Grave (n=36)	p ^a
Grupo 1			
Feijões	0,32 ± 0,25	0,47 ± 0,24	0,184
Frutas	0,11 ± 0,11	0,18 ± 0,12	0,189
Verduras	0,05 ± 0,05	0,29 ± 0,24	< 0,001
Total	0,11 ± 0,08	0,22 ± 0,12	0,056
Grupo 2			
Açúcar	1,33 ± 1,03	1,38 ± 0,87	0,910
Bala e doces	0,36 ± 0,80	0,47 ± 0,73	0,756
Mel	0,07 ± 0,16	0,08 ± 0,24	0,871
Biscoito	1,14 ± 0,95	0,83 ± 0,80	0,404
Bolo	0,06 ± 0,06	0,30 ± 0,49	0,234
Creme de avelã	0,00 ± 0,00	0,01 ± 0,02	0,383
Chocolate ao leite	0,08 ± 0,16	0,13 ± 0,25	0,609
Refrigerante	0,38 ± 0,78	0,46 ± 0,73	0,797
Total	0,34 ± 0,20	0,38 ± 0,22	0,800
Grupo 3			
Leite integral	0,45 ± 0,29	0,65 ± 0,82	0,576
Creme de leite	0,01 ± 0,01	0,09 ± 0,12	0,001
Queijos amarelo	0,26 ± 0,39	0,21 ± 0,34	0,745
Carne bovina frita	0,47 ± 0,45	0,47 ± 0,51	0,996
Galinha com pele	0,37 ± 0,37	0,26 ± 0,26	0,392
Fígado	0,14 ± 0,20	0,11 ± 0,14	0,673
Vísceras	0,00 ± 0,01	0,07 ± 0,18	0,407
Mortadela	0,15 ± 0,20	0,23 ± 0,29	0,562
Bacon	0,07 ± 0,16	0,05 ± 0,18	0,800
Linguiça	0,10 ± 0,15	0,21 ± 0,29	0,367
Batata frita	0,01 ± 0,01	0,09 ± 0,19	0,323

IHS 4			
	Leve (n=6)	Grave (n=36)	p ^a
Salgadinho	0,10 ± 0,15	0,17 ± 0,37	0,660
Coxinha	0,15 ± 0,19	0,19 ± 0,25	0,714
Pizza e hamburguer	0,14 ± 0,14	0,11 ± 0,15	0,638
Total	0,22 ± 0,09	0,28 ± 0,16	0,191

Legenda: a) Teste de Kolmogorov-Smirnov.

Grupo I (alimentos fontes de fibras), Grupo II (carboidratos simples) e Grupo III (gordura saturada).

Fonte: Elaborado pela Autora

Alimentos ricos em fibras, como verduras, são conhecidos por diminuir o índice glicêmico, atuar na regulação intestinal e manter a diversidade da microbiota intestinal. O consumo desses alimentos está associado a um menor risco no desenvolvimento de doença coronariana, hipertensão, obesidade, diabetes e câncer de cólon (BERNAUD; RODRIGUES, 2013). As recomendações atuais de ingestão de fibra alimentar na dieta variam de acordo com a idade, o sexo e o consumo energético, sendo a recomendação adequada em torno de 14 g de fibra para cada 1.000 kcal ingeridas (INSTITUTE OF MEDICINE, 2005), e consumos maiores que esse podem aumentar ainda mais o benefício para a saúde (BERNAUD; RODRIGUES, 2013). Não foram encontrados estudos relacionando o consumo de verduras com efeitos deletérios à saúde. Uma possível explicação para os resultados que encontramos é a mudança alimentar recente dos pacientes que estão com alta gravidade da doença, sem refletir o hábito alimentar pregresso e de longo prazo.

O consumo de creme de leite foi baixo na população do estudo, porém foi mais alto nos pacientes mais graves. Creme de leite é rico em gorduras totais e saturadas e colesterol, que estão associados a IR, estresse oxidativos e aumento da inflamação corpórea. Dessa forma, o consumo deste alimento pode estar envolvido no aumento da gravidade de pacientes com HS.

Análise Multivariada

Foi realizada uma análise multivariada por meio de regressão ordinal para avaliar se alguma das características dos pacientes estariam relacionadas com uma maior severidade da HS de acordo com os scores IHS4 e Hurley. A princípio, todas as variáveis dos pacientes foram incluídas no modelo. Em seguida, foram retiradas variáveis até se obter modelos com o menor AIC possível, pois incluir todas as variáveis impossibilitou a convergência do modelo. Dessa forma, as variáveis incluídas nos modelos finais foram: sexo, idade de início dos sintomas, diagnóstico nutricional, atividade física e função intestinal. Com isso, acredito que as principais variáveis da dimensão nutricional dos pacientes foram incluídas. No entanto, os modelos não atingiram significância estatística, com exceção do sexo masculino, que esteve associado com maior risco de desenvolver formas graves de HS de acordo com o score Hurley.

5.3 Nutrigenética aplicada ao estudo da HS

Através da ferramenta DaVinci foi possível encontrar 2.439 artigos publicados e indexados no PubMed relacionados ao termo “*nutrigenetic OR nutrigenomic*”. Desses, 2.231 possuem resumos em texto e foram incluídos nas análises realizadas pelo DaVinci – 208 não possuem resumo em texto, tendo sido assim excluídos.

Através da análise de atomização das palavras encontradas nessa literatura pode-se observar no Quadro 1 as palavras mais frequentes citadas nos resumos dos artigos. A palavra expressão (tradução direta do inglês de *expression*), dieta (tradução direta do inglês de *diet or dietary*), genes, níveis (tradução direta do inglês de *levels*) e efeitos (tradução direta do inglês de *effects*) foram as 5 palavras mais citadas. Em adição, vale ressaltar as palavras “insulina”, “obesidade”, “gordura”, “ácido graxo” e “consumo”, altamente citadas na literatura de nutrigenética e nutrigenômica.

Quadro 1: 50 palavras mais citadas nos artigos publicados sobre nutrigenética e nutrigenômica até 2020

posição	Palavra	posição	Palavra	posição	Palavra
1	expression	18	increased	35	cells
2	diet	19	factors	36	diseases
3	dietary	20	acid	37	protein
4	genes	21	nutritional	38	significant
5	gene	22	fatty	39	compared
6	genetic	23	Metabolism	40	body
7	levels	24	group	41	role
8	effects	25	changes	42	different
9	health	26	human	43	blood
10	associated	27	food	44	significantly
11	risk	28	response	45	higher
12	nutrition	29	Fat	46	development
13	metabolic	30	analysis	47	subjects
14	studies	31	effect	48	potential
15	disease	32	plasma	49	control
16	Intake	33	research	50	activity
17	Obesity	34	Insulin		

Em seguida, foi avaliado o contexto em que as palavras mais citadas e aquelas definidas como importantes foram citadas, com o intuito de determinar a contextualização e sentido. As palavras mais citadas analisadas foram “*expression.*”, “*levels*”, “*diet*”, “*effect*”, “*obesity*” e “*insulin*”.

