

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE
NÍVEL MESTRADO PROFISSIONAL

ALINE DE BRITO SOYER

PRÁTICA DE SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES EM PACIENTES COM
SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE: ANÁLISE DA INGESTÃO DIETÉTICA
E CONDUTA PROFISSIONAL

São Leopoldo
2025

ALINE DE BRITO SOYER

**PRÁTICA DE SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES EM
PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE: ANÁLISE DA
INGESTÃO DIETÉTICA E CONDUTA PROFISSIONAL.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre em nutrição e saúde pelo programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Mellanie Fontes Dutra da Silva

Coorientador: Prof. Dr. Felipe Mateus Pellenz

São Leopoldo

2025

S731p Soyer, Aline de Brito

Prática de suplementação de micronutrientes em pacientes com síndrome metabólica e obesidade : análise da ingestão dietética e conduta profissional / por Aline de Brito Soyer. – 2025.

104 f. : il.; 30 cm.

Dissertação (mestrado) — Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, 2025.

Orientadora: Profa. Dra. Mellanie Fontes Dutra da Silva ;
Coorientador: Prof. Dr. Felipe Mateus Pellenz.

1. Obesidade. 2. Síndrome metabólica. 3. Diabetes tipo 2.
3. Suplementação. 4. Micronutrientes. I. Título.

CDU 613.2

Catálogo na Fonte:

Bibliotecária Vanessa Borges Nunes - CRB 10/1556

ALINE DE BRITO SOYER

**PRÁTICA DE SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES EM
PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA E OBESIDADE: ANÁLISE DA
INGESTÃO DIETÉTICA E CONDUTA PROFISSIONAL.**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre em nutrição e saúde pelo programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS).

Aprovado em: 29/08/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Igor Araújo Vieira – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Prof.^a. Dr.^a. Denise Zaffari – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Prof.^a. Dr.^a. Amanda Pasqualotto – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

Prof. Dr. Murilo Ricardo Zibetti – Universidade do Vale do Rio dos Sinos

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de fatores de risco inter-relacionados, incluindo obesidade abdominal, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia e está associada a um risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), eventos cardiovasculares e morte. Obesidade e DM-2 são doenças crônicas com elevada prevalência e impacto significativo sobre a saúde pública. Apesar da ingestão calórica frequentemente elevada, indivíduos com essas condições podem apresentar deficiências de micronutrientes essenciais, como magnésio, zinco e selênio, envolvidos em processos metabólicos, inflamatórios e antioxidantes. Este estudo teve como objetivo avaliar a prática de suplementação de micronutrientes em pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, por meio da análise da ingestão dietética e da conduta profissional. Além disso, discute-se a influência da ecologia nutricional e do descompasso entre a dieta moderna e a fisiologia humana ancestral no aumento das deficiências nutricionais. Dentre as principais metodologias empregadas, foram aplicados a 18 pacientes adultos com diagnóstico de obesidade e/ou síndrome metabólica o Questionário de Frequência Alimentar (QFA ELZA Brasil – versão reduzida) e outro avaliando o estado de saúde. Para 17 profissionais de saúde (médicos e nutricionistas), também foi aplicado um questionário a fim de mapear práticas clínicas relacionadas à triagem e suplementação de micronutrientes. Dentre os principais achados, os dados revelaram ingestão abaixo das recomendações para todos os micronutrientes avaliados. A análise de componentes principais (PCA) e o *heatmap* indicaram padrões alimentares heterogêneos entre os participantes. Em relação à prática profissional, observou-se ampla variabilidade na prescrição, vias de administração e avaliação de resposta à suplementação com ausência de protocolos padronizados. Sendo assim, em conjunto, tais achados sugerem que há risco elevado de deficiências subclínicas e necessidade de estratégias nutricionais personalizadas e padronizadas, além de capacitação dos profissionais para o manejo adequado desses pacientes.

Palavras-chave: obesidade; síndrome metabólica; diabetes tipo 2; suplementação; micronutrientes; magnésio; zinco; selênio.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) is characterized by a cluster of interrelated risk factors, including abdominal obesity, hyperglycemia, hypertension, and dyslipidemia, and is associated with an increased risk of type 2 diabetes (T2DM), cardiovascular events, and mortality. Obesity and T2DM are chronic conditions with high prevalence and significant impact on public health. Despite frequently excessive caloric intake, individuals with these conditions may present deficiencies in essential micronutrients, such as magnesium, zinc, and selenium, which play key roles in metabolic, inflammatory, and antioxidant processes. This study aimed to evaluate micronutrient supplementation practices in patients with obesity and/or metabolic syndrome through the analysis of dietary intake and professional practices. In addition, it discusses the influence of nutritional ecology and the mismatch between modern diets and ancestral human physiology in the rising prevalence of nutritional deficiencies. Among the main methodologies employed, 18 adult patients diagnosed with obesity and/or metabolic syndrome answered the Food Frequency Questionnaire (ELSA-Brazil – reduced version) and another instrument assessing health status. For 17 health professionals (physicians and nutritionists), a structured questionnaire was applied to map clinical practices related to micronutrient screening and supplementation. The main findings revealed dietary intakes below the recommendations for all micronutrients assessed. Principal Component Analysis (PCA) and heatmap visualization indicated heterogeneous dietary patterns among participants. Regarding professional practice, there was wide variability in prescription strategies, administration routes, and criteria for evaluating treatment response, with no standardized protocols in place. Taken together, these findings suggest a high risk of subclinical deficiencies and highlight the need for personalized and standardized nutritional strategies, as well as training of health professionals for the appropriate management of these patients.

Keywords: obesity; metabolic syndrome; type 2 diabetes; supplementation; micronutrients; magnesium; zinc; selenium.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	American Heart Association
ATP	Adenosina Trifosfato
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DM-2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ECRs	Ensaio Clínicos Randomizados
ERN	Espécies reativas de nitrogênio [Reactive Nitrogen Species]
EUA	Estados Unidos da América
GLUT-4	Transportador de Glicose Tipo 4 [Glucose Transporter Type 4]
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade [High Density Lipoprotein]
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina [Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance]
IDF	International Diabetes Federation
IDR	Ingestões Diárias Recomendadas
IL-4	Interleucina-4
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	Institute of Medicine
IRAP	Aminopeptidase Regulada pela Insulina [Insulin-Regulated Aminopeptidase]
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade [Low Density Lipoprotein]
MCP-1	Proteína quimioatraente de macrófagos-1 [Monocyte Chemoattractant Protein-1]
Mg	Magnésio

NCEP	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
NHANES	Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição [National Health and Nutrition Examination Survey]
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	Componentes Principais
PCA	Análise de Componentes Principais [Principal Component Analysis]
PCR	Proteína C-reativa
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase [Phosphoinositide 3-Kinase]
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
RE	Retículo Endoplasmático
ROS	Espécies reativas de oxigênio [Reactive Oxygen Species]
Se	Selênio
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral [Tumor Necrosis Factor]
UCP-1	Proteína Desacopladora 1 [Uncoupling Protein 1]
USPSTF	U.S. Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA [Preventive Services Task Force]
Zn	Zinco

SUMÁRIO

-

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Justificativa	11
1.2 Objetivos	12
1.2.1 Objetivo geral	12
1.2.2 Objetivos específicos	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1. Obesidade e micronutrientes	13
2.2. Síndrome metabólica, diabetes e micronutrientes	16
2.3. Magnésio	19
2.4. Zinco	23
2.5. Selênio	26
3. METODOLOGIA	30
3.1. Delineamento do estudo	30
3.2 Coleta de dados	30
3.3 População e amostra	30
3.4 Conteúdo dos questionários	31
3.5 Considerações éticas	31
3.6. Avaliação dos dados e análises estatísticas	31
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO	41
6. Considerações Finais	45
7. REFERÊNCIAS	48
8. ANEXOS	60
9. APÊNDICE 1 CAPÍTULO DE LIVRO	76

1. INTRODUÇÃO

Os micronutrientes são essenciais para a vida e para o funcionamento adequado do organismo. A deficiência de micronutrientes é um problema mundial, que afeta principalmente gestantes e crianças menores de cinco anos. (Bailey; West; Black, 2015b). As deficiências de ferro, iodo, folato, vitamina A e zinco são as mais comuns, e todas contribuem comumente para o atraso no crescimento, deficiências intelectuais, complicações perinatais e aumento do risco de morbidade e mortalidade. Essas deficiências estão geralmente associadas ao baixo peso e à desnutrição, e podem ocorrer devido à ingestão insuficiente ou à ingestão suficiente combinada com absorção prejudicada, devido a infecções, doenças ou inflamação (Bailey; West; Black, 2015a). Outras formas de desnutrição não são facilmente visíveis, pois não estão associadas ao baixo peso ou redução do consumo alimentar como pode ocorrer em pessoas com obesidade e diabetes melitos tipo 2 (DM-2) (Lin; Fang; Li, 2023; Kaidar-Person et al., 2008).

Adultos com obesidade ou com sobrepeso são frequentemente associados com alta ingestão calórica e de nutrientes para além de suas necessidades diárias, mas eles frequentemente têm ingestões inadequadas, bem como níveis subótimos de biomarcadores para alguns micronutrientes (Jun et al., 2020). Adultos mais velhos passam por mudanças fisiológicas associadas à idade, como redução do apetite, redução da absorção e alteração do metabolismo de alguns nutrientes. Estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA) (Agarwal et al., 2015; Kaidar-Person et al., 2008; Kimmons et al., 2006; Sheean et al., 2019) mostraram que uma proporção substancial ($\geq 25\%$) de adultos mais velhos, predominantemente com sobrepeso ou obesidade, está em risco nutricional. Esses achados reforçam a importância de identificar precocemente os riscos nutricionais nessa população (Jun et al., 2020).

Ainda sobre o estudo de Jun *et al* (2020) e com Diretrizes Dietéticas para Americanos, os principais micronutrientes “subconsumidos” pela população norte-americana são: cálcio (Ca), magnésio (Mg), zinco (Zn), vitamina A, folato, vitamina B6, vitamina B12, vitamina C, vitamina D e vitamina E. Os adultos com sobrepeso e obesidade têm maior probabilidade de baixas concentrações séricas de micronutrientes, como alfa-caroteno, betacaroteno, beta-criptoxantina,

luteína/zeaxantina, carotenoides totais, vitamina C, zinco e selênio em comparação com adultos com peso normal (Vrieling; Stienstra, 2023).

Possíveis razões para deficiência de micronutrientes relacionada à obesidade ainda não estão totalmente esclarecidas, mas já se sabe que o sobrepeso ou a obesidade podem afetar as concentrações de micronutrientes (Lin; Fang; Li, 2023). Isso pode ocorrer por meio da baixa ingestão, absorção reduzida, maior distribuição no tecido adiposo, excreção aumentada e/ou necessidade de maiores quantidades de antioxidantes, devido ao maior estresse oxidativo, causando uma redução na concentração de antioxidantes circulantes e/ou armazenados (McKay et al., 2020). Como exemplo, temos que o ferro e a vitamina D são sequestrados no tecido adiposo em indivíduos com obesidade reduzindo as concentrações desses micronutrientes no sangue (Lin; Fang; Li, 2023).

Obesidade, SM e DM-2 são três condições inter-relacionadas que compartilham uma série de mecanismos fisiopatológicos atribuíveis à inflamação sistêmica de baixo grau (Saltiel; Olefsky, 2017; Vrieling; Stienstra, 2023). O déficit de alguns micronutrientes como o magnésio é frequente em indivíduos com obesidade e SM e pode aumentar o risco de desenvolver DM-2 (Piuri et al., 2021a).

A partir da ecologia nutricional, entende-se que a evolução metabólica humana ocorreu sob padrões alimentares mais diversos e ricos em micronutrientes do que os atualmente consumidos. Como apresentado no Capítulo 4 do livro Ecologia Alimentar Humana (Apêndice 1) o descompasso entre o ambiente nutricional ancestral e a dieta ocidental contemporânea contribui para o aumento da incidência de condições como síndrome metabólica, obesidade e DM-2, ao comprometer vias adaptativas relacionadas à homeostase energética, inflamação e metabolismo de micronutrientes.

Nos Estados Unidos (EUA), o uso de suplementos de vitaminas e minerais é comum: entre 2011 e 2014, aproximadamente 52% dos adultos relataram ter utilizado ao menos um suplemento alimentar. Em 2022, a Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF) recomendou contra o uso generalizado de betacaroteno ou vitamina E para prevenir doenças cardiovasculares e câncer, concluindo que as evidências eram insuficientes para avaliar o benefício líquido dos multivitamínicos ou do uso de suplementos de nutrientes simples ou pareados (Mangione et al., 2022; O'Connor et al., 2022).