A palavra “expression” foi citada 1.713 vezes em 751 artigos (33%; 751/2231). A análise da contextualização dessa palavra revela o foco em estudos que tratam da nutrigenômica ao visarem correlacionar o papel dos alimentos na modulação do genoma através da expressão de genes. Como pode ser observado no primeiro e segundo estudos publicados (PMID: 11593147), em novembro de 2001 e dezembro de 2003, respectivamente, ao citarem a palavra “expressão” demonstram sua perspectiva nutrigenômica: “*Foods can interact with these genes and modulate their expression.*”. Em português: “Alimentos podem interagir com estes genes e modular sua expressão” (tradução literal da autora). Ademais, “*One could focus on the effects of nutrients or food bioactives on the regulation of gene expression (ie, nutrigenomics) or on the impact of variations in gene structure on one's response to nutrients or food bioactives (ie, nutrigenetics).*”. Em português: “O foco pode ser no efeito dos nutrientes e comidas bioativas na regulação da expressão gênica (ie nutrigenômica) ou focar nos efeitos do impacto de variações genéticas na resposta aos nutrientes ou comidas bioativas (ie nutrigenética)” (tradução literal da autora). Outro exemplo, vem do estudo experimental publicado em setembro de 2020, demonstrando o papel de extratos derivados da uva na modulação gênica para efeito vasoprotetivo e antioxidante: “*grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) induced the upregulation of Sirt-1 gene expression and downregulated the vasoconstrictor ET-1, suggesting the vasoprotective effect of GSPE and increased the antioxidant GSH activity.*” PMID: 32945822)

As palavras “diet” e “dietary” foram citadas 1.613 e 1.581 vezes em 1.207 e 769 artigos, respectivamente. As análises também revelaram o enfoque nutrigenômico na perspectiva de adequação da dieta alimentar na promoção da saúde e, principalmente, na prevenção ou combate a doenças crônicas não transmissíveis. Outros estudos também demonstram o papel da genética na biodisponibilidade do colesterol, como no estudo publicado em setembro de 2020: “*We here report a combination of SNPs associated with a significant part of the variability in dietary cholesterol bioavailability.*” (PMID: 32996248)

A palavra “levels” foi utilizada principalmente para explicar os níveis de expressão de determinado gene ou níveis de algum nutriente ou elemento, como o colesterol. De forma similar, a palavra “effect” teve seu uso para descrever o efeito de determinado alimento/nutriente no organismo, tanto de maneira fisiológica quanto quando associado a doenças.

5.3.1 Obesidade, nutrigenética e nutrigenômica

A palavra “*obesity*” foi citada 839 vez ao longo de 305 artigos. Selecionando os artigos dos últimos três anos, restaram 85, que foram escolhidos para uma análise mais detalhada do contexto da obesidade, da nutrigenética e da nutrigenômica. Desses 85 estudos, 69 foram lidos e excluídos da análise do contexto da obesidade, nutrigenética e nutrigenômica, ficando 16 estudos relacionados (Apêndice A).

Os estudos da obesidade possuem um foco mais nutrigenético do que nutrigenômico. Yamakawa-Kobayashi *et al.*, (2017) relataram o efeito combinado de duas variantes nos genes CNPD1 e CNPD2 e o consumo de carboidratos e carotenoides com o risco de obesidade. Ambos genes possuem um efeito protetor contra o estresse oxidativo em células e tecidos, assim regulam negativamente a ativação inflamatória. Tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação são correlacionados com a obesidade. O gene LEPR também foi associado com a proteção ao estresse oxidativo. O variante rs8179183 (genotipo GG) foi associado com valores ideais de perfil lipídico, glicêmico e adiponectina, marcadores de estresse oxidativo e distribuição de gordura corpórea em pessoas obesas, porém metabolicamente saudáveis (JANG *et al.*, 2020).

Recentemente, o gene FTO (*Fat Mass and Obesity-Associated Protein*) foi o gene mais estudado e relacionado com a obesidade e a nutrigenética. Três estudos, em populações diferentes, associam positivamente variantes genéticas com a obesidade (KIM *et al.*, 2019; LÓPEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2020; SURENDRAN *et al.*, 2019), diferentemente dos resultados encontrados no estudo de Nasreddine *et al.*, (2019), muito embora foram estudadas outras variantes (rs1558902 e rs9939609). FTO é um dos principais genes envolvidos no IMC. Esse gene codifica uma demetilase que catalisa a demetilação da 3-metilimina do DNA, regulando assim a expressão gênica de diversas vias metabólicas (MEHRDAD *et al.*, 2020).

Além da variante no gene FTO, o estudo de López-Rodríguez *et al.*, (2020) encontrou outra variante (rs17782313) no gene MC4r associado com a obesidade. Esse gene atua como receptor melanocortino, estando envolvido na pigmentação da pele e inflamação. Em adição, defeitos nesse gene estão associados com obesidade hereditária autossômica dominante (<https://omim.org/entry/618406>).

Na área da nutrigenômica a obesidade foi relacionada com miRNA presente no leite materno. Um estudo com 13 miRNA presentes no leite materno de mães eutróficas e obesas foi realizado por (ZAMANILLO *et al.*, 2019). Os níveis de expressão da maioria

desses miRNAs foi diminuindo ao longo tempo nas mães eutróficas, o que não aconteceu nas obesas. Esses miRNAs presentes no leite materno são uma ferramenta de comunicação entre a mãe e o bebê, principalmente no intestino e sistema nervoso em formação, atuando principalmente como alvos da leptina, adiponectina e adipogênese.

Um outro estudo relatou que o exercício materno aumentou a desmetilação do promotor do *Prdm16*, prevenindo a obesidade em camundongos (MEHRDAD *et al.*, 2020). Pinhel *et al.*, (2020), por sua vez, encontrou mudança na expressão do gene *PIK3R1* após a cirurgia gástrica de *by-pass*. Já um outro estudo não encontrou mudanças no padrão de metilação de genes relacionados a obesidade após a cirurgia de gástrica de *by-pass* (NICOLETTI *et al.*, 2019).

5.3.2 Insulina, nutrigenética e nutrigenômica

A palavra insulina foi citada 644 vezes em 303 artigos diferentes. Desses, 75 foram publicados nos últimos três anos (entre 2018 e 2020) e foram selecionados para uma análise mais detalhada. 53 artigos foram excluídos pois o contexto da palavra “insulina” não estava diretamente relacionado à nutrigenética ou nutrigenômica. Assim, 22 artigos foram selecionados. Nesse ponto, vale ressaltar a praticidade da ferramenta DaVinci no auxílio às análises da literatura, permitindo restringir a análise em 22 artigos (Apêndice B).

Esses 22 artigos estavam distribuídos em revisões de estudos em camundongos e humanos e *in vitro* em linhagens celulares. Na análise aprofundada, 13 artigos foram excluídos por não contextualizarem a insulina com a nutrigenética/nutrigenômica. O primeiro estudo em humanos encontrado se refere a uma variante capaz de alterar a resistência a insulina. O variante rs10767664, localizada no gene *BDNF* (*brain-derived neurotrophic factor*), modifica a resistência à insulina e os níveis de insulina após a perda de peso com dieta hipocalórica rica em MUFA (*Monounsaturated fatty acids*) (DE LUIS *et al.*, 2017). Esse gene foi previamente relacionado com a obesidade e índice de massa corpórea (ALHARBI *et al.*, 2014; SHUGART *et al.*, 2009). A hipótese é que mutações nesse gene possam alterar sua expressão na região hipotalâmica e, portanto, influenciar mudanças metabólicas e perda de peso após mudanças na dieta alimentar (DE LUIS *et al.*, 2017).

Outro gene citado relacionado à insulina é o *NLRP3* (*Nod-like receptor pyrin domain containing-3*), que participa da via do inflamassoma. O *NLRP3* é um receptor de padrões moleculares associado ao patógeno e ao dano capaz de ativar uma resposta inflamatória

e produção de IL1b. O inflamassoma pode ser ativado por ácidos graxos saturados (SFA, saturated fatty acids). Duas variantes do NLRP3 são associadas com potencial interação com SFA. Os alelos rs12143966 e rs4925663 aumentam o nível de insulina com o consumo de SFA. A cada 1% de ingestão de SFA até 0.0063 IU mL⁻¹ de acréscimo de insulina por cópia de cada alelo pode ser observado (MURPHY *et al.*, 2019). Ainda relacionado a processos pró-inflamatórios, um estudo *in vitro* revelou que a interleucina 17 (IL-17F) é capaz de modular a secreção de insulina em células da linhagem BRIN-BD11 (CURRAN *et al.*, 2018). BRIN-BD11 é uma linhagem celular híbrida derivada de células beta do pâncreas. Nessas células, foi observado que a suplementação de IL17F e glicose aumenta significativamente a produção de insulina, podendo influenciar no processo de resistência à insulina e no desenvolvimento de Diabetes do tipo 2. Interessantemente, níveis acentuados não foram correlacionados com a secreção de insulina. A IL17F é produzida principalmente por linfócitos T ativados que de forma autócrina e parácrina aumenta a produção de outras citocinas pro-inflamatórias, como a IL6 (CHOI *et al.*, 2019), que também vem sendo associada com complicações da diabetes tipo 2 (CUI *et al.*, 2020). Assim, pode-se imaginar que tanto a inflamação crônica, quanto a fase aguda, podem estar relacionadas a produção de IL17F em níveis basais e predispor a diabetes tipo 2. Ainda em ensaios celulares *in vitro*, experimentos com hepatócitos de diabéticos mostrou que a redução da expressão protéica do TNF α foi relacionada com diminuição da resistência insulínica dependente de lipídios (PINHEL *et al.*, 2020).