Compreender o momento adequado para solicitar e interpretar indicadores bioquímicos, em conjunto com indicadores clínicos e funcionais, é essencial para caracterizar a magnitude da carga global das deficiências de micronutrientes. Apesar dos avanços significativos nas áreas da saúde e da nutrição, a identificação e o tratamento eficaz dessas deficiências em pessoas com obesidade e síndrome metabólica ainda representam um desafio considerável.

1.1 Justificativa

Obesidade e SM são condições altamente prevalentes no Brasil e no mundo, associadas com um risco aumentado de DM-2, doenças cardiovasculares (DCV) e mortalidade precoce. Estima-se que aproximadamente um quarto da população mundial apresente SM, enquanto as projeções indicam que até 2030 cerca de 50% da população global poderá estar com obesidade. Caracterizam-se por alterações inter-relacionadas como obesidade central, dislipidemias, resistência à insulina e inflamação crônica de baixo grau. Esses processos fisiopatológicos são agravados por deficiências subclínicas de micronutrientes essenciais como magnésio, zinco e selênio, cujas funções estão diretamente relacionadas à homeostase glicêmica, ao controle da inflamação e à proteção antioxidante.

Paradoxalmente, mesmo em contextos de excesso calórico, indivíduos com obesidade e síndrome metabólica, frequentemente apresentam baixa ingestão e biodisponibilidade desses nutrientes. Ainda assim, no Brasil, são escassos os estudos que avaliam simultaneamente o consumo alimentar desses micronutrientes e a prática profissional de suplementação em pacientes com doenças metabólicas. Este cenário reforça a necessidade de estratégias nutricionais mais eficazes e personalizadas.

Ao incorporar a perspectiva da Ecologia Nutricional, compreende-se que muitas das doenças metabólicas modernas resultam de um descompasso evolutivo entre a dieta atual, baseada em alimentos ultraprocessados, e a fisiologia humana moldada ao longo de milênios por padrões alimentares mais variados e ricos em fibras, fitoquímicos e micronutrientes.

Adicionalmente, observa-se hoje um paradoxo na prática clínica e no comportamento populacional: enquanto muitos pacientes com doenças metabólicas não são avaliados ou suplementados adequadamente, há também um crescimento do uso indiscriminado de suplementos — tanto por iniciativa de profissionais da saúde

quanto por automedicação. Ambas as situações representam riscos e refletem a carência de protocolos padronizados baseados em evidência.

Por fim, as atuais diretrizes nacionais e internacionais para ingestão de micronutrientes, elaboradas com base em indivíduos saudáveis, não consideram as necessidades aumentadas de pessoas com SM, obesidade e DM-2. Diante da maior suscetibilidade dessas populações a deficiências nutricionais, torna-se essencial revisar essas recomendações, incorporando abordagens mais específicas e orientadas por risco metabólico.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar o consumo dietético e a prática de suplementação de micronutrientes em pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica, relacionando os achados às recomendações nutricionais e condutas profissionais.

1.2.2 Objetivos específicos

1.Revisar, com base na literatura científica, os efeitos metabólicos de magnésio, zinco e selênio em indivíduos com obesidade e DM-2, considerando parâmetros inflamatórios, antioxidantes e de resistência à insulina.

2.Explorar a prática profissional de médicos e nutricionistas em relação à avaliação, prescrição e monitoramento da suplementação de micronutrientes em pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica.

3.Estimar a ingestão alimentar de magnésio, zinco e selênio com base em dados do Questionário de Frequência Alimentar (QFA ELZA – versão reduzida), relacionando os achados às recomendações dietéticas vigentes.

4. Integrar, a partir do referencial da Ecologia Nutricional, aspectos evolutivos e metabólicos da síndrome metabólica, e como o padrão alimentar moderno pode gerar um descompasso com a fisiologia humana ancestral, contribuindo para a deficiência de micronutrientes e o aumento da prevalência de doenças metabólicas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Obesidade e micronutrientes

A obesidade e suas doenças metabólicas associadas se desenvolvem quando a ingestão calórica excede o gasto energético de forma crônica, levando a anormalidades bioquímicas, metabólicas e endócrinas; isso pode ser causado pela combinação de diversos fatores de predisposição genética e ambientais de risco, tais como a diminuição da atividade física, a incapacidade do Sistema Nervoso Central (SNC) de regular negativamente o apetite ou a ingestão de alimentos com alto teor calórico, por exemplo (Welty; Alfaddagh; Elajami, 2016). O tecido adiposo está envolvido no armazenamento de energia e funciona como um órgão endócrino, liberando ácidos graxos livres (AGL) e adipocinas, como leptina, além de moléculas reguladoras de diversas vias imunológicas, como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6) e adiponectina (Welty; Alfaddagh; Elajami, 2016). Além disso, o tecido adiposo compreende vários tipos de células estromais, incluindo pré-adipócitos, células endoteliais, células imunes e fibroblastos. Durante o curso da obesidade, os adipócitos e as células estromais no tecido adiposo sofrem hiperplasia e hipertrofia, processos que estão associados ao desenvolvimento de inflamação crônica de baixo grau. Além disso, a invasão de macrófagos no tecido adiposo de indivíduos com obesidade está associada ao aumento da secreção de adipocitocinas inflamatórias, incluindo TNF e IL-6, o que leva à resistência à insulina e à leptina (Masood; Moorthy, 2023; Fukunaka; Fujitani, 2018).

A obesidade é uma doença crônica, com inúmeras complicações metabólicas, físicas e psicossociais e é o fator fisiopatológico fundamental para o desenvolvimento de DM-2 e outros componentes da SM, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperlipidemia, doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (DHEM) e estado inflamatório, que levam ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e maior mortalidade (Endalifer; Diress, 2020; Welty; Alfaddagh; Elajami, 2016).

De acordo com o Atlas Mundial da Obesidade 2025, lançado recentemente pela Federação Mundial da Obesidade, atualmente 68% da população brasileira apresenta excesso de peso, sendo que 31% vivem com obesidade e 37% com sobrepeso. Nas tendências atuais, o sobrepeso e a obesidade afetarão quase 3 bilhões de adultos (cerca de 50% da população adulta mundial) até 2030 (“World Obesity Atlas 2025 | World Obesity Federation”, 2025).

O IMC (Índice de Massa Corporal) - calculado como peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros (kg/m^2) - tem sido amplamente utilizado para diagnosticar e realizar o estadiamento da obesidade (sobrepeso: IMC 25–29,9 kg/m^2 ; obesidade grau I: IMC 30–34,9 kg/m^2 ; obesidade grau II: IMC 35–39,9 kg/m^2 ; obesidade grau III ou severa: IMC ≥ 40 kg/m^2); no entanto, o IMC não deve ser considerado como única ferramenta de diagnóstico e estadiamento (ElSayed et al., 2025a).

Diversas modalidades terapêuticas, incluindo aconselhamento intensivo sobre comportamento e estilo de vida, farmacoterapia para controle de peso e cirurgia metabólica, podem auxiliar na obtenção e manutenção de uma perda de peso significativa e na redução dos riscos à saúde associados à obesidade. É necessário individualizar as abordagens iniciais de tratamento com base no histórico médico, circunstâncias de vida, preferências e motivação da pessoa (Ruze et al., 2023; ElSayed et al., 2025a).

A predisposição genética, a saúde materna, a idade e a etnia são possíveis fatores influentes, que colocam os indivíduos em maior risco de desenvolver defeitos metabólicos. Mais recentemente, os fatores dietéticos e a deficiência nos principais macro e micronutrientes foram indicados como fatores-chave no início e progressão da SM (Schnack; Romani, 2017). A associação entre sobrepeso/obesidade e aumento de marcadores inflamatórios, como TNF, interleucinas 6 e 4 (IL-6, IL-4, respectivamente), leptina, proteína quimio-atraente de macrófagos-1 (MCP-1) e das espécies reativas de oxigênio (ROS; *reactive oxygen species*) têm papel fundamental no desenvolvimento da obesidade e suas complicações relacionadas (Mazaheri-Tehrani et al., 2023a). Assim, os agentes antioxidantes, incluindo carotenoides, vitamina E, vitamina C, zinco, magnésio e selênio, podem ter efeitos protetores nas complicações adversas da obesidade e SM (Mazaheri-Tehrani et al., 2023b).

Apesar do *marketing* generalizado, os suplementos nutricionais ainda não são recomendados pela Associação Americana de Diabetes (ADA) por falta de evidências claras de que suplementos como ervas, vitaminas e minerais, aminoácidos, enzimas e antioxidantes, sejam eficazes para o controle da obesidade ou do DM-2. A maioria dos ensaios que avaliam suplementos nutricionais para perda de peso são de baixa qualidade e apresentam alto risco de viés (ElSayed et al., 2025b). Estudos publicados de mais alta qualidade mostram pouco ou nenhum benefício para perda de peso

(ElSayed et al., 2025a). Em contraste, a suplementação de vitaminas e minerais (por exemplo, ferro, vitamina B12 e vitamina D) pode ser indicada em casos de deficiência documentada e suplementos de proteína podem ser indicados como adjuvantes às terapias de perda de peso supervisionadas por médicos e nutricionistas (ElSayed et al., 2025).

A suplementação de antioxidantes de rotina (como vitaminas E e C) não é recomendada devido à falta de evidências de eficácia e preocupação relacionada à segurança a longo prazo (Committee et al., 2025). Com base na declaração da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos EUA de 2022, os danos de uma suplementação generalizada de β -caroteno superam os benefícios para a prevenção de doenças cardiovasculares ou câncer, uma vez que níveis elevados de β -caroteno foram associados ao aumento do risco de câncer de pulmão e mortalidade cardiovascular (Mangione et al., 2022; Committee et al., 2025).

Porém, uma compreensão abrangente dos mecanismos pelos quais os antioxidantes modulam o metabolismo lipídico e reduzem o estresse oxidativo é essencial para apreciar totalmente seu valor terapêutico potencial no contexto da obesidade e distúrbios metabólicos relacionados. A preservação da função dos adipócitos é fundamental na prevenção do acúmulo excessivo de lipídios e do subsequente desenvolvimento da obesidade (Welty; Alfaddagh; Elajami, 2016). Os antioxidantes endógenos, incluindo a glutatona e enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, desempenham um papel crítico no gerenciamento do estresse oxidativo (Maisto et al., 2025). No entanto, em casos de obesidade ou ingestão alimentar abaixo do ideal, um aumento na produção de ROS pode sobrecarregar essas defesas, deixando as células suscetíveis a danos oxidativos (Maisto et al., 2025).

Os benefícios potenciais dos antioxidantes como modalidade terapêutica para distúrbios metabólicos relacionados à obesidade são significativos (Welty; Alfaddagh; Elajami, 2016). No entanto, a eficácia dos antioxidantes depende das condições metabólicas individuais, necessitando de um equilíbrio delicado entre o estresse oxidativo e as defesas antioxidantes. Consequentemente, mais pesquisas são necessárias para aprimorar e personalizar as intervenções terapêuticas baseadas em antioxidantes (Maisto et al., 2025).

2.2. Síndrome metabólica, diabetes e micronutrientes

Diferentes definições de SM foram propostas até agora e, portanto, as estimativas de prevalência podem variar bastante dependendo das características da população e dos critérios diagnósticos aplicados. As definições mais comumente usadas foram produzidas pelo *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP) em 2001 (Cleeman, 2001), que foi atualizado em 2005 pela *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (NCEP modificado) (Grundy et al., 2005) e pela *International Diabetes Federation* (IDF) (Alberti; Zimmet; Shaw, 2006). Em 2009 uma Declaração conjunta emitida por várias sociedades científicas desenvolveu uma definição unificada (Alberti et al., 2009).

De acordo com esse último consenso, SM é definida quando pelo menos 3 destes 5 componentes estão presentes: 1) circunferência da cintura elevada (≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens), 2) triglicerídeos elevados (≥ 150 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para triglicerídeos elevados, 3) colesterol HDL baixo (< 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres) ou tratamento medicamentoso para colesterol HDL baixo, 4) pressão arterial elevada (sistólica ≥ 130 mm Hg ou diastólica ≥ 85 mm Hg, ou ambos) ou tratamento medicamentoso anti-hipertensivo para história de hipertensão, e 5) glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para hiperglicemia (Alberti et al., 2009).

A prevalência da SM tem crescido em todo o mundo, de acordo com dados do *IDF*, estima-se que aproximadamente 20–25% da população mundial tenha SM (Alberti et al., 2006; Saklayen, 2018). Nos países em desenvolvimento, especialmente na América do Sul, as rápidas transições socioeconômicas e demográficas promoveram grandes aumentos nas taxas de obesidade, sedentarismo e mudança nos padrões alimentares.