O último estudo nutrigenético em humanos conseguiu demonstrar que alelos localizados em regiões intergênicas do braço curto do cromossomo 9 (9p21). Os polimorfismos rs4977574, rs10757278, rs2383206, rs1333049 e rs10757274 foram associados com uma média maior de insulina entre mulheres, porém não em homens (MAHDAVI; JENKINS; EL-SOHEMY, 2018). Esta região cromossômica é intensamente associada a doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e resistência à insulina (CUGINO *et al.*, 2012).

Outros estudos mais generalistas citam que exercícios induzem mudanças epigenéticas em vias associadas à sensibilidade da insulina (BARRÓN-CABRERA *et al.*, 2019), ou demonstram que a expressão genética e metilação genômica de um conjunto de genes (incluindo aqueles do metabolismo da insulina) são relevantes para a obesidade e modificam seu padrão após a cirurgia bariátrica (NICOLETTI *et al.*, 2020).

5.3.3 Genes e variantes envolvidos na nutrigenética e nutrigenômica.

Através do DaVinci foi possível obter a lista dos genes e variantes citadas nos artigos relacionados a nutrigenética e nutrigenômica. Ao todo 764 artigos citaram 535 genes. A contextualização desses genes foi avaliada para determinar quais genes estão envolvidos na nutrigenética/nutrigenômica. Mais de 1.590 contextos foram avaliados. Em seguida, 212 genes foram excluídos. Os 323 genes restantes foram considerados como relacionados na nutrigenômica e/ou nutrigenética. As funções desses genes são diversas e relacionadas à perda de peso, regulação inflamatória alimentar, metabolização de carboidratos e lipídeos, níveis de triglicerídeos e insulina, estresse oxidativo e paladar.

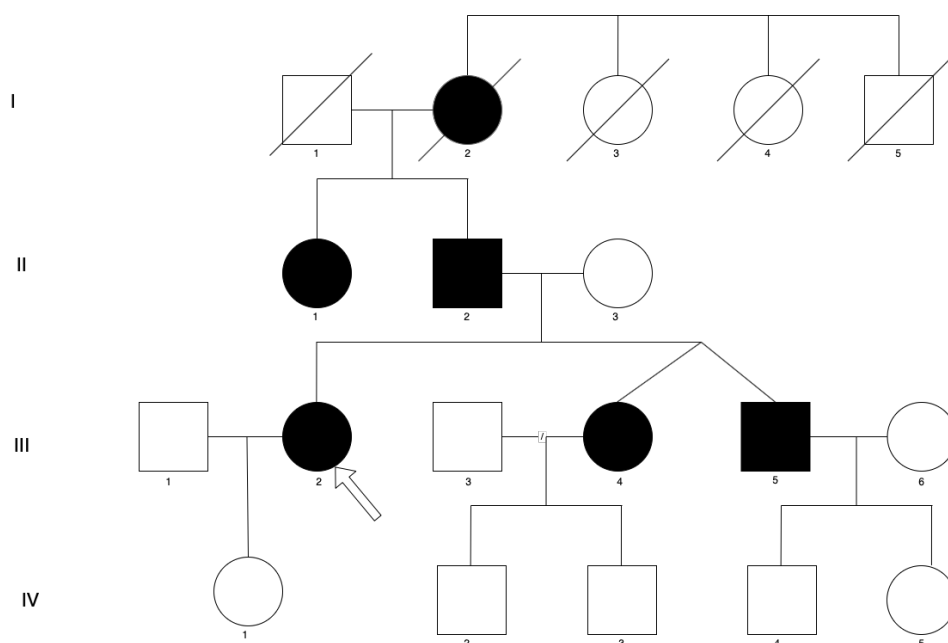
O DaVinci também forneceu 373 variantes genéticas (em 189 genes) citadas nos artigos. Após a filtragem dos 323 genes selecionados acima, 207 variantes em 89 genes permaneceram no estudo. Em adição, 32 variantes intergênicas foram selecionadas, totalizando 239 variantes.

Esses genes e variantes selecionados serão usados no próximo tópico para aprofundar a análise genética do exoma de três indivíduos com HS da mesma família.

5.4 Avaliação nutrigenética de uma família com Hidradenite Familiar no Recife.

Ao longo do estudo, a HS foi diagnosticada em vários indivíduos de uma mesma família, caracterizando a Hidradenite Familiar com herança autossômica dominante (Figura 3). A paciente III.2, probanda (seta branca), foi a primeira paciente da família a procurar o serviço de Dermatologia do HC. Todos os indivíduos da geração IV são menores de 14 anos, exceto a IV.4 que possui 17 anos.

Figura 3: Heredograma do caso de Hidradenite Supurativa Familiar atendida no Recife, 2019



Fonte: Elaborado pelo Autora

Na

Tabela 8 estão sumarizadas as informações nutricionais, assim como o diagnóstico da gravidade da doença. Todas possuem excesso de peso, não realizam atividade física e não tinham acompanhamento nutricional no momento do estudo.

Tabela 8: Caracterização nutricional da família estuda com HS hereditária do Recife, 2019.

Variável	hs03	hs05	hs06
Idade (Ano)	34	33	66
Idade de Diagnóstico (Ano)	15	15	NA
Peso (Kg)	77,5	130	91,5
IMC (kg/m2)	27,13	37,98	32,81
Diagnóstico nutricional	Sobrepeso	Obesidade	Obesidade
CC (cm)	89	123	121
Diagnóstico da CC	Elevado	Elevado	Elevado
CC/CQ (cm)	0,79	0,88	0,94
Diagnóstico CC/CQ	Adequado	Elevado	Elevado
Atividade Física	Não	Não	Não
Acompanhamento nutricional	Não	Não	Não
Mudança no hábito alimentar	Sim	Não	Não
Função intestinal	Normal	Normal	Normal
Suplementação	Não	Não	Não
Diagnóstico IHS4	3	3	NA
Diagnóstico - Hurley	3	2	NA
VAS	10	7	NA
DLQI	25	22	NA
Gostar do sabor Doce	9	8	9
Gostar do sabor Salgado	6	9	9
Gostar do sabor Amargo	1	1	1
Gostar do sabor Azedo	1	1	1
Gostar do sabor Ácido	3	1	3
Gostar do sabor Picante	1	1	1

Fonte: Elaborado pelo Autora

As duas irmãs (III.2 e III.4) possuem um diagnóstico grau 3 no IHS4, denominado de grave. Considerando Hurley, a hs03(III.2) foi diagnóstica como grave, e sua irmã (III.4) como moderado. Todos os membros da família possuem paladar similar, com preferência pelos sabores doce e salgado.

O estudo do QFA sugere que a família apresenta um consumo de alimentos ricos em gorduras saturadas e açúcares simples, como refrigerantes, bolacha e biscoitos recheados. A ingestão de alimentos com alto teor calórico e sódio é frequente. Os embutidos também estão presente nas refeições, com exceção da hs03. Frutas, verduras e leite e derivados são consumidos moderadamente pela família. No compito geral as pacientes hs03 e hs05 possuem uma frequência alimentar similar. Esse comportamento alimentar é complexo. Quanto aos aspectos culturais e intrínsecos de cada núcleo familiar são passados em cada geração, influenciando no comportamento familiar. Assim, tal perspectiva pode explicar em parte a alimentação similar da família estudada.