No Brasil, a SM é altamente prevalente, particularmente entre aqueles com pré-diabetes, DM-2 e alto risco de DCV (De Siqueira Valadares et al., 2022). De acordo com a metanálise de Valadares et al a prevalência ajustada de SM foi de 36,1% aplicando os critérios do último consenso de 2009; 35,1% os critérios *IDF* e 29,5% o *NCEP* modificado. As mulheres foram mais afetadas pela SM de acordo com todas as definições. A SM foi significativamente associada ao risco de pré-diabetes, DM-2 e DCV, seguindo as três definições (Do Vale Moreira et al., 2020).

A maioria das pessoas com intolerância à glicose ou DM-2, tem SM, e pessoas com SM têm um risco 5 vezes maior de desenvolver DM-2; três vezes maior de doença cardiovascular e duas vezes maior risco de mortalidade em comparação com pessoas sem a síndrome (Alberti; Zimmet; Shaw, 2006; Do Vale Moreira et al., 2020).

A resistência à insulina e a obesidade central são considerados os principais fatores predisponentes associados a genética, sedentarismo, dieta, envelhecimento e um estado pró-inflamatório associado a alterações hormonais (Saklayen, 2018; Ambroselli et al., 2023).

No mundo, uma em cada nove pessoas vivem com Diabetes *Mellitus* (DM), estimando-se cerca de 589 milhões de adultos de 20 a 79 anos, com a previsão de que este número aumente para 853 milhões até 2050 (“IDF Diabetes Atlas | Global Diabetes Data & Statistics”, 2025). O DM foi responsável por 3,4 milhões de mortes em 2024 – um óbito a cada nove segundos. Estima-se que 90–95% de todos os casos de diabetes sejam do tipo 2 (“IDF Diabetes Atlas | Global Diabetes Data & Statistics”, 2025).

O Brasil está entre os dez países com maior número de adultos (20 a 79 anos) com DM no mundo, com prevalência de 10,6%, a qual corresponde a mais de 16 milhões de casos de diabetes no país (“Brazil - International Diabetes Federation”, 2025). Estima-se que 80-90% das pessoas com DM-2 tem síndrome metabólica (SM) (“Brazil - International Diabetes Federation”, 2025).

A crescente prevalência de DM em países em desenvolvimento está intimamente ligada à industrialização e ao desenvolvimento socioeconômico (Saurabh, 2023). Estima-se que atualmente 20% da população com diabetes reside na região do Sudeste Asiático, com uma prevalência crescente em todos os países, levando a grandes impactos econômicos, sociais e de saúde. Com estratégias preventivas, mudanças no estilo de vida e medicamentos, o diabetes pode ser bem controlado; além disso, o controle rigoroso da glicemia reduz o risco de complicações como neuropatia, retinopatia e doença renal (ElSayed et al., 2025c).

O DM-2 é, atualmente, um problema de saúde pública de predominância global (“IDF Diabetes Atlas | Global Diabetes Data & Statistics”, 2025). É caracterizado pela resistência periférica à insulina e disfunção das células beta (β) pancreáticas, causada por defeitos na sinalização ou secreção de insulina, pela ativação de várias vias de estresse e pela desregulação do SNC. É bem aceito que o preditor mais preciso para

o desenvolvimento de DM-2 é a obesidade (ElSayed et al., 2025a). Portanto, muita atenção também tem sido dada à contribuição dos nutrientes e das vias de detecção de nutrientes em situações de excesso calórico crônico. A maior parte do interesse no papel dos nutrientes no diabetes está centrada nos macronutrientes, como carboidratos e gorduras, mas os micronutrientes, como ferro, zinco e magnésio, também estão intimamente associados ao diabetes (Petroni et al., 2021). No entanto, ainda não está claro se a deficiência de micronutrientes como o zinco causa a doença ou é uma consequência (Fukunaka; Fujitani, 2018).

Há evidências fortes e consistentes de que o controle da obesidade pode atrasar a progressão do pré-diabetes para DM-2, e é altamente benéfico no tratamento dessa condição (ElSayed et al., 2025a). Em pessoas com DM-2 e sobrepeso ou obesidade, uma perda modesta de peso melhora a glicemia e reduz a necessidade de medicamentos, e uma maior perda de peso reduz substancialmente a hemoglobina glicada (HbA1C) e a glicemia de jejum e pode promover a remissão sustentada do diabetes (ElSayed et al., 2025b).

A ciência da nutrição para DM continua a evoluir, com mudança no próprio entendimento sobre nutrição. Estamos nos afastando da ênfase em macronutrientes, que incluem carboidratos, proteínas e gorduras, e micronutrientes, que incluem vitaminas e minerais, e, em vez disso, focando em alimentos. Além disso, promover escolhas alimentares ricas em nutrientes, definidas como alimentos ricos em micronutrientes, embora relativamente baixos em calorias (por exemplo, vegetais, frutas e leguminosas), é útil. Esta abordagem integrada baseada em alimentos está alinhada com a orientação dietética da *American Heart Association (AHA)* de 2021 (Lichtenstein et al., 2021) para melhorar a saúde cardiovascular, com as diretrizes da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (Levin et al., 2024), com o relatório de consenso tipo 1 da *European Association for the Study of Diabetes, American Diabetes Association (ADA)* (Holt et al., 2021), com o *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025* (“Dietary Guidelines for Americans”, 2025) e com o Guia Alimentar para a População Brasileira (“Guia Alimentar para a População Brasileira — Ministério da Saúde”, 2014). Simplificando, as pessoas comem alimentos, não nutrientes, e as recomendações nutricionais precisam ser aplicáveis ao que as pessoas realmente comem (Committee et al., 2025).

Desde o surgimento das sociedades civilizadas, o processamento e o cozimento de alimentos resultaram em uma diminuição significativa no conteúdo de alguns micronutrientes dos alimentos, juntamente com um aumento significativo no consumo de alimentos processados; em contraste, o consumo de frutas e vegetais diminuiu, levando a uma redução significativa no consumo de minerais como potássio e magnésio e um aumento significativo na ingestão de sal (Khalid et al., 2024a). De forma semelhante, vegetais de folhas verdes escuras e grãos integrais, incluindo batatas brancas, são ricos em magnésio. Pacientes com DM podem apresentar ganhos notáveis nos níveis de potássio e magnésio se consumirem mais frutas e vegetais (Khalid et al., 2024).

A vitamina D no contexto do diabetes gerou muitas pesquisas, mas a suplementação universal de vitamina D para pessoas com DM-1 ou DM-2 sem deficiência não é recomendada neste momento (Committee et al., 2025). Embora Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) (Barbarawi et al., 2020; Dadon et al., [S.d.]; Pittas et al., 2023) sugiram um benefício potencial de suplementação com vitamina D em populações específicas, outros estudos não encontraram nenhum benefício ou resultados mistos (Committee et al., 2025).

É importante identificar fatores de risco modificáveis do DM-2 para prevenir esse problema de saúde pública. Estudos observacionais prospectivos demonstraram a importância da dieta e dos padrões alimentares na prevenção e no tratamento do DM-2 (Petroni et al., 2021). Os micronutrientes geralmente são ignorados na dieta devido a padrões alimentares inadequados ou falta de conscientização (Khalid et al., 2024).

2.3. Magnésio

O magnésio é abundante em nozes, vegetais de folhas verdes, leguminosas e cereais integrais, enquanto está praticamente ausente em alimentos processados. A ingestão alimentar de magnésio é insuficiente em uma grande proporção das populações europeias e norte-americanas, onde os padrões alimentares ocidentais repletos de alimentos processados são usuais (Dominguez et al., 2020). As Diretrizes Dietéticas para Americanos recomendam uma ingestão diária de 420 mg de magnésio para homens e 320 mg para mulheres, mas as estimativas indicam que a maioria dos

americanos estão abaixo dessa recomendação (“Dietary Guidelines for Americans”, 2025) (“Dietary Guidelines for Americans”, 2025; Dominguez et al., 2020)

A Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição (*NHANES*) de 2001-2008 mostrou que mais de 50% da população adulta não consumia a ingestão recomendada de magnésio, independentemente do seu peso. A Diretriz Dietética para Americanos de 2015-2020 identificou particularmente o magnésio como um dos nutrientes em falta (Salinas et al., 2024 ; Dietary Guidelines for Americans, 2025).

Embora os sinais clínicos de deficiência evidente de magnésio (hipomagnesemia) sejam raros, a ingestão inadequada de magnésio tem sido associada à resposta inflamatória crônica e a várias doenças crônicas, incluindo DCV, DM-2 e distúrbios neurológicos (Pickering et al., 2020; O'Connor et al., 2022). Idosos com obesidade habitualmente têm menor ingestão alimentar de magnésio do que adultos mais jovens, além da diminuição da absorção intestinal e do aumento da excreção urinária com a idade, o que indica que adultos mais velhos com obesidade podem estar em risco particular de inadequação desse mineral (Jun et al., 2020).

A hipomagnesemia também tem sido associada ao DM há muito tempo, mas a etiologia ainda não é totalmente conhecida (Gheorghe et al., 2024). Em uma metanálise de 15 estudos de coorte prospectivos com 539.735 participantes a ingestão de magnésio foi associada a um risco significativamente menor de DM-2 (Xu et al., 2015), com a incidência de hipomagnesemia em pacientes com DM-2 variando amplamente de 13,5 a 47,7%. No entanto, a deficiência de magnésio subclínica ou mantida é frequentemente subestimada (Salinas et al., 2024).

Todos os pacientes com diabetes correm o risco de ter hipomagnesemia relacionada à hiperglicemia. O nível plasmático de magnésio foi encontrado inversamente correlacionado com o nível de glicemia de jejum e a taxa de excreção renal de magnésio (Albaker et al., 2022). Isso pode indicar que a hiperglicemia grave está associada à diminuição da reabsorção tubular de magnésio. Além disso, a resistência à insulina e/ou a hiperinsulinemia (aumento sérico da insulina) também causam um declínio na absorção renal de magnésio e aumento da excreção (Albaker et al., 2022). Outras causas relevantes de hipomagnesemia em pessoas com DM é a ingestão insuficiente do mineral, e o uso de medicações que podem interferir em sua absorção e/ou metabolismo (Drenthen et al., 2024a).

O DM-2 está associado a um estado inflamatório crônico de baixo grau, que pode levar à resistência à insulina, ao risco de aterosclerose e a outras complicações relacionadas (Wongdokmai et al., 2021). Baixos níveis de magnésio têm sido associados a um ambiente pró-inflamatório em pessoas com DM-2 e a complicações micro/macrovaskulares (Drenthen et al., 2024b).

O magnésio é um cofator essencial de várias enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos. Ele desempenha um papel importante na regulação da ação da insulina e da homeostase da glicose. O magnésio aumenta a sensibilidade à insulina regulando a atividade da tirosina quinase dos receptores de insulina e a autofosforilação nesses receptores. Além disso, o magnésio impede a entrada de cálcio nos adipócitos. Níveis reduzidos de magnésio intracelular resultam no acúmulo de cálcio nos adipócitos, seguido por aumento da inflamação e estresse oxidativo, bem como aumento da resistência à insulina (Albaker et al., 2022).

No estudo de Lima *et al*, a frequência de depleção de magnésio dentro das células mononucleares do sangue periférico foi alta e mais pronunciada em pacientes com obesidade (Lima de Souza e Silva, 2014). Os baixos níveis de magnésio intracelular observados em pacientes com resistência à insulina, presentes em 50% desses pacientes, sugerem um mecanismo potencial para explicar essa prevalência elevada de depleção de mineral intracelular (Lima de Souza e Silva, 2014). A insulina tem efeitos iônicos específicos para estimular o transporte de magnésio do compartimento extracelular para o intracelular, com mecanismo pouco claro. A alta prevalência de depleção de magnésio em pessoas com obesidade também pode ser explicada pela baixa ingestão de alimentos ricos nesse mineral, conforme descrito por outros estudos (Piuri et al., 2021b).

Baixos níveis extracelulares de magnésio ativam o canal de cálcio do tipo L e o receptor N-metil-D-aspartato, o que aumenta a concentração de cálcio intracelular. O cálcio intracelular estimula a produção da substância P, ativa o NF- κ B e promove a secreção do TNF e da IL6, que promovem a liberação da proteína C reativa (PCR) pelo fígado (Drenthen et al., 2024b). A suplementação de magnésio demonstrou diminuir os níveis circulantes de PCR de alta sensibilidade (hs), TNF e IL6 em pessoas com DM-2 (Drenthen et al., 2024b).

A ação das células beta pancreáticas não é afetada pelo magnésio, mas o nível de resistência à insulina pode ser agravado pela sua deficiência. Embora os

mecanismos moleculares subjacentes ao efeito do magnésio na sensibilidade à insulina não sejam totalmente compreendidos, a maioria das evidências aponta para uma autofosforilação reduzida do receptor de insulina, aumento do estado inflamatório crônico e redução da expressão de GLUT-4 (*Glucose Transporter Type 4*) associada à hipomagnesemia (Drenthen et al., 2024a).

A hiperglicemia afeta a glicação de lipoproteínas, além de outros efeitos desfavoráveis que causam aterosclerose acelerada (Hamedifard et al., 2020). O magnésio é um dos cofatores cruciais nos processos enzimáticos que requerem trifosfato de adenosina (ATP) e quinase, portanto, desempenha um papel importante nas vias metabólicas da glicose e contribui para o metabolismo das lipoproteínas modulando a enzima HMG-CoA redutase. A deficiência de magnésio e a hiperglicemia crônica favorecem a inflamação, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial, condições que promovem a oxidação da LDL e a formação de placas ateroscleróticas (Hamedifard et al., 2020).

A maior parte (99%) do magnésio no corpo é armazenada no interior de células e o magnésio sérico constitui apenas 1% do magnésio total no corpo. Resnick *et al.* (1993) demonstraram, em seu estudo, que os níveis totais de magnésio sérico não refletem o estado do magnésio dentro das células, e concluíram que a depleção de magnésio sérico ionizado ou de magnésio intracelular pode ser observada com concentrações séricas normais, o que pode ser atribuído à falta de sensibilidade aos níveis totais desse mineral (Albaker et al., 2022).

Alguns pesquisadores forneceram dados importantes indicando que o suplemento oral de magnésio melhora a sensibilidade à insulina mesmo em indivíduos com sobrepeso, sem diabetes e com magnésio sérico normal (Solati M, 2019). A ingestão dietética recomendada de magnésio para homens e mulheres é de 420 e 320 mg/dia, respectivamente. A ingestão diária máxima tolerável para suplemento em adultos é de 350 mg, de acordo com o NIH (*National Institutes of Health - USA*), mas a dose do suplemento em muitos estudos varia de 200 a 630 mg/dia. Provavelmente, nesses pacientes com resistência à insulina, doses maiores de suplementos podem ser necessárias para corrigir a depleção de magnésio intracelular (Lima de Souza e Silva, 2014).

A suplementação de magnésio é bem tolerada, mas pode causar sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia, náuseas e vômitos. Sais orgânicos de magnésio

são geralmente mais bem absorvidos, geralmente seguidos por cloreto de magnésio e, em seguida, óxido de magnésio. A tendência a causar diarreia é provavelmente inversamente proporcional à capacidade de absorção dos sais (Salinas et al., 2024).

2.4. Zinco

O zinco (Zn) é um mineral essencial envolvido em múltiplos aspectos do metabolismo celular, sendo cofator para a atividade de mais de 200 enzimas e é crítico para o funcionamento do sistema imunológico, divisão celular e síntese de proteínas e DNA (Stiles; Ferrao; Mehta, 2024a). O zinco também é necessário para o crescimento e desenvolvimento normais, desde o útero até a puberdade. O corpo humano não possui um sistema de armazenamento de zinco a longo prazo, sendo necessária uma ingestão alimentar regular para manter suas múltiplas funções fisiológicas. Apesar da importância clínica de se avaliar o estado nutricional desse mineral, ainda não há um biomarcador único e específico disponível. As concentrações plasmáticas de zinco são comumente utilizadas, mas apresentam baixa especificidade, pois sofrem influência de diversos fatores não relacionados diretamente ao *status* nutricional, como infecções, inflamação aguda, estresse metabólico e variações no ciclo circadiano. (Bailey; West; Black, 2015^a; Stiles; Ferrao; Mehta, 2024b).

O zinco é encontrado principalmente em produtos de origem animal e frutos do mar. Semelhante ao ferro, a absorção de zinco é prejudicada por fitatos, fibras e ligninas, todos os quais prejudicam a biodisponibilidade de fontes não animais de zinco (Bailey; West; Black, 2015a). Cálcio e caseína podem reduzir a biodisponibilidade do zinco do leite de vaca. Globalmente, estima-se que 17,3% da população tenha ingestão inadequada de zinco, com as estimativas mais altas na África (23,9%) e na Ásia (19,4%). Gestantes e seus filhos pequenos são os grupos de maior risco para deficiência de zinco (Bailey; West; Black, 2015a). Além da baixa ingestão, pessoas com DM não controlado e com doença renal, apresentam perda de zinco pelos rins; portanto, a reposição de zinco em pacientes com DM pode ser necessária para melhorar o controle glicêmico. Estudos anteriores confirmaram o aumento da perda de zinco em pessoas com diabetes e microalbuminúria (Attia et al., 2022).

O zinco atua no transporte de glicose para dentro das células aumentando a fosforilação da subunidade β do receptor de insulina e aumentando a ativação da

fosfatidilinositol3-quinase (PI3K) e da proteína quinase B ou Akt que são enzimas chaves na via de sinalização da insulina. Além disso, transportadores de zinco (como ZnT8) são importantes para a estrutura, secreção e compartimentação da insulina em células beta do pâncreas. O zinco também estimula a molécula IRAP (*Insulin-Regulated Aminoamidase*), que por sua vez permite a translocação de GLUT4 para a superfície celular e permite o transporte de glicose para dentro da célula. Além disso, desempenha um papel importante na estabilização dos hexâmeros de insulina e no seu armazenamento dentro das células β pancreática (Hamedifard et al., 2020).

O estresse oxidativo é uma via comum na patologia humana, incluindo no diabetes e suas complicações. No DM, o aumento da produção de radicais livres e do estresse oxidativo ocorre principalmente devido à glicação não enzimática de proteínas, à oxidação da glicose e ao aumento da peroxidação lipídica (Nazem et al., 2023). Esses processos provocam danos em enzimas e estruturas celulares, além de contribuírem para o desenvolvimento da resistência à insulina. O desequilíbrio do estado redox celular leva à formação excessiva de ROS e de espécies reativas de nitrogênio (ERN), que causam danos oxidativos a componentes celulares essenciais, como proteínas, lipídios e DNA (Nazem et al., 2023).

Em relação às propriedades antioxidantes do zinco, foi relatado que ele atua como cofator para enzimas antioxidantes como a SOD (Cu/Zn SOD). Relatou-se que o metabolismo do zinco é prejudicado devido a complicações do DM-2, embora existam controvérsias sobre a eficácia da ingestão de zinco na melhora do estresse oxidativo associado a essa doença (Albaker et al., 2022; Fukunaka; Fujitani, 2018).

Além disso, o zinco regula as vias de sinalização intracelular das células imunes inatas e adaptativas, influencia as respostas imunes, incluindo a produção de anticorpos, a sinalização inflamatória e a diferenciação de linfócitos e, portanto, desempenha um papel essencial na funcionalidade do sistema imunológico (Stiles; Ferrao; Mehta, 2024b). Já foi demonstrado benefícios do zinco para a prevenção de DM e hiperglicemia (Wang et al., 2019), mas ainda há controvérsias sobre a dose e a duração da suplementação. Como o zinco é necessário para o funcionamento normal de muitas enzimas antioxidantes, a suplementação de zinco pode ser terapeuticamente importante no equilíbrio dos fatores de estresse oxidativo e no controle das complicações do diabetes. O papel da homeostase do zinco na

patogênese do diabetes e da obesidade é parcialmente atribuído às propriedades antioxidantes (Nazem et al., 2023).

Alguns estudos mostram que a baixa ingestão de zinco pode não ser suficiente para conferir proteção contra mediadores do estresse oxidativo induzidos pelo DM, sendo necessário a suplementação, porém há inconsistências entre os estudos sobre a dose e a duração da suplementação de zinco. Portanto, em condições patológicas como DM, a ingestão de zinco maior que a RDA sugerida para atingir efeitos terapêuticos completos (Nazem et al., 2023).

Metanálises de suplementação de zinco em humanos também sugeriram efeitos favoráveis na glicemia de jejum e na HbA1c (Wang et al., 2019). A maioria dos ensaios identificados nessa revisão, no entanto, são pequenos (entre 20 e 30 participantes por grupo), de curto prazo (até seis e 12 semanas de suplementação) e em países de baixa e média renda (Irã, Iraque, Índia, Sri Lanka) onde as dietas podem ser deficientes em zinco (Attia et al., 2022; Saurabh, 2023).

No estudo de Attia *et al* (2022) o zinco suplementado foi geralmente bem tolerado e a adesão foi alta; a porcentagem de todas as doses administradas foi de 88% ($\pm 10\%$) para o grupo zinco versus 86% ($\pm 12\%$) para o grupo placebo; isso se traduz em 66% do grupo placebo apresentando pelo menos 80% de adesão, contra 63% no grupo ativo. Nem todos os participantes preencheram o questionário de efeitos colaterais, mas para aqueles que o fizeram, boca seca, azia, indigestão, dor de estômago, diarreia e cólicas foram os sintomas mais comuns e foram igualmente distribuídos entre os dois grupos. Não houve eventos adversos graves.

Um estudo publicado de coorte prospectivo nos Estados Unidos (Sun et al., 2009) analisou 82 mil mulheres e demonstrou que a baixa ingestão de zinco resulta em um risco 17% maior de desenvolver diabetes em comparação com aquelas mulheres que ingerem quantidades suficientes de zinco. Em 2014, um outro estudo da China (Shan et al., 2014) relatou uma correlação negativa entre as concentrações de zinco plasmático e o início do diabetes. A baixa ingestão crônica de zinco está associada a um risco aumentado de diabetes. Portanto, espera-se que a suplementação de zinco seja um método eficaz para prevenir a SM e o diabetes (Fukunaka; Fujitani, 2018).

A obesidade e a inflamação relacionada à obesidade estão relacionadas ao estado anormal de micronutrientes. Entre esses micronutrientes, a deficiência de zinco

também é um problema comum em indivíduos com obesidade. Estudos anteriores também demonstraram que o nível plasmático e a ingestão alimentar de zinco são insuficientes em indivíduos com obesidade (Khorsandi et al., 2019).

O zinco está envolvido na modulação da expressão da leptina, adipocina com ação anorexígena que atua na supressão do apetite e no aumento do gasto energético (Rezaei et al., 2023). Esse efeito ocorre por meio da ativação do sistema nervoso simpático, que induz a expressão do gene *UCP-1* (*Uncoupling Protein 1*), proteína mitocondrial responsável pela termogênese adaptativa no tecido adiposo marrom, promovendo a dissipação de energia sob a forma de calor. A leptina também pode aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir o acúmulo de triglicerídeos no músculo esquelético e no tecido hepático, independentemente de seu efeito na dieta e no peso (Rezaei et al., 2023).

Estudos anteriores sugerem também que o zinco tem um papel essencial na síntese de serotonina, que estimula a saciedade e reduz a ingestão de alimento (Jing; Sun; Weng, 2007). Em um desses estudos, a apelin sérica, um biomarcador inflamatório do tecido adiposo, reduziu significativamente no grupo zinco no final da semana 15 em comparação com a linha de base, e essa redução foi significativa em comparação com o grupo placebo (Khorsandi et al., 2019).

O fígado é o órgão de armazenamento de zinco, assim, a deficiência desse mineral é comum em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doença muito frequente em pessoas com obesidade e DM-2. A suplementação de zinco pode ter efeitos positivos no eixo intestino-fígado, reduzindo a endotoxemia, reduzindo o estresse oxidativo e a produção de citocinas inflamatórias, estabilizando a barreira de defesa intestinal e exercendo efeitos positivos na apoptose dos hepatócitos (Rezaei et al., 2023). A obesidade tem sido associada ao declínio cognitivo e a efeitos adversos na saúde cerebral, a partir de um estado inflamatório que afeta não só a periferia, como também o SNC, piorando as funções cognitivas e executivas (De Vargas et al., 2023). O zinco é um mineral com importantes funções neurológicas, no entanto, os efeitos dele na cognição em estudos clínicos ainda não estão totalmente esclarecidos (De Vargas et al., 2023).

2.5. Selênio

Selênio (Se) é um oligoelemento essencial que é absorvido da dieta, principalmente na forma de selenometionina (SeMet) de plantas e selenocisteína

(Sec) de fontes animais ou derivados delas. As ações biológicas do selênio são mediadas principalmente por selenoproteínas que incluem glutathione peroxidases, tioredoxina redutases e iodotironina desiodases (Rayman, 2020). O genoma humano contém 25 genes que codificam selenoproteínas as quais têm uma ampla gama de funções essenciais, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunológicos e antivirais, e são necessárias ao retículo endoplasmático (RE), para a produção do hormônio tireoidiano, atividade cerebral e sistema reprodutivo (Steinbrenner; Duntas; Rayman, 2022a).

Evidências clínicas e moleculares crescentes indicam uma associação do estado de selênio com a manutenção da saúde e riscos de doenças como doenças cardiovasculares, infecções e câncer e seu prognóstico. A deficiência de selênio pode ser superada por escolhas nutricionais ou suplementação, o que provou ser uma medida preventiva promissora em regiões com ingestão baixa de selênio (Demircan et al., 2024).