Através de esforços do grupo de pesquisa em Patologia Molecular e Medicina Genômica (PatGen), o serviço de dermatologia do HC, ambos da UFPE, e o Serviço de Genética do Hospital Materno-infantil Burlo Garofolo (Itália) foi possível elaborar uma ação conjunta para realizar o sequenciamento do exoma dos indivíduos dessa família. Até o momento os indivíduos II.3, III.2 e III.4 foram sequenciados, e chamada nesse trabalho de hs06, hs03 e hs05 respectivamente. Esse estudo inicial permitiu desvendar uma mutação de parada de códon (*stop gain*) no gene da NCSTN, sendo associado como possível gatilho causador da doença. Esse resultado foi confirmado pelo sequenciamento utilizando o método de Sanger.

Nesse momento, o objetivo desse trabalho é realizar uma análise descritiva nutricional e nutrigenética dessa família, integrando os dados obtidos pelo DaVinci, para iniciar o entendimento do papel da nutrigenética nessa família.

Como descrito anteriormente, através das análises do DaVinci obtivemos um total de 323 genes e 239 variantes genéticas. Esses genes e variantes foram examinados nas 3 amostras sequenciadas da família.

A análise considerou polimorfismos relevantes nos 323 genes (*e.g.* códons de terminação e mudança do *frame* de leitura, e não sinônimas). Desses, apenas 25 genes e 27 variantes foram encontrados nos três indivíduos da família e permaneceram na análise (Tabela 9).

Tabela 9: Genes relacionados à Nutrigenética e Nutrigenômica e suas respectivas variantes de impacto funcional na família diagnóstica com hidradenite supurativa no Recife, 2019.

Gene	Variante	Efeito da variante	Score da Variante	MAF	hs03	hs05	hs06
ACTN3	rs1815739	Ganho de códon de parada	-	0,37	T-het	T-het	T-hom
ALOX5AP	vi13.30713841	Inserção mudança de matriz	-	0,32	GTGT-het	Ausente	Ausente
BACE1	vi11.117295511	Deleção mudança de matriz	-	NA	-het	-het	-het
CNDP1	vi18.74556357	Deleção sem mudança de matriz	-	0,01	-het	-het	Ausente
CNDP1	vi18.74556359	Inserção sem mudança de matriz	-	NA	TGC-het	TGC-het	Ausente
DBI	vi2.119367477	Ganho de códon de parada	-	0,17	G-het	G-het	Ausente
ELOVL5	rs150583340	Ganho de códon de parada	-	0,01	A-het	A-het	A-het
GPX1	vi3.49358241	Deleção sem mudança de matriz	-	0,30	--het	Ausente	--het
MTTP	rs11944752	Perda de códon de iniciação	-	0,26	A-het	A-het	Ausente
NOX4	vi11.89490963	Inserção sem mudança de matriz	-	0,52	CTC-het	CTC-het	CTC-het
NR1H2	vi19.50378565	Inserção sem mudança de matriz	-	0,42	CAG-hom	CAG-het	CAG-het
POMC	vi2.25161587	Inserção sem mudança de matriz	-	0,12	GCCGCTGCT-het	GCCGCTGCT-het	Ausente
VDR	vi12.47879112	Perda de códon de iniciação	-	0,66	G-hom	G-hom	G-hom
CD36	vi7.80674145	Deleção sem mudança de matriz	-	0,01	Ausente	--het	--het
FOXO3	vi6.108561445	Deleção sem mudança de matriz	-	0,06	Ausente	--het	Ausente
NR1H2	vi19.50378563	Inserção sem mudança de matriz	-	0,65	Ausente	AAC-het	AAC-het

Gene	Variante	Efeito da variante	Score da Variante	MAF	hs03	hs05	hs06
CNDP1	vi18.74556356	Inserção sem mudança de matriz	-	0,39	Ausente	Ausente	TGC-hom
ACADS	rs1799958	Não sinônima	4	0,21	A-hom	A-het	A-het
ADAM17	rs61754177	Não sinônima	4	0,01	T-het	Ausente	Ausente
APOB	vi2.21038062	Não sinônima	4	0,04	A-het	Ausente	A-het
GSR	rs8190955	Não sinônima	5	0,03	A-het	Ausente	A-het
LTA	rs377059622	Não sinônima	4	0,0001	T-het	T-het	Ausente
MTHFR	rs1801133	Não sinônima	5	0,27	A-het	A-het	A-hom
SLIT2	rs145517585	Não sinônima	4	0,0001	A-het	Ausente	Ausente
LDLR	rs72658860	Não sinônima	7	0,004	Ausente	A-het	Ausente
TRPV1	rs200162101	Não sinônima	5	0,001	Ausente	A-het	A-het
LRP5	vi11.68406721	Não sinônima	5	0,03	Ausente	Ausente	A-het

Legenda. Het = heterozigoto, hom = homozigoto. *Score* (0-10) da variante é definido por um algoritmo desenvolvido pelo co-orientador, Ronald Moura e seus colaboradores que avalia o impacto de mutações não sinônimas em diversas bases de dados.

Fonte: Elaborado pela Autora.

A Tabela 9 mostra que 11 variantes tem frequência do alelo alterado menor que 5%. Dois (2) polimorfismos alteram o *frame* de leitura, três (3) adicionam um códon de término. Dez (10) são não sinônimas. Alguns alelos tem origem paterna, visto a homozigotidade materna (*e.g.* rs1815739).

Genótipos diferente entre as irmãs podem indicar alguma relação com a gravidade do Hurley e a obesidade. A hs03 possui um diagnóstico mais grave da doença, mesmo possuindo valores menores nos parâmetros antropo-nutricionais. As três familiares apresentaram o mesmo hábito alimentar. Pode-se investigar se genótipos iguais a hs05 e 06 e diferentes de hs03 sugerem alguma relação nutrigenética, obesidade e a gravidade da doença.

Nessa perspectiva, 8 genótipos (em 8 genes) foram encontrados diferentes entre hs03 vs. hs05 e 06: vi13.30713841, vi19.50378565, vi7.80674145, vi19.50378563, rs1799958, rs61754177, rs145517585, rs200162101 (Tabela 9). Desses, 1 promove uma mudança de leitura (vi13.30713841, gene ALOX5AP) e outro é um polimorfismo não sinônimo com elevado score (5 de 10) em predição de mudança na proteína (rs200162101, gene TRPV1).

ALOX5AP (arachidonate 5-lipoxygenase activating protein) codifica uma proteína necessária para a produção de síntese de leucotrieno. Leucotrienos são mediadores químicos da inflamação, envolvidos em alguns processos patológicos como, infarto, asma, artrite e psoríase (doença de pele). A ALOX5AP atua em conjunto com a 5-lipoxygenase (ALOX5), e determinados inibidores de sua função impedem a translocação da 5-lipoxygenase do citoplasma para a membrana celular e inibem a ativação da 5-lipoxygenase e assim a produção de leucotrienos (ELIAS *et al.*, 2016).

A atomização obtida pelo DaVinci pontou o estudo de Konstantinidou *et al.*, (2009), que demonstrou uma queda na expressão de ALOX5AP em PBMCs após 1h do consumo de azeite de oliva. Uma correlação inversa foi encontrada com os níveis de glicose e insulina dos pacientes desse estudo e a expressão de ALOX5AP. Assim, a hipótese é que a cópia em um dos alelos dessa inserção promova um desequilíbrio na sensibilidade insulínica na hs03 e possa auxiliar na explicação de uma maior gravidade mesmo possuindo aspectos nutricionais mais próximos da normalidade. De fato, níveis elevados de leucotrieno B₄ (LTB₄) são elevados em tecido adiposo de obeso e relacionado com uma menor sinalização insulínica (ELIAS *et al.*, 2016). Estudos mais aprofundados no variante, como dinâmica molecular estrutural, e avaliação de depósitos de gordura

hepática na família podem ser realizados para clarear o papel dessa variante na progressão da HS na família.