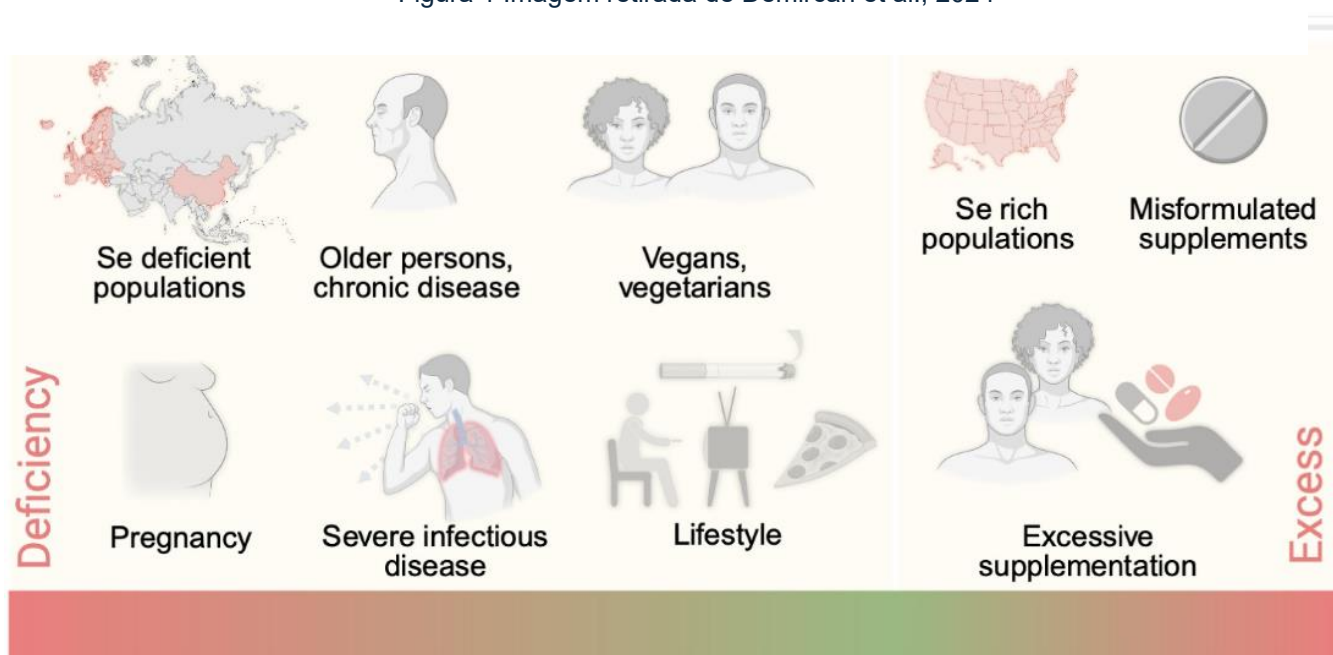
No entanto, em 2007 um resultado inesperado do *Nutritional Prevention of Cancer Trial* nos EUA foi que os participantes tratados com selênio (200 µg/dia) por um acompanhamento médio de 7,7 anos tiveram uma probabilidade maior de desenvolver DM-2 em comparação com uma coorte semelhante de participantes tomando placebo. No entanto, os participantes eram idosos (idade média de 63,2 anos) com diagnóstico autorrelatado de DM-2 e os riscos aumentados para essa condição entre os participantes tratados com selênio não foram mais evidentes quando comparados com pacientes dentro do tercil superior do IMC (> 26,76 kg/m²), que geralmente têm um consumo inadequado de macro e micronutrientes (Cavedon et al., 2020; Steinbrenner; Duntas; Rayman, 2022b). Em outros ECRs com selênio, não foi observado um risco maior para DM-2 para aqueles que receberam selênio em comparação com um placebo (Kohler et al., 2018).

Kim et al., realizaram uma metanálise em 2019 de 20 estudos observacionais, avaliando 47.930 indivíduos, e relataram que altos níveis de selênio foram significativamente associados à presença de DM, embora tenha sido encontrada heterogeneidade significativa. Esse estudo utilizou diferentes subgrupos de selênio com base no sangue, dieta, urina e unhas e encontrou uma associação significativa entre alto teor de selênio e a presença de DM (Kim et al., 2019).

O selênio é essencial para a vida humana e é obtido principalmente por meio da dieta, entre alimentos como frutos do mar, carnes, laticínios, ovos e castanhas-do-pará. O teor de selênio em grãos e vegetais depende muito da área de cultivo, já que a qualidade do solo e a disponibilidade de selênio durante o cultivo são os parâmetros decisivos que controlam seu teor nas plantas. Semelhante ao teor de selênio nas plantas, a qualidade nutricional dos alimentos de origem animal depende em grande parte da alimentação fornecida durante o crescimento. O selênio é regularmente, mas nem sempre, suplementado durante a criação de gado, esse fato permite que os efeitos da deficiência e do excesso de selênio sejam observados no mundo natural (Rayman, 2020).

Consequentemente, monitorar a ingestão de selênio por meio de questionários de frequência alimentar é um desafio analítico. Em analogia ao iodo, mas em contraste com muitos outros oligoelementos, o selênio está sujeito a grande variação global. Consequentemente, o *status* médio da população em diferentes áreas do mundo difere substancialmente; a maior parte, por exemplo, dos EUA ou do Japão, é caracterizada por ingestão adequada, enquanto muitas partes da Europa, juntamente com várias áreas da Ásia e da África, são consideradas deficientes em selênio, particularmente, certas partes da China, como mostrado na Figura 1 (Demircan et al., 2024).

Figura 1 Imagem retirada de Demircan et al., 2024



Alguns estudos encontraram concentrações sanguíneas de selênio inversamente correlacionadas com a obesidade, tornando a deficiência desse micronutriente um possível marcador de adiposidade. Concentrações sanguíneas mais baixas de selênio correlacionam com um maior risco de depressão, em contrapartida a uma dieta enriquecida, a qual parece melhorar o estado psicoemocional e o humor de pessoas com obesidade (Cavedon et al., 2020).

A dose recomendada de selênio varia em diferentes países, devido às diferenças nas características geográficas e raciais, além dos hábitos alimentares de cada população. Assim, é difícil estimar a dose ideal devido à quantidade limitada de estudos; no entanto, a maioria dessas pesquisas sugere que pacientes com distúrbios metabólicos podem precisar de quantidades acima dos 55 mcg/dia de selênio recomendada para a população saudável como 82 até 200 mcg/dia. A suplementação de selênio pode, portanto, exercer efeitos benéficos na redução da resistência periférica e central à leptina (por meio de sua atividade antioxidante, aumentando a atividade das selenoproteínas e interagindo com biomarcadores inflamatórios), e por meio de um efeito direto no tecido adiposo (Cavedon et al., 2020).

A ligação entre selênio e SM pode envolver metabolismo anormal no tecido adiposo, com liberação excessiva de ácidos graxos livres e/ou hormônios, incluindo leptina, adiponectina, citocinas e proteínas pró-inflamatórias (Wongdokmai et al., 2021). Embora uma dieta adequada em selênio seja importante para a saúde humana, a sua suplementação para além do nível adequado não é recomendada como um tratamento adjuvante “antioxidante” para DM-2 ou suas comorbidades metabólicas (Steinbrenner; Duntas; Rayman, 2022a)

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo, com abordagem quantiquantitativa. A investigação envolveu a aplicação de questionários estruturados a pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica e a profissionais da saúde, com o objetivo de analisar a ingestão alimentar de magnésio, zinco e selênio e mapear práticas clínicas relacionadas à suplementação de micronutrientes.

3.2 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de agosto a novembro de 2024 por meio de questionários, com o intuito de compreender melhor a relação entre suplementação de micronutrientes (vitaminas e minerais), obesidade e síndrome metabólica na prática clínica de pacientes sob acompanhamento médico e/ou nutricional. Foram aplicados dois instrumentos principais: um questionário de frequência alimentar reduzido do ELSA Brasil, que avalia a alimentação habitual dos participantes nos últimos 12 meses, conforme os grupos alimentares do Guia Alimentar para a População Brasileira; e um segundo questionário, destinado a médicos e nutricionistas, visando avaliar o conhecimento e as práticas clínicas relacionadas à avaliação e tratamento das deficiências de micronutrientes em pacientes com síndrome metabólica e/ou obesidade.

3.3 População e amostra

Foram selecionados para responder presencialmente os questionários impressos pacientes de 18 a 70 anos de idade atendidos no ambulatório de endocrinologia do Centro Universitário de Mineiros –UNIFIMES/GO e no Centro de oftalmologia e especialidades de Mineiros-GO, que tinham diagnóstico de obesidade e/ou síndrome metabólica de acordo com os critérios definidos pelo último consenso da Federação Internacional de Diabetes (IDF) junto com outras entidades científicas publicado em 2009. Foram excluídos pacientes com idade menor que 18 anos e acima de 70 anos e aqueles com comorbidades não relacionadas a síndrome metabólica ou obesidade. Os profissionais de saúde participantes foram médicos e nutricionistas que trabalham na região do sudoeste goiano que atendem pacientes com síndrome

metabólica e obesidade e que por livre demanda aceitaram o convite realizado via WhatsApp. Foram excluídos profissionais que não eram médicos ou nutricionistas.

3.4 Conteúdo dos questionários

Os questionários aplicados aos pacientes abordaram aspectos como histórico de saúde, variáveis antropométricas (peso e altura), sexo, uso de suplementos nutricionais e hábitos alimentares (**Anexo A**). Aos profissionais de saúde, o instrumento investigou a prática clínica no atendimento a pacientes com síndrome metabólica e obesidade, com foco nas estratégias de diagnóstico e tratamento das deficiências de micronutrientes (**Anexo B**).

3.5 Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, conforme o parecer consubstanciado nº 6.931.400, emitido em 04 de julho de 2024, vinculado ao CAAE nº 79414324.0.0000.5344 (**Anexo C**). Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram devidamente aprovados pelo CEP e assinados pelos participantes, em conformidade com a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (**Anexos D e E**).

3.6. Avaliação dos dados e análises estatísticas

Todas as figuras desta análise foram produzidas utilizando a linguagem R, por meio de pacotes *pheatmap* (“GitHub - raivokolde/pheatmap: Pretty heatmaps”, [S.d.]), e *ggplot2* (Wickham et al., 2019) em conjunto com funções estatísticas básicas.

Para a obtenção do *heatmap* de padrão alimentar, foi construída uma matriz com os dados de frequência alimentar (pacientes x alimentos), onde os valores foram convertidos em categorias numéricas de 1 (consumo frequente) a 8 (nunca/quase nunca). A matriz foi usada na função *pheatmap* para gerar um mapa de calor com *clustering* hierárquico, agrupando pacientes com padrões alimentares semelhantes.

Após, o *heatmap* foi enriquecido com anotações laterais representando variáveis clínicas dos pacientes (idade, IMC e sexo), permitindo visualizar relações entre características clínicas e padrões alimentares.

Para a análise dos componentes principais (PCA), utilizou-se a função *prcomp* para realizar a redução de dimensionalidade sobre os dados de frequência alimentar

(após exclusão de colunas com variância zero). A visualização dos dois primeiros componentes (PC1 e PC2) foi feita com *ggplot2*. As cores dos pontos representam o sexo dos pacientes, as formas geométricas indicam os clusters alimentares, e elipses tracejadas foram adicionadas com *stat_ellipse* para sugerir agrupamentos.

No que tange aos gráficos de comparação entre IMC, sexo e padrão alimentar, estes foram gerados com *ggplot2*, utilizando *geom_boxplot* e *geom_point*. Os testes estatísticos como o teste t de *Welch* e correlações de Pearson foram realizados com *t.test* e *cor.test*, e os valores de p, médias e intervalos de confiança foram incluídos nas legendas ou descrições dos gráficos.

As frequências alimentares foram convertidas em frequência diária, e associadas às porções médias de 100g conforme a Tabela TACO (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos -NEPA/UNICAMP). Os valores obtidos foram comparados com as Ingestões Diárias Recomendadas (IDR) do ILSI Brasil 2023, ajustadas ao sexo dos pacientes. Segundo as Ingestões Dietéticas de Referência do ILSI Brasil (2023) e do Institute of Medicine (IOM, 2006), as recomendações para adultos são de 420 mg/dia de magnésio para homens e 320 mg/dia para mulheres; 11 mg/dia de zinco para homens e 8 mg/dia para mulheres; e 55 µg/dia de selênio para ambos os sexos.

4. RESULTADOS

Inicialmente, foram selecionados 21 pacientes com diagnóstico de obesidade e/ou síndrome metabólica. No entanto, três participantes foram excluídos da amostra final por não responderem à maior parte dos questionários ou por apresentarem dados incompletos. Assim, a amostra final foi composta por 18 pacientes. Nessa amostra, foi observado uma heterogeneidade nas respostas do questionário, as quais estão sumarizadas na **Tabela 1**. As variáveis de destaque foram a idade, oscilando entre 21 e 64 anos, os critérios de obesidade de graus elevados bem presente (com Índice de Massa Corporal, IMC, variando entre 24 e 54,9 kg/m²) e a presença de circunferência abdominal elevada (≥ 88 cm para mulheres e ≥ 102 cm para homens). Em relação às comorbidades, a partir da aplicação dos critérios diagnósticos de SM — definidos como a presença de três ou mais dos seguintes fatores: circunferência abdominal aumentada, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), triglicerídeos elevados e HDL-colesterol baixo — foi possível identificar que sete pacientes da amostra avaliativa preenchem os requisitos para esse diagnóstico. Sendo cinco do sexo feminino e dois pacientes do sexo masculino, a maioria (seis dos sete) acima de 41 anos. O paciente 2 apresenta triglicerídeos elevados; HDL baixo e IMC elevado (41,2 kg/m²), o que fortemente sugere circunferência abdominal > 102 cm, mesmo sem a medida informada, assim, ele provavelmente também é portador de SM, totalizando oito entre 18 participantes, os demais apresentam obesidade (IMC ≥ 30) mas sem critérios para SM. Dentre esses pacientes os componentes mais presentes foram circunferência abdominal aumentada, DM-2 e HAS.

Tabela 1: Perfil antropométrico e clínico dos participantes do estudo

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	Circunferência Abdominal (cm)	DM-2	Triglicerídeos Elevado	HDL Baixo	HAS
Paciente 1	36	Feminino	107,7	36,5	123	Sim	Não	Não	Sim
Paciente 2	22	Masculino	108,4	41,2	-	Não	Sim	Sim	Não
Paciente 3	36	Masculino	104	34	104	Não	Não	sim	Não
Paciente 4	21	Masculino	162	54,9	-	Não	Não	Não	Não
Paciente 5	22	Masculino	105	31,5	-	Não	Não	Não	Não
Paciente 6	31	Masculino	92	30,3	91	Não	Não	Não	Não
Paciente 7	27	Feminino	97	31,3	-	Não	Não	Não	Não
Paciente 8	21	Feminino	100	34,6	99	Não	Não	Não	Não
Paciente 9	26	Feminino	110	33,9	120	Não	Não	Não	Não
Paciente 10	47	Masculino	109	34,4	112	Sim	Sim	Sim	Não
Paciente 11	38	Feminino	115	44,9	120	Não	Não	Não	Não
Paciente 12	32	Feminino	119	42,8	119	Não	Não	Não	Sim
Paciente 13	41	Feminino	56	24	83	Sim	Sim	Sim	Sim
Paciente 14	25	Feminino	98	36,4	-	Não	Não	Não	Não
Paciente 15	51	Feminino	102	45	113	Sim	Não	Não	Sim
Paciente 16	52	Feminino	88,8	37	-	Sim	Sim	Não	Sim
Paciente 17	64	Feminino	81	32,9	120	Sim	Não	Não	Sim
Paciente 18	62	Masculino	87	28	108	Não	Não	Sim	Sim

Tabela 2 Perfil de acompanhamento nutricional dos participantes do estudo

Paciente	Orientação Nutricional	Suplementação	Prescrição	Tempo (meses)	Melhora percebida	Eventos Adversos
Paciente 1	Médico não especificado	Não	-	-	-	Não
Paciente 2	Não	Não	-	-	-	Não
Paciente 3	Nutricionista	Whey Protein e Creatina	Nutricionista	12	Sim	Não
Paciente 4	Não	Sim (sem especificação)	Médico	24	Sim	Não
Paciente 5	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 6	Nutrólogo	Ômega 3, Whey Protein, Creatina	Médico	8	Sim	Não
Paciente 7	Nutricionista	Vitamina D	Nutricionista	3	Sim	Não
Paciente 8	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 9	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 10	Médico Endocrinologista	Não	-	-	-	-
Paciente 11	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 12	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 13	Não	Ômega 3, Polivitamínico	Médico	12	Sim	Não
Paciente 14	Não	Não	-	-	-	-
Paciente 15	Nutricionista	Não	-	-	-	-
Paciente 16	Nutricionista	Vitamina D	Médico	1	Não	Não
Paciente 17	Nutricionista	Vitaminas B1,B6 e B12 e Cálcio	Médico	12	Sim	Não
Paciente 18	Médico Endocrinologista	Vitaminas D, B12 e Cálcio	Médico	6	Sim	Não

Variações de tonalidade para o vermelho, indicam resultados mais positivos, enquanto variações de tonalidade para o azul, indicam resultados mais negativos. Variáveis sociodemográficas e clínicas mapeadas: Índice de Massa Corporal (IMC), Idade, Sexo, Peso, Circunferência do Abdômen e Tempo de Suplementação.

Para aumentar a robustez da análise, foi realizada uma Análise de Componentes Principais (PCA), para a identificação de grupos ou *clusters* entre os pacientes da amostra que possam indicar algum padrão de interesse para além do que está sendo mapeado (de forma isolada, pelas variáveis estabelecidas), a partir de

uma análise integrada desses parâmetros. O PCA identificou três grupos ou *clusters* entre a amostra de 18 participantes (**Figura 2A**), a partir dos parâmetros de entrada, como perfil nutricional, sociodemográfico e clínico (**Figura 2B**). Essa abordagem é interessante pois revela que, dentro de um diagnóstico “guarda-chuva” como “síndrome metabólica e/ou “obesidade”, podem existir subgrupos com características únicas, as quais podem justificar abordagens mais personalizadas, distintas e até predição de respostas terapêuticas e prognósticos (**Figura 2C**).

Foi identificado dois componentes principais (PC), sendo eles PC1 e PC2. O PC1 é a direção que mais explica a variabilidade nos dados — ou seja, a combinação linear de variáveis (frequência de consumo dos alimentos, neste caso) que mais distingue os pacientes entre si. Já o PC2, é ortogonal (perpendicular) ao PC1 e representa a segunda maior fonte de variação nos dados. Segundo a análise, os pacientes dos dois sexos aparecem misturados/dispersos, indicando que não há uma separação clara de padrões alimentares por sexo, o que está em acordo com o resultado do teste t realizado ($p=0,55$).

A visão integrada desses componentes pode sugerir que existem mecanismos fisiopatológicos que são comuns e retêm a maior parte das informações das variáveis introduzidas, contribuindo para que estudos futuros possam esmiuçar esses mecanismos, permitindo abordagens de *big data* com a entrada de dados populacionais sobre o perfil de obesidade e síndrome metabólica mapeadas na população brasileira. A partir desses estudos, é possível identificar quantos e quem são os *clusters* nessas amostras populacionais e, ao investigar o perfil do paciente no consultório, identificar a qual *cluster* ele pertence. Assim, novas abordagens clínicas mais personalizadas podem ser desenvolvidas, levando em consideração o *cluster* que o paciente se encontra.

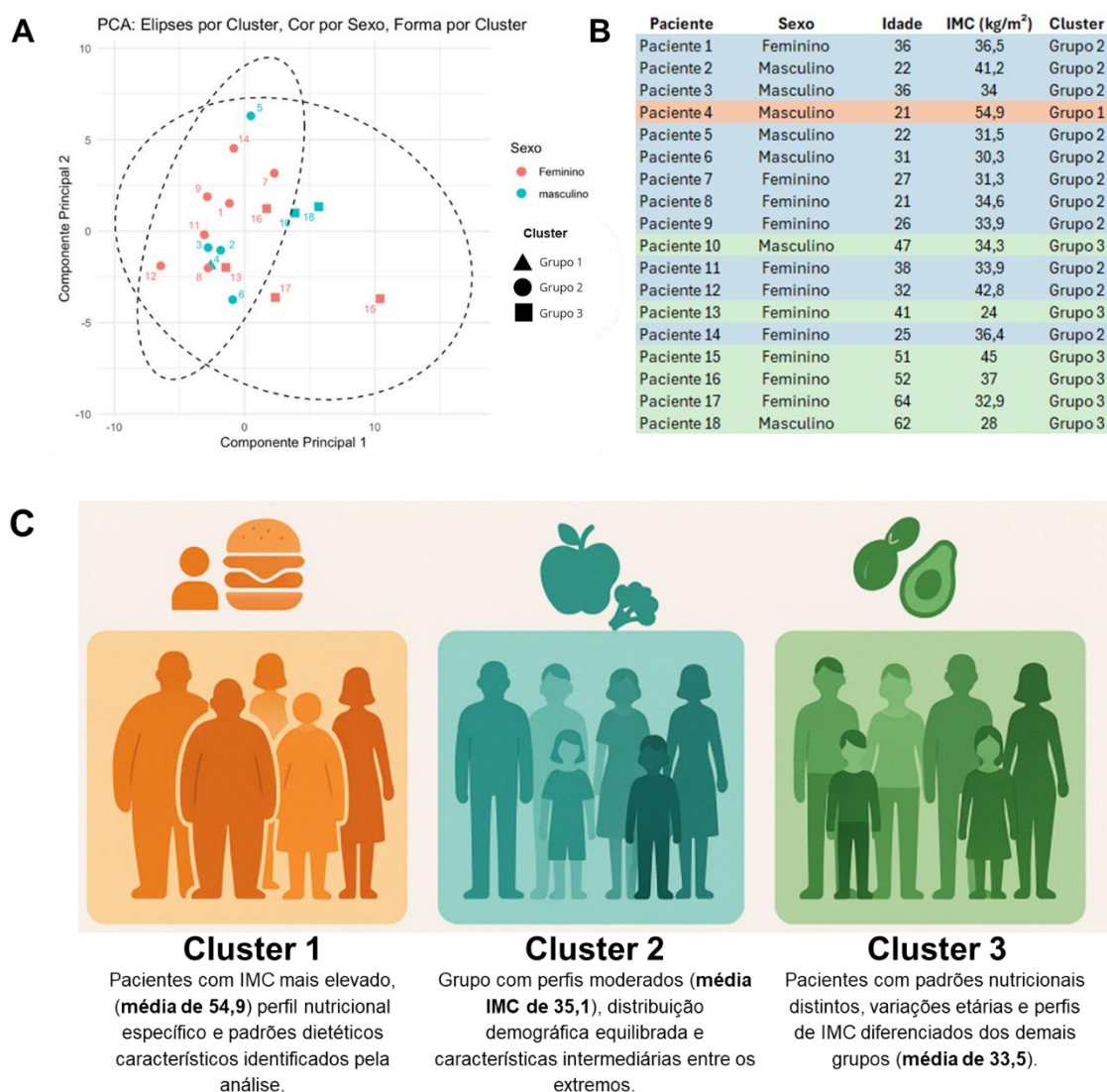


Figura 2: Análise de *clusterização* dos pacientes a partir do perfil nutricional, sociodemográfico e clínico. A) A partir da Análise de Componentes Principais (PCA), observou-se que dois componentes retêm a maior parte das informações originais, reduzindo o número de dimensões dos dados e identificando um total de três conjuntos, grupos ou *clusters*. B) Tabela indicando os dados utilizados para o PCA, com os grupos indicados (laranja, grupo ou *cluster* 1; azul, grupo ou *cluster* 2; verde, grupo ou *cluster* 3). C) ilustração representativa, de forma didática, os principais padrões identificados, facilitando a interpretação dos resultados.

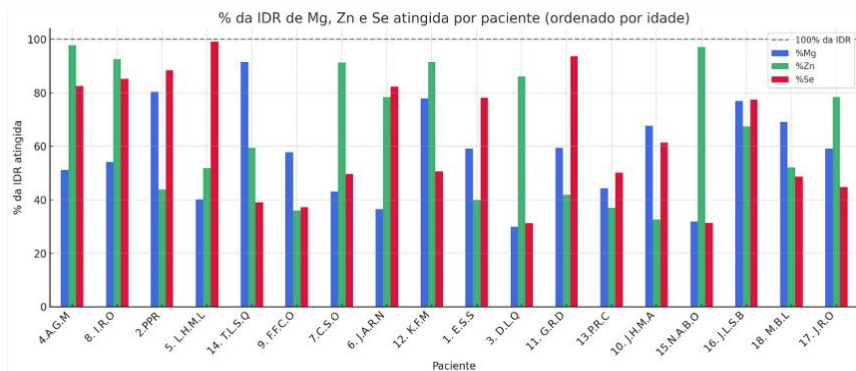
Ao investigar o padrão de frequência de suplementação da população amostrada, observa-se novamente uma heterogeneidade relevante, em que existem aqueles que suplementam e àqueles que não realizam quaisquer suplementações. Essa diversidade pode residir no fato de uma baixa conscientização sobre a relevância da suplementação de micronutrientes dentro de contextos como síndrome metabólica e/ou obesidade, e parte disso pode estar tanto na solicitação e acompanhamento

profissional, mas também na comunicação ineficiente com o paciente, a nível de saúde pública, sobre a relevância desse mapeamento. A decisão pela suplementação também pode também levar em conta a gravidade dos sintomas, percepção pessoal dos benefícios e questões individuais e reforça-se a necessidade de políticas públicas, bem como uma melhor comunicação pública sobre essas doenças, dadas suas altas prevalências populacionais.