O gene TRPV1 (*transient receptor potential cation channel subfamily V member 1*), codifica um receptor para capsaicina, o principal ingrediente picante presente na pimenta malagueta. As análises do DaVinci demonstraram 2 estudos citando o gene em questão e o sabor, além do picante. TRPV1 pode atuar na modulação da preferência ao sabor salgado (DIAS *et al.*, 2013) e ao gosto de e consumo de óleos (PARK *et al.*, 2016).

A capsaicina é responsável por estimular a expressão da proteína-1 de desacoplamento termogênica específica da gordura marrom, promovendo o escurecimento da gordura branca pela expressão de sirtuina 1 dependente da ativação do canal codificado pelo gene TRPV1. Assim, a ingestão de capsaicina pode atuar contra a obesidade (BASKARAN *et al.*, 2016). Nenhuma dos familiares relatou gostar de alimentos picantes, que porventura contenham a capsaicina. Porém, outras funções do TRPV1 são sugeridas na manutenção da homeostase energética para manter um peso corporal saudável ou para ajudar na perda de peso, gastando mais energia do que a ingestão de energia. Assim, o TRPV1 pode estar envolvido no controle da ingestão alimentar quanto no gasto energético (CHRISTIE *et al.*, 2018). Estudos que demonstrem o grau de real de aceitação e repulsa do picante pode ser importante nessa família, além de revelar o papel da variante rs200162101.

Cientes da limitação dessa abordagem, a irmã mais velha em 1 ano, hs03, teve seu diagnóstico aos 15 anos. Assim possui um ano a mais de desenvolvimento da doença. Podendo tomar atitudes para redução do seu peso e atividades físicas. De fato, mesmo não relatando mudança de hábito alimentar recente, em consulta, hs03 revelou tentativas, sem apoio profissional, de mudar alimentação e realizar atividades físicas.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstra o perfil de excesso de peso (sobrepeso e obesidade) nos pacientes diagnosticados com HS no Recife, assim como o grande consumo de alimentos ricos em carboidratos simples. Foi evidenciada uma associação entre o elevado IMC e CQ com a gravidade da HS. A análise molecular do caso familiar de HS demonstra que a nutrigenética pode auxiliar no entendimento da patogênese da HS. Por fim, salientamos ser o primeiro estudo a avaliar o perfil nutricional e antropométrico no Brasil. Novos estudos precisam ser realizados para ampliar o número de pacientes e incluir diagnósticos de síndromes metabólicas.

REFERÊNCIAS

- AKIYAMA, M. *et al.* Autoinflammatory keratinization diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 140, n. 6, p. 1545–1547, 2017.
- AKIYAMA, M. Reply. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 141, n. 5, p. 1953–1954, 2018.
- ALHARBI, K. K. *et al.* Influence of adiposity-related genetic markers in a population of Saudi Arabians where other variables influencing obesity may be reduced. *Disease Markers*, 2014.
- BARRÓN-CABRERA, E. *et al.* Epigenetic Modifications as Outcomes of Exercise Interventions Related to Specific Metabolic Alterations: A Systematic Review. *Lifestyle genomics*, v. 12, n. 1–6, p. 25–44, 2019.
- BASKARAN, P. *et al.* Capsaicin induces browning of white adipose tissue and counters obesity by activating TRPV1 channel-dependent mechanisms. *British Journal of Pharmacology*, p. 2369–2389, 2016..
- BERNAUD, F. S. R.; RODRIGUES, T. C. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 57, n. 6, p. 397–405, ago. 2013.
- CHAPMAN, S. *et al.* Cutaneous squamous cell carcinoma complicating hidradenitis suppurativa: a review of the prevalence, pathogenesis, and treatment of this dreaded complication. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, v. 27, n. 1, p. 25–28, 2018.
- CHEN, W.; PLEWIG, G. Should hidradenitis suppurativa/acne inversa best be renamed as “dissecting terminal hair folliculitis”? *Experimental Dermatology*, v. 26, n. 6, p. 544–547, jun. 2017.
- CHOI, B. G. *et al.* The IL17F His161Arg polymorphism, a potential risk locus for psoriasis, increases serum levels of interleukin-17F in an Asian population. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 18921, 2019.
- CHRISTIE, S. *et al.* Involvement of TRPV1 Channels in Energy Homeostasis. *Frontiers in endocrinology*, v. 9, p. 420, 2018.
- CUGINO, D. *et al.* Type 2 diabetes and polymorphisms on chromosome 9p21: a meta-analysis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, v. 22, n. 8, p. 619–25, ago. 2012.
- CUGNO, M.; BORGHI, A.; MARZANO, A. V. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 18, n. 4, p. 555–562, 25 ago. 2017.
- CUI, J. *et al.* The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus. *Bioscience reports*, v. 40, n. 10, 2020.
- CURRAN, A. M. *et al.* A proteomic signature that reflects pancreatic beta-cell function. *PLoS ONE*, v. 13, n. 8, p. 1–19, 2018.
- DE LUIS, D. A. *et al.* Cardiovascular risk factors and insulin resistance after two hypocaloric diets with different fat distribution in obese subjects: Effect of the

rs10767664 gene variant in brain-derived neurotrophic factor. *Lifestyle Genomics*, v. 10, n. 5–6, p. 163–171, 2017.

DE VITA, V.; MCGONAGLE, D. Hidradenitis suppurativa as an autoinflammatory keratinization disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 141, n. 5, p. 1953, 2018.

DESAI, N.; SHAH, P. High burden of hospital resource utilization in patients with hidradenitis suppurativa in England: a retrospective cohort study using hospital episode statistics. *British Journal of Dermatology*, v. 176, n. 4, p. 1048–1055, abr. 2017.

DIAS, A. G. *et al.* Genetic variation in putative salt taste receptors and salt taste perception in humans. *Chemical senses*, v. 38, n. 2, p. 137–45, fev. 2013.

ELIAS, I. *et al.* ALOX5AP overexpression in adipose tissue leads to LXA4 production and protection against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 65, n. 8, p. 2139–2150, 2016.

FISBERG, R. M. *et al.* [Food frequency questionnaire for adults from a population-based study]. *Revista de saude publica*, v. 42, n. 3, p. 550–4, jun. 2008.

FISBERG, R. M.; MARCHIONI, D. M. L.; COLUCCI, A. C. A. [Assessment of food consumption and nutrient intake in clinical practice]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v. 53, n. 5, p. 617–24, jul. 2009.

FORNES, N. S. DE *et al.* [Food consumption scores and serum lipids levels in the population of São Paulo, Brazil]. *Revista de saude publica*, v. 36, n. 1, p. 12–8, fev. 2002.

FURLAN-VIEBIG, R.; PASTOR-VALERO, M. [Development of a food frequency questionnaire to study diet and non-communicable diseases in adult population]. *Revista de saude publica*, v. 38, n. 4, p. 581–4, ago. 2004.

GARCOVICH, S. *et al.* Post-bariatric surgery hidradenitis suppurativa: a new patient subset associated with malabsorption and micronutritional deficiencies. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 44, n. 3, p. 283–289, abr. 2019.

HASKELL, W. L. *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, v. 116, n. 9, p. 1081–93, 28 ago. 2007.

IANHEZ, M.; SCHMITT, J. V.; MIOT, H. A. Prevalence of hidradenitis suppurativa in Brazil: a population survey. *International Journal of Dermatology*, v. 57, n. 5, p. 618–620, 2018.

INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2005.

JANG, K. *et al.* Risk Associated with the LEPR rs8179183 GG Genotype in a Female Korean Population with Obesity. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, v. 9, n. 6, 6 jun. 2020.

JEMEC, G. B. E. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *The New England journal of medicine*, v. 366, n. 2, p. 158–64, 12 jan. 2012.

JEMEC, G. B.; HEIDENHEIM, M.; NIELSEN, N. H. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 35, n. 2 Pt 1, p. 191–4, ago. 1996.

KIM, M. *et al.* Newly identified set of obesity-related genotypes and abdominal fat

influence the risk of insulin resistance in a Korean population. *Clinical Genetics*, v. 95, n. 4, p. 488–495, 2019.

KONSTANTINIDOU, V. *et al.* Time course of changes in the expression of insulin sensitivity-related genes after an acute load of virgin olive oil. *Omics: a journal of integrative biology*, v. 13, n. 5, p. 431–8, out. 2009.

KROMANN, C. *et al.* The Influence of Body Weight on the Prevalence and Severity of Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermato Venereologica*, v. 94, n. 5, p. 553–557, 2014.

LÓPEZ-RODRÍGUEZ, G. *et al.* Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*, v. 754, p. 144840, 5 set. 2020.

MAHDAVI, S.; JENKINS, D. J. A.; EL-SOHEMY, A. Genetic variation in 9p21 is associated with fasting insulin in women but not men. *PLoS ONE*, v. 13, n. 8, p. 1–14, 2018.

MEHDIZADEH, A. *et al.* A Canadian Population-Based Cohort to the Study Cost and Burden of Surgically Resected Hidradenitis Suppurativa. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 22, n. 3, p. 312–317, 11 maio 2018.

MEHRDAD, M. *et al.* The association between FTO rs9939609 gene polymorphism and anthropometric indices in adults. *Journal of Physiological Anthropology*, v. 39, n. 1, p. 1–7, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE; FIOCRUZ. Pesquisa Nacional de Saúde - Manual de Antropometria. *Boletim de Serviço*, p. 2–36, 2013.

MOZEIKA, E. *et al.* Tumour Necrosis Factor-alpha and Matrix Metalloproteinase-2 are Expressed Strongly in Hidradenitis Suppurativa. *Acta Dermato Venereologica*, v. 93, n. 3, p. 301–304, 2013.

MURPHY, A. M. *et al.* Potential Interplay between Dietary Saturated Fats and Genetic Variants of the NLRP3 Inflammasome to Modulate Insulin Resistance and Diabetes Risk: Insights from a Meta-Analysis of 19 005 Individuals. *Molecular nutrition & food research*, v. 63, n. 22, p. e1900226, 2019.

NAPOLITANO, M.; MEGNA, M.; MONFRECOLA, G. Insulin Resistance and Skin Diseases. *The Scientific World Journal*, v. 2015, p. 1–11, 2015.

NASREDDINE, L. *et al.* The Interaction between Genetic Polymorphisms in FTO and TCF7L2 Genes and Dietary Intake with Regard to Body Mass and Composition: An Exploratory Study. *Journal of personalized medicine*, v. 9, n. 1, 5 fev. 2019.

NICOLETTI, C. F. *et al.* Altered pathways in methylome and transcriptome longitudinal analysis of normal weight and bariatric surgery women. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 6515, 2020.

NICOLETTI, C. F. *et al.* DNA methylation screening after roux-en y gastric bypass reveals the epigenetic signature stems from genes related to the surgery per se. *BMC Medical Genomics*, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2019.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. DIVISIÓN DE PROMOCIÓN Y PROTECCIÓN DE. *Encuesta multicéntrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar*. Disponível em: <<http://www1.paho.org/Spanish/HDP/HDR/CAIS-01-05.PDF>>. Acesso em: 14 abr. 2018.

- PARK, S. *et al.* TRPV1 Gene Polymorphisms Are Associated with Type 2 Diabetes by Their Interaction with Fat Consumption in the Korean Genome Epidemiology Study. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, v. 9, n. 1, p. 47–61, 2016.
- PINHEL, M. A. S. *et al.* Changes in DNA Methylation and Gene Expression of Insulin and Obesity-Related Gene PIK3R1 after Roux-en-Y Gastric Bypass. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 12, 24 jun. 2020.
- PINHO, C. P. S. *et al.* Consumo de alimentos protetores e preditores do risco cardiovascular em adultos do estado de Pernambuco. *Revista de Nutrição*, v. 25, n. 3, p. 341–351, jun. 2012.
- PORTER, M.; KIMBALL, A. Comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, v. 36, n. 2, p. 55–57, jun. 2017.
- REVUZ, J. E. *et al.* Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 59, n. 4, p. 596–601, out. 2008.
- SCHRADER, A. M. R. *et al.* Hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 846 Dutch patients to identify factors associated with disease severity. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 71, n. 3, p. 460–467, set. 2014.
- SHALOM, G. *et al.* Hidradenitis Suppurativa and Inflammatory Bowel Disease: A Cross-Sectional Study of 3,207 Patients. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 136, n. 8, p. 1716–1718, ago. 2016.
- SHUGART, Y. Y. *et al.* Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI. *European Journal of Human Genetics*, v. 17, n. 8, p. 1050–1055, 11 ago. 2009.
- SURENDRAN, S. *et al.* Evidence for the association between FTO gene variants and vitamin B12 concentrations in an Asian Indian population. *Genes & Nutrition*, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2019.
- TORAL, N.; SLATER, B. [Transtheoretical model approach in eating behavior]. *Ciencia & saude coletiva*, v. 12, n. 6, p. 1641–50, dez. 2007. Disponível em:
- VAZQUEZ, B. G. *et al.* Incidence of Hidradenitis Suppurativa and Associated Factors: A Population-Based Study of Olmsted County, Minnesota. *Journal of Investigative Dermatology*, v. 133, n. 1, p. 97–103, jan. 2013.
- WANG, B. *et al.* -Secretase Gene Mutations in Familial Acne Inversa. *Science*, v. 330, n. 6007, p. 1065–1065, 19 nov. 2010.
- YAMAKAWA-KOBAYASHI, K. *et al.* The Combined Effects of Genetic Variation in the CNDP1 and CNDP2 Genes and Dietary Carbohydrate and Carotene Intake on Obesity Risk. *Journal of nutrigenetics and nutrigenomics*, v. 10, n. 5–6, p. 146–154, 2017.
- ZAMANILLO, R. *et al.* Breast milk supply of microrna associated with leptin and adiponectin is affected by maternal overweight/obesity and influences infancy bmi. *Nutrients*, v. 11, n. 11, 2019.
- ZOUBOULIS, C. C. *et al.* Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess <sc>HS</sc> severity. *British Journal of Dermatology*, v. 177, n. 5, p. 1401–1409, 30 nov. 2017.

APÊNDICE A - CONTEXTO DA OBESIDADE NA NUTRIGENÉTICA E NUTRIGENÔMICA

PMID	Contexto
29376303	This article provides an overview of recent data on the genetics of obesity and the role of genetic testing of candidate genes polymorphisms, as well as genes associated with carbohydrate and lipid metabolism disorders (FTO, ADRB2, ADRB3, PPARG and a number of others).
29402779	We aimed to investigate the combined effects of genetic variations in CNDP1 and CNDP2 and dietary carbohydrate and carotene intake on obesity risk. [...] We found that 2 SNPs (rs7244647 in CNDP1 and rs4891558 in CNDP2) were associated with obesity risk. [...] Our findings indicate that the combination of genetic variations in CNDP1 and CNDP2 and dietary carbohydrate/carotene intake modulate obesity risk.
29525607	Development of brown and beige/brite adipocytes increases thermogenesis and helps to reduce obesity and metabolic syndrome. [...] In conclusion, AMPK α 1 is indispensable for the effects of RAS on brown and beige/brite adipocyte development, and prevention of obesity and metabolic dysfunction.
30653656	We aimed to identify obesity -related single-nucleotide polymorphism (SNP) loci in a Korean population and construct an obesity genetic risk score (GRS) to examine the association of the genetic predisposition to obesity with insulin resistance (IR). [...] The subjects showed a trend toward an increase in body mass index, waist circumference, systolic/diastolic blood pressure, homeostatic model assessment (HOMA)-IR, HOMA-B, and levels of insulin, triglyceride, and alanine aminotransferase across the tertiles of obesity GRS, while the adiponectin level showed a trend toward a decrease with increasing GRS. [...] The associations between the obesity GRS and the measures of fasting insulin, HOMA-IR, and adiponectin were significant after adjusting for confounding factors. [...] Moreover, a significant association between obesity GRS and HOMA-IR was observed in subjects with abdominal obesity . [...] The present results indicate that a predisposition to obesity