A estimativa da ingestão diária de magnésio, zinco e selênio foi realizada para os 18 pacientes adultos com sobrepeso ou obesidade, a partir dos dados do Questionário de Frequência Alimentar (QFA) resumido – ELZA.

A média de ingestão de magnésio (Mg) foi moderadamente inferior à IDR. Apenas um paciente (paciente 5) atingiu mais de 85% da IDR. A maioria dos pacientes apresentou ingestão entre 30% e 60% da recomendação. Embora levemente superior ao magnésio, a ingestão de zinco também foi insuficiente na maior parte dos casos. Nenhum paciente atingiu 100% da IDR. A maior adequação observada foi 74,9% (paciente 4). Em relação a ingestão de selênio (Se), os valores ficaram entre 20% e 72% da IDR. Apesar de menor variabilidade, todos os pacientes ficaram abaixo do valor recomendado de 55 µg/dia como mostrado na **Figura 3A**.

A



B

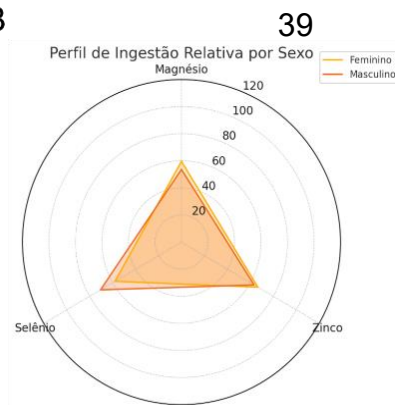


Figura 3: Porcentagem da IDR atingida de magnésio, zinco e selênio para cada paciente.

A, a linha tracejada indica o ponto de 100% da recomendação diária. B, gráfico radar comparando os sexos em relação à ingestão percentual da IDR de magnésio, zinco e selênio: Feminino: ligeiramente maior ingestão de magnésio. Masculino: destaque na ingestão relativa de selênio.

Na **Figura 3A**, nenhum paciente atingiu 100% das recomendações para todos os três micronutrientes. A ingestão subótima de magnésio e selênio foi particularmente marcante. Em contrapartida, a **Figura 3B** mostra que as diferenças por sexo são sutis.

Para analisar o quanto profissionais de saúde tem aplicado a recomendação de suplementação para o acompanhamento de pacientes do perfil da nossa amostra, foram avaliados 17 profissionais de saúde. Os resultados são mostrados na **Figura 4A**, e revelam uma diversidade de especialidades que acompanham pacientes com síndrome metabólica e/ou obesidade, entre médicos e nutricionistas, com também variabilidade na forma que as dosagens são prescritas (**Figura 4B**), sua frequência de solicitação (**Figura 4C**) e como as respostas pós-suplementação são avaliadas (**Figura 4D**).

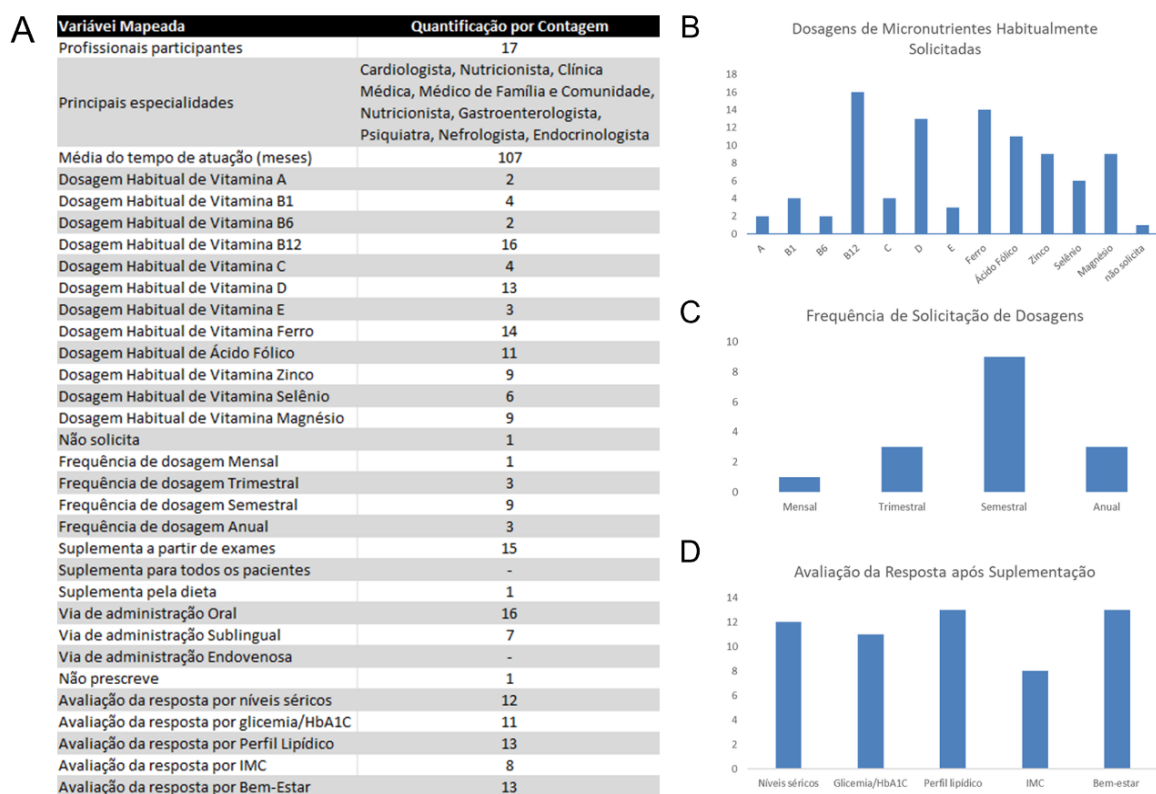


Figura 4: Perfil dos profissionais de saúde participantes do estudo quanto suas especialidades e padrões de prescrição de suplementação de micronutrientes. A, tabela resumindo os dados mapeados na entrevista, como especialidade, tempo de atuação, dosagem (e sua frequência de solicitação) de diferentes micronutrientes, vias de administração da suplementação, como é avaliada a resposta pós-suplementação e método de prescrição. B-D, gráficos ilustrativos representando as principais variáveis de interesse: dosagem de micronutrientes habitualmente solicitadas, frequência de solicitação das dosagens e avaliação da resposta após suplementação, respectivamente.

Entre os micronutrientes mais mapeados, destacam-se a vitamina B12 (16), vitamina D (13), ferro (14), ácido fólico (11) e os minerais magnésio e zinco (9) (**Figura 4B**) como prováveis micronutrientes frequentemente deficitários nestes pacientes, os quais são representativos com achados da literatura. Estes micronutrientes são relacionados com o metabolismo da glicose, função do endotélio vascular e processos inflamatórios, e suas deficiências podem ter envolvimento na cronicidade de distúrbios metabólicos como a síndrome metabólica e obesidade. Dessa forma, o acompanhamento dos níveis séricos de micronutrientes se justifica e se faz necessária para mitigar os impactos dessas doenças.

5. DISCUSSÃO

Os achados deste estudo revelam um cenário heterogêneo e multifatorial no que diz respeito ao estado nutricional, clínico e de suplementação dos pacientes com obesidade e/ou síndrome metabólica. Um dos principais destaques foi a presença de circunferência abdominal aumentada em 10 dos 12 pacientes com medida registrada, representando 83,3% da subamostra — dado compatível com risco cardiometabólico elevado. Ainda assim, nem todos os pacientes com maior IMC apresentaram comorbidades diagnosticadas, o que pode estar relacionado à faixa etária mais jovem de alguns indivíduos. Esses resultados reforçam a necessidade de considerar o contexto clínico e metabólico de forma individualizada, em vez de depender exclusivamente do IMC como marcador de risco. Em relação ao sexo, o estudo mostrou maior prevalência de SM entre as mulheres, o que está em conformidade com estudos populacionais, que apontam uma tendência mais elevada de SM no sexo feminino e com idade acima de 40 anos.

Entre os pacientes que realizam suplementação, observou-se uma média de idade mais elevada (41,7 anos) em comparação com os que não suplementam (32 anos). Esse achado está em consonância com estudos como os de Agarwal et al. (2015) e Jun et al. (2020), que apontam maior prevalência de suplementação entre adultos mais velhos, especialmente acima de 50 anos. Essa maior adesão pode estar relacionada ao aumento do risco de deficiências nutricionais com o envelhecimento, à presença de comorbidades ou ao maior contato com os serviços de saúde, que favorece o aconselhamento nutricional e a prescrição de suplementos. Além disso, os pacientes que suplementam apresentaram, em média, IMC mais baixo (33,7 kg/m²) do que os que não suplementam (37,6 kg/m²), levantando a hipótese de que a suplementação possa estar associada a maior engajamento com práticas de autocuidado. Dos oito pacientes que relataram uso de suplementos, sete referiram melhora clínica em diferentes aspectos, incluindo aumento da disposição, redução de dores em membros inferiores e articulares, perda de peso e diminuição da queda capilar. Apenas um paciente não relatou benefícios, sendo este o único em uso há apenas um mês. Tal achado sugere que o tempo de utilização — superior a dois meses, entre os demais participantes — pode influenciar positivamente na percepção dos efeitos benéficos da suplementação.

Outro achado relevante deste estudo foi a elevada proporção de pacientes que relataram o uso de suplementos nutricionais 44,4% (8/18). Esse percentual é compatível com dados de estudos internacionais, como o levantamento da Força-Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (USPSTF), que mostrou que 52% dos adultos norte-americanos relataram o uso de pelo menos um suplemento alimentar entre 2011 e 2014. No entanto, cabe destacar que esses dados se referem à população geral, enquanto no presente estudo o uso foi observado em uma amostra composta exclusivamente por pacientes com sobrepeso, obesidade e/ou síndrome metabólica — grupo reconhecidamente mais suscetível a deficiências nutricionais. Isso pode refletir uma maior conscientização desses pacientes em relação à importância dos micronutrientes no manejo de suas condições metabólicas.

Com relação ao sexo, embora não tenham sido observadas diferenças nesta amostra, a literatura aponta que mulheres tendem a suplementar mais do que homens, sobretudo em faixas etárias acima dos 40 anos. Dados da USPSTF e de inquéritos nacionais como o NHANES mostram que o sexo feminino está mais frequentemente associado ao uso de multivitamínicos, cálcio, vitamina D e antioxidantes. Em amostras maiores, esse padrão pode ser mais evidente e deve ser considerado em futuras análises.

Outro aspecto importante refere-se aos efeitos adversos associados à suplementação. No presente estudo, nenhum paciente relatou efeitos adversos graves, o que está em linha com os achados da literatura, que relatam alta tolerabilidade dos suplementos avaliados, como o zinco, magnésio e selênio. Ensaios clínicos, como o de Attia et al. (2022), mostraram que eventos adversos são raros e geralmente leves, com alta taxa de adesão ao tratamento. Isso reforça a segurança do uso desses nutrientes quando prescritos de forma adequada.

Quanto ao padrão alimentar, as diferenças entre os grupos foram pouco marcantes em relação a frutas, doces e bebidas. No entanto, os pacientes que não fazem suplementação consumiram mais alimentos como carnes, ovos e verduras — alimentos mais densos em micronutrientes — o que pode justificar uma menor necessidade percebida de suplementação. Já os que suplementam, apesar de relatarem menor consumo desses alimentos, demonstraram maior adesão a práticas clínicas.

A análise individual dos pacientes 4 e 13 também reforça a heterogeneidade clínica da amostra. O paciente 4, jovem e com IMC muito elevado, não apresentava comorbidades, enquanto a paciente 13, com IMC normal, tinha múltiplas comorbidades metabólicas. Ambos suplementavam, mas apresentavam perfis alimentares distintos. Esse contraste evidencia que fatores como idade, presença de comorbidades e qualidade da dieta devem ser considerados de forma integrada na conduta clínica.