	may affect IR in the Korean population and that abdominal fat may alter or modify the genetic effects.
30698333	Cafeteria diet intake in nursing rats, rather than obesity per se, leads to alterations in specific miRNA levels, which, through the milk supply, may alter expression of target genes and potentially affect offspring phenotype.
30764585	The aim of this study was to evaluate the potential interactions between three candidate SNPs, namely, rs1558902 and rs9939609 in the fat mass and obesity (FTO) gene and the rs7903146 variant of the Transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) gene, and macronutrient intake with regard to obesity , body fat, and muscle composition. [...] The two FTO candidate SNPs were not associated with risk of obesity in this population sample, yet there was a trend, though not a significant one, towards lower muscle mass among carriers of the risk allele of either FTO SNPs.
30886629	These results emphasize the need to use alternative statistical methods to investigate high-order interactions and suggest that variants in the nutrient-responsive hypothalamic IKKB/NF-kB signaling pathway may be involved in obesity pathogenesis.
31133015	Obesity has been associated with gene methylation regulation. [...] However, the gene cluster associated with obesity remains unchanged, suggesting that weight loss 6 months after RYGB surgery cannot promote this effect.
31516636	The GRS was significantly associated with increased BMI ($P = 0.009$) and risk of obesity ($P = 0.023$).
31654550	We aimed to predict the incidence of obesity in a Korean population using a genetic risk score (GRS) constructed with obesity-related single nucleotide polymorphisms (SNPs) along with an oxidative stress score (OSS). [...] The GRS showed a more significant association with increased obesity (OR = 2.879) than did individual SNPs after adjusting for age and sex. [...] Based on the results of the regression tests and a receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis, we found that HOMA-IR, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), the GRS, and the OSS were the most relevant factors for the increased risk of obesity and were significantly associated with the incidence of obesity. [...] We first

	identified that subjects with an obesity GRS and a high OSS might have a higher risk of obesity .
31655468	Genetic predisposition and epigenetic signatures could explain why some individuals regain the weight lost after different obesity treatments.
31661820	Interestingly, target genes of milk miRNAs differently regulated in overweight/ obesity could be related to neurodevelopmental processes.
31671528	One hundred ninety-six children with obesity (101 females, 95 males) were evaluated using anthropometric measurements, dietary intakes, plasma and RBC PUFA quantification, blood biochemistry, and 55 single nucleotide polymorphisms within 14 genes. phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (PEMT) rs1109859 and methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) rs4846052 genotypes were associated with PUFA levels in RBCs.
32116145	Fat mass and obesity associated (FTO) protein and its demethylation substrate N6-methyladenosine (m6A) are both reported to participate in the regulation of lipid metabolism, yet it remains unknown whether they are involved in GC-induced hepatic lipid accumulation as new components of GR signalling.
32296077	Integrating analysis of DNA methylation and gene expression evidenced that there is a set of genes relevant to obesity that changed after BS.
32494609	The obesity rate is rapidly increasing, which has been attributed to lack of exercise and excessive energy intake. [...] Compared to the sedentary group, maternal exercise enhanced DNA demethylation of Prdm16 promoter and BAT development and prevented obesity of offspring when challenged with a high-energy diet. [...] Together, maternal exercise enhances thermogenesis and the metabolic health of offspring mice, suggesting that the sedentary lifestyle during pregnancy contributes to the obesity epidemic in modern societies.
32505845	Mexico is experiencing an epidemic of childhood obesity and overweight, the factors that determine type 2 diabetes and cardiovascular diseases. [...] The FTO (rs8050136, rs9939609) and MC4R (rs17782313) genotypes also were significantly associated with obesity (BMI > 2Z) in boys (OR=1.89, P=0.04, OR=3.3, P=0.006 OR=3.11, p=0.04, respectively).

32517169	The difference between metabolically healthy obesity (MHO) and metabolically unhealthy obesity (MUO) phenotypes might be partly attributable to genetic traits modulating body fat distribution and other obesity -related metabolic traits, specifically with regard to LEPR rs8179183 in Korean women with obesity . [...] A total of 177 females with obesity participated in the study and were grouped by genotype (GC or GG) and metabolic health status (MHO and MUO).
32599690	The present study aimed to evaluate how the gene expression and DNA methylation of PIK3R1, an obesity and insulin-related gene, change after RYGB. [...] Blood samples were obtained from 13 women (35.9 ± 9.2 years) with severe obesity before and six months after surgical procedure. [...] From these, we observed that genes involved in obesity and insulin pathways were upregulated after surgery. [...] In conclusion, we found that RYGB upregulates genes involved in obesity and insulin pathways.
32938560	To investigate the effect of a single nucleotide polymorphism (SNP) in transmembrane protein 182 (TMEM182) on the risk of having central obesity and the related phenotype. [...] In total, 2141 subjects with central obesity (n = 827) and normal controls (n = 1314) were included. [...] Compared with the reference group, the odds ratio for central obesity in C allele carriers was significantly increased by 2-fold. [...] The polymorphism of TMEM182 rs141764639 might have an effect on the incidence of central obesity in the Korean population by interacting with the upregulation of TNF- α , a proinflammatory cytokine.

APÊNDICE B - CONTEXTUALIZAÇÃO DA INSULINA NOS ARTIGOS

PMID	Contexto da Palavra Insulina
29339649	Secondary to weight loss with diet M and only in the wild-type group, insulin levels (-2.1 ± 2.0 vs. -0.7 ± 2.9 IU/L, $p < 0.05$) and homeostatic model assessment of insulin resistance (-0.7 ± 0.9 vs. -0.3 ± 1.0 U, $p < 0.05$) decreased. [...] Our data show that the rs10767664 variant of the BDNF gene modifies insulin resistance and insulin levels after weight loss with a hypocaloric diet enriched with MUFAs.
29725308	Compared with L12 rats, L6 animals displayed a marked alteration of glucose homeostasis and fatty acid uptake and oxidation, which were evidenced by the following observations: (1) increased circulating levels of glucose and non-esterified fatty acids; (2) a sharp down-regulation of the phosphorylated Akt2 levels, a downstream post-receptor target of insulin, in both the soleus and gastrocnemius muscles; (3) decreased expression in the soleus muscle of the glucose metabolism-related microRNA-194 and lower mRNA levels of the genes involved in glucose metabolism (Irs1, soleus, and Glut2, liver), β oxidation (Had and Cpt1β, soleus) and fatty acid transport (Cd36, soleus, and liver).
29961765	Through dynamic means, etiological factors, including chronic inflammation and insulin resistance have the potential to perpetuate metabolic incidences such as type 2 diabetes and obesity. [...] Using a whole-fruit approach, the effects of dietary red raspberry, which is rich in polyphenols, on inflammatory responses and insulin resistance in the skeletal muscles of <i>Mus musculus</i> were studied along with the potential role of AMP-activated protein kinase (AMPK) to act as a key mediator. [...] Factors involved in inflammatory responses, insulin signaling transduction, and mitochondrial biogenesis were evaluated. [...] Dietary raspberry reduced ectopic lipid storage, alleviated inflammation responses, improved whole-body insulin sensitivity, and promoted mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle of WT mice, but not AMPK α 1 $^{-/-}$ mice. [...] AMPK α 1 is an important mediator for the beneficial effects of raspberry through alleviating inflammatory responses and sensitizing insulin signaling in skeletal muscle of HFD-fed mice.
30138332	Fasting blood was collected to measure glucose, insulin , c-reactive protein and serum lipids, as well as to isolate DNA for genotyping subjects for five SNPs in 9p21. [...] In the entire group, the risk alleles of rs10757278 and rs2383206 were associated with higher mean insulin ($p = 0.01$). [...] Risk alleles for rs4977574, rs10757278, rs2383206, rs1333049 and rs10757274 were associated with higher serum insulin in women ($p =$

	0.008, $p = 0.008$, $p = 0.0003$, $p = 0.002$, and $p = 0.001$, respectively), but not in men ($p = 0.41$, $p = 0.13$, $p = 0.31$, $p = 0.34$, and 0.35 , respectively). [...] The association between 9p21 and insulin remained significant among women not taking hormonal contraceptives (HC), but was not significant among women taking HCs. [...] Our findings suggest that 9p21 genotypes may play a role in the development of insulin resistance in early adulthood among women, but not men, and the effects appear to be attenuated by HC use.
30161145	In vitro experiments confirmed that IL-17F modulated insulin secretion in the BRIN-BD11 cell line, with the lower concentration of 10 ng/mL significantly increasing glucose stimulated insulin secretion ($p = 0.043$).
30261343	FOXO1 nuclear exclusion elicited by insulin or xenobiotics such as arsenite or copper ions was attenuated by DEM, suggesting that DEM interfered with nuclear export. [...] In addition, insulin induced FOXO1 phosphorylation at Thr 24, which is associated with FOXO1 nuclear exclusion, was attenuated upon exposure to DEM.
30343302	We explored the genetic variants that were associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) by genome wide association study (GWAS) and evaluated the association of genetic risk scores (GRS) of the selected genetic variants with insulin resistance and the interaction of the GRS with nutrient intake to develop insulin resistance. [...] Fasting serum insulin and C reactive protein (CRP) levels, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and psychological stress levels were significantly higher in the high GRS group than the low GRS group. [...] Women with high GRS for PCOS had increased risk of insulin resistance and low energy intake did not protect against the elevation of insulin resistance in women with high GRS.
30359863	Cherry consumption exerted a marked photoperiod-dependent effect, inducing more changes when it was consumed out of season, which was apparent in the following observations: (a) in L6 STD-fed rats, a down-regulation of the phosphorylated (p) levels of the downstream postreceptor target of insulin Akt2 in the soleus muscle and an enhancement of fatty acid transport and β oxidation-related pathways, which was evidenced by increased Had gene expression (soleus) and pAMPK levels (soleus and gastrocnemius) and (b) an increase in whole-body fat oxidation and circulating levels of glucose and insulin in L6-CAF-fed obese rats.
30653656	We aimed to identify obesity-related single nucleotide polymorphism (SNP) loci in a Korean population and construct an obesity genetic risk score (GRS) to examine the

	association of the genetic predisposition to obesity with insulin resistance (IR). [...] The subjects showed a trend toward an increase in body mass index, waist circumference, systolic/diastolic blood pressure, homeostatic model assessment (HOMA) IR, HOMA-B, and levels of insulin , triglyceride, and alanine aminotransferase across the tertiles of obesity GRS, while the adiponectin level showed a trend toward a decrease with increasing GRS. [...] The associations between the obesity GRS and the measures of fasting insulin , HOMA-IR, and adiponectin were significant after adjusting for confounding factors.
30704542	Our work demonstrated that different fatty acids differentially modulate metabolic-inflammation, initially focusing on Nod-like receptor family, pyrin domain-containing three protein (NLRP3) inflammasome mediated IL-1 β biology and insulin signalling.
30771734	Our aim was to investigate GPR120/40 in the liver of lean and obese mice after acute or chronic physical exercise, with or without the supplementation of ω 3-rich flaxseed oil (FS), as well as assess the impact of exercise and FS on insulin signaling and inflammation. [...] Insulin signaling, inflammatory markers and GPR120/40 and related cascades were measured.
30934731	A bioinformatic prediction analysis showed the involvement of the differentially expressed genes on insulin receptor signaling, circadian rhythm signaling, and cancer drug resistance among the three top canonical pathways, whilst cell death and survival, gene expression, and neurological disease were among the three top disease and biological functions.
31432628	Insulin resistance (IR) and inflammation are hallmarks of type 2 diabetes (T2D). [...] Meta-analyses of six Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium (n = 19 005) tested interactions between SFA and NLRP3-related single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and modulation of fasting insulin , fasting glucose, and homeostasis model assessment of insulin resistance. [...] SFA interacted with rs12143966, wherein each 1% increase in SFA intake increased insulin by 0.0063 IU mL ⁻¹ (SE $\pm$ 0.002, p = 0.001) per each major (G) allele copy. rs4925663, interacted with SFA ($\beta \pm$ SE = -0.0058 $\pm$ 0.002, p = 0.004) to increase insulin by 0.0058 IU mL ⁻¹ , per additional copy of the major (C) allele. [...] Two NLRP3-related SNPs showed potential interaction with SFA to modulate fasting insulin .
31546245	Resistance exercise in humans induced epigenetic changes in pathways associated with energy metabolism and insulin sensitivity, contributing to healthy skeletal muscle.

32121154	In summary, the current findings show that the combination of fasting, acute resistance exercise, and protein blend ingestion (immediately or 1 h after the exercise stimulus) increased the serum levels of leucine, insulin, and glucose, as well as the autophagy protein contents in skeletal muscle, but decreased other proteins related to the autophagic pathway in the liver.
32296077	All genes are related to MAPK cascade, NIK/NF-kappaB signaling, cellular response to insulin stimulus, proteolysis and others. [...] A gene ontology analysis showed that these genes were enriched in biological functions related to adipogenesis, orexigenic, oxidative stress and insulin metabolism pathways.
32316129	Metabolic parameters (insulin, glucose, total cholesterol, high density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), and total triglycerides) and circulating cytokines were evaluated (study 1). [...] Insulin and homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) levels decreased statistically after the PS juice intake, whereas HDL level increased significantly.
32338219	Elevation of plasma free fatty acids as a principal aspect of type 2 diabetes maintains etiologically insulin insensitivity in target cells. [...] TNF- α inhibitory effects on key insulin signaling pathway elements remain to be verified in insulin -resistant hepatic cells. [...] Thus, TNF- α knockdown effects on the key elements of insulin signaling were investigated in the palmitate-induced insulin -resistant hepatocytes. [...] The Akt serine kinase, a key protein of the insulin signaling pathway, phosphorylation was monitored to understand the TNF- α effect on probable enhancing of insulin resistance. [...] Insulin -resistant HepG2 cells were produced using 0.5 mM palmitate treatment and shRNA-mediated TNF- α gene knockdown and its down-regulation confirmed using ELISA technique. [...] Palmitate-induced insulin resistance caused TNF- α protein overexpression 1.2-, 2.78, and 2.25- fold as compared to the control cells at post-treatment times of 8 h, 16 h, and 24 h, respectively. [...] In the TNF- α down-regulated cell, Akt phosphorylation was approximately 62% more than control cells after treatment with 100 nM insulin in conjugation with 0.5 mM palmitate. [...] The obtained data demonstrated that TNF- α protein expression reduction improved insulin -stimulated Akt phosphorylation in the HepG2 cells and decreased lipid-induced insulin resistance of the diabetic hepatocytes.
32346379	In the MHW group, insulin, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), γ glutamyltransferase (GGT), high-sensitivity C-reactive protein (hs-

	CRP), and interferon (IFN) γ showed significant increases compared to those in the other groups. [...] In conclusion, elevated WBC levels accompanied by an increased GLR and a decreased PLR were associated with the risk of type 2 diabetes based on increased insulin and HOMA-IR levels and decreased adiponectin levels.
32599690	The present study aimed to evaluate how the gene expression and DNA methylation of PIK3R1, an obesity and insulin -related gene, change after RYGB. [...] From these, we observed that genes involved in obesity and insulin pathways were upregulated after surgery. [...] In conclusion, we found that RYGB upregulates genes involved in obesity and insulin pathways.
32729140	Fraction treatment exhibited an outstanding recovery in fasting blood glucose, glycated hemoglobin, serum insulin levels, carbohydrate metabolic, antioxidant enzymes activities, expression of their marker genes, and apoptotic gene in diabetic rat.
32899660	Immunohistochemical analyses demonstrated increased concentrations of insulin -like growth factor 1 (IGF-1), connective tissue growth factor (CTGF), and platelet-derived growth factor (PDGF) in the extract.