Por fim, os dados coletados com os 17 profissionais de saúde mostraram ampla variação nas práticas clínicas relacionadas à prescrição e avaliação da suplementação de micronutrientes. A falta de padronização nas condutas, vias de administração e avaliação de resposta terapêutica sugere a necessidade urgente de diretrizes clínicas mais claras, tanto para profissionais da nutrição quanto da medicina. Os achados convergem com a literatura ao apontar lacunas na prática clínica e destacam a importância de estudos que investiguem não apenas a eficácia da suplementação, mas também a forma como ela é implementada na rotina assistencial.

A análise aplicada aos dados antropométricos, clínicos e nutricionais dos pacientes, identificou três clusters distintos. Essa segmentação revela que, mesmo entre indivíduos com o diagnóstico comum de obesidade e/ou síndrome metabólica, há perfis metabolicamente diversos, o que reforça a importância da personalização da abordagem clínica e nutricional.

O primeiro cluster concentrou pacientes com maior IMC e com menor ingestão estimada de magnésio e selênio, indicando um perfil de risco nutricional elevado. O segundo grupo apresentou maior frequência de acompanhamento nutricional e melhor padrão alimentar (com consumo mais frequente de vegetais, leguminosas e oleaginosas), embora também abaixo das IDRs. O terceiro cluster, por sua vez, reuniu pacientes mais velhos e com padrão alimentar mais heterogêneo. Essa heterogeneidade entre os clusters reforça a limitação de abordagens generalizadas no manejo nutricional da obesidade e da síndrome metabólica. A identificação de subgrupos com perfis distintos de risco pode auxiliar na construção de estratégias nutricionais mais eficazes e direcionadas.

Na análise da ingestão de micronutrientes, a baixa ingestão pode refletir consumo insuficiente de cereais integrais, leguminosas e castanhas e/ou padrões alimentares com alta densidade calórica, mas pobre em micronutrientes, e as

diferenças entre os sexos, podem indicar variações no padrão alimentar ou necessidades diferenciadas (IDR distintas). Estratégias nutricionais voltadas à educação alimentar e inclusão de fontes naturais desses micronutrientes são recomendadas, especialmente alimentos como leguminosas, oleaginosas, sementes, cereais integrais e carnes magras.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, a amostra de pacientes foi relativamente pequena ($n=18$) e obtida por conveniência, o que restringe a generalização dos achados para outras populações. Além disso, 6 pacientes não forneceram a medida da circunferência abdominal, o que limitou a análise completa de risco cardiometabólico neste indicador específico. Outro ponto a ser considerado é que a maioria dos participantes já recebia prescrição médica de suplementação, uma vez que todos estavam em acompanhamento clínico regular, o que pode ter influenciado os resultados observados.

As informações alimentares foram obtidas por meio de questionário de frequência alimentar (QFA) do tipo recordatório, o que está sujeito a viés de memória e subnotificação, especialmente para alimentos considerados inadequados. Ademais, não foram avaliadas variáveis importantes como prática de atividade física, uso de medicações que interferem no peso, ou fatores psicossociais como estresse, privação de sono e estado emocional, que podem influenciar diretamente a composição corporal e o estado nutricional.

No tocante à ingestão de micronutrientes, utilizou-se porções médias da TACO como referência, o que não representa a ingestão real individualizada de cada paciente. A ausência de dosagens bioquímicas impediu a confirmação laboratorial de deficiências nutricionais. Os cálculos de ingestão também foram estimados com base em frequências categóricas, o que reduz a precisão quantitativa.

Quanto aos profissionais de saúde, o número de participantes ($n=17$) foi limitado e a coleta foi realizada por conveniência em uma única região do país, o que pode introduzir viés de seleção. A diversidade de especialidades e formações contribui para a riqueza das respostas, mas também evidencia ausência de protocolos padronizados, tornando os dados mais descritivos do que comparáveis entre si.

Apesar dessas limitações, o estudo oferece importantes contribuições exploratórias sobre o perfil nutricional e a prática clínica da suplementação em

pacientes com obesidade e síndrome metabólica, e abre caminhos para futuras investigações com amostras maiores, análises laboratoriais e delineamentos mais robustos.

A incorporação da Ecologia Alimentar como referencial teórico neste estudo amplia a compreensão dos resultados ao evidenciar que muitas das carências nutricionais observadas na amostra não se limitam a fatores individuais, mas refletem um descompasso evolutivo mais amplo. O capítulo incluído no apêndice destaca que o metabolismo humano foi moldado por pressões seletivas associadas a dietas ancestrais ricas em fibras, fitoquímicos e micronutrientes, em contraste com os padrões ocidentais modernos baseados em alimentos ultraprocessados. Esse descompasso entre a dieta contemporânea e a fisiologia adaptada a ambientes alimentares mais diversos pode explicar, ao menos em parte, a elevada prevalência de deficiências subclínicas de magnésio, zinco e selênio em indivíduos com obesidade e síndrome metabólica, mesmo em contextos de excesso calórico.

6. Considerações Finais

Este trabalho aponta que, mesmo entre pacientes com excesso de peso ou obesidade, pode haver deficiências subjacentes de micronutrientes, especialmente magnésio, zinco e selênio, cujas funções estão intimamente ligadas ao metabolismo da glicose, resposta inflamatória e estresse oxidativo. A presença dessas deficiências parece estar desconectada do peso corporal isoladamente, sendo influenciada por idade, padrão alimentar e presença de comorbidades.

A análise da ingestão de micronutrientes a partir do Questionário de Frequência Alimentar (QFA ELZA Brasil Resumido) ("Formulários e questionários de atividades e exames - Elsa", [S.d.]) utilizando porções médias da TACO ("Tabela TACO Online - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos", 2011) e comparação com as IDR do ILSI Brasil 2023 ("Recomendações de Nutrientes – ILSI Brasil", 2023), revelou que nenhum dos 18 pacientes avaliados atingiu 100% da recomendação para magnésio, zinco ou selênio. As ingestões estimadas variaram, em média, entre 30% e 60% da recomendação, sendo o magnésio o micronutriente com menor adequação. Esses dados reforçam a hipótese de que, mesmo em contextos de ingestão calórica elevada, pode haver desnutrição oculta de micronutrientes, especialmente em populações com síndrome metabólica.

A convergência entre os dados da literatura e os achados deste estudo reforça a ideia de que adultos com obesidade ou síndrome metabólica estão em risco aumentado para carência de micronutrientes, muitas vezes sem manifestação clínica evidente. Estudos como os de Jun *et al* (Jun *et al.*, 2020), Salinas *et al.* (Salinas *et al.*, 2024) e Albaker *et al.* (Albaker *et al.*, 2022) já alertam para a alta prevalência de hipomagnesemia, hiposelenemia e deficiência de zinco em pessoas com DM-2 e obesidade, especialmente quando há baixa ingestão de alimentos fontes e ausência de suplementação.

Por outro lado, os resultados também mostram divergências com algumas diretrizes internacionais, como a posição da USPSTF (Mangione *et al.*, 2022) e da ADA (ElSayed *et al.*, 2025c), que não recomendam suplementação de rotina para prevenção e/ou tratamento de doenças crônicas, diante da falta de evidência robusta. Isso ressalta o desafio da individualização terapêutica, especialmente diante da ausência de biomarcadores amplamente acessíveis e da baixa padronização clínica entre os profissionais de saúde entrevistados. A partir disso, destaca-se a necessidade de mais estudos clínicos nacionais com boa qualidade metodológica, que avaliem o impacto da suplementação de magnésio, zinco e selênio em pacientes com SM, DM e obesidade, preferencialmente com acompanhamento de biomarcadores e desfechos clínicos objetivos.

Em termos práticos, os achados deste estudo podem contribuir para sensibilizar profissionais de saúde sobre a importância da triagem nutricional e do uso criterioso de suplementos, não apenas como correção de carências, mas como parte de uma estratégia multidisciplinar de manejo de risco cardiometabólico. Com o avanço da ciência da nutrição personalizada e das abordagens integradas, estudos como este fortalecem o papel do nutricionista e do médico como promotores de saúde preventiva baseada em evidências.

Os achados deste trabalho, somados à perspectiva evolutiva abordada no capítulo de livro presente no apêndice, reforçam a importância de considerar a história alimentar da espécie humana na construção de estratégias nutricionais modernas. Ao reconhecer que o corpo humano ainda responde fisiologicamente a estímulos alimentares que remetem a padrões ancestrais, torna-se evidente que abordagens nutricionais baseadas na ecologia alimentar — com ênfase na variedade, densidade nutricional e minimização de alimentos ultraprocessados — podem ser mais eficazes

na prevenção e no manejo de doenças metabólicas. Assim, além da personalização das condutas clínicas, é essencial promover uma reeducação alimentar fundamentada não apenas em diretrizes contemporâneas, mas também na nossa herança evolutiva.

7. REFERÊNCIAS

AGARWAL, Sanjiv *et al.* Comparison of Prevalence of Inadequate Nutrient Intake Based on Body Weight Status of Adults in the United States: An Analysis of NHANES 2001–2008. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 34, n. 2, p. 126–134, 4 mar. 2015.

ALBAKER, Waleed I. *et al.* Beneficial effects of adding magnesium to desalinated drinking water on metabolic and insulin resistance parameters among patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial. **npj Clean Water**, v. 5, n. 1, 1 dez. 2022.

ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 1 maio 2006.

ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 20 out. 2009.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, maio 2006.

AMBROSELLI, Donatella *et al.* New Advances in Metabolic Syndrome, from Prevention to Treatment: The Role of Diet and Food. **Nutrients**, v. 15, n. 3, p. 640, 1 fev. 2023.

ATTIA, John R. *et al.* The effect of zinc supplementation on glucose homeostasis: a randomised double-blind placebo-controlled trial. **Acta diabetologica**, v. 59, n. 7, p. 965–975, 1 jul. 2022.

BAILEY, Regan L.; WEST, Keith P.; BLACK, Robert E. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, n. Suppl. 2, p. 22–33, 1 jun. 2015a.

BAILEY, Regan L.; WEST, Keith P.; BLACK, Robert E. The epidemiology of global micronutrient deficiencies. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 66, p. 22–33, 9 jun. 2015b.

BARBARAWI, Mahmoud *et al.* Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 105, n. 8, p. 2857–2868, 1 ago. 2020.

Brazil - International Diabetes Federation. Disponível em: <<https://idf.org/our-network/regions-and-members/south-and-central-america/members/brazil/>>. Acesso em: 5 abr. 2025.

CAVEDON, Elisabetta *et al.* Selenium Supplementation, Body Mass Composition, and Leptin Levels in Patients with Obesity on a Balanced Mildly Hypocaloric Diet: A Pilot Study. **International Journal of Endocrinology**, v. 2020, n. 1, p. 4802739, 1 jan. 2020.

CLEEMAN, J. I. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 16 maio 2001.

COMMITTEE, American Diabetes Association Professional Practice *et al.* 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S86–S127, 1 jan. 2025.

DADON, Y. *et al.* Vitamin D and insulin-dependent diabetes: a systematic review of clinical trials. **mdpi.com** Y Dadon, L Hecht Sagie, FB Mimouni, I Arad, J Mendlovic **Nutrients**, 2024•mdpi.com, [S.d.].

DE SIQUEIRA VALADARES, Letícia Teixeira *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. **BMC Public Health**, v. 22, n. 1, p. 327, 1 dez. 2022.

DE VARGAS, Liziane da Silva *et al.* Effects of Zinc Supplementation on Inflammatory and Cognitive Parameters in Middle-Aged Women with Overweight or Obesity. **Nutrients**, v. 15, n. 20, 1 out. 2023.

DEMIRCAN, Kamil *et al.* Selenium, diabetes, and their intricate sex-specific relationship. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 35, n. 9, p. 781–792, 1 set. 2024.

Dietary Guidelines for Americans. Disponível em: <<https://www.dietaryguidelines.gov/>>. Acesso em: 21 jun. 2025.

DO VALE MOREIRA, Nayla Cristina *et al.* Prevalence of Metabolic Syndrome by different definitions, and its association with type 2 diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease risk in Brazil. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 5, p. 1217–1224, 1 set. 2020.

DOMINGUEZ, Ligia J. *et al.* Low Dietary Magnesium and Overweight/Obesity in a Mediterranean Population: A Detrimental Synergy for the Development of Hypertension. The SUN Project. **Nutrients**, v. 13, n. 1, p. 125, 31 dez. 2020.

DRENTHE, Linda C. A. *et al.* Oral magnesium supplementation does not affect insulin sensitivity in people with insulin-treated type 2 diabetes and a low serum magnesium: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 67, n. 1, p. 52–61, 1 jan. 2024a.

DRENTHE, Linda C. A. *et al.* Magnesium Supplementation Modulates T-cell Function in People with Type 2 Diabetes and Low Serum Magnesium Levels. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 109, n. 12, 18 nov. 2024b.

ELSAYED, Nuha A. *et al.* 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S167–S180, 1 jan. 2025a.

ELSAYED, Nuha A. *et al.* 3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S50–S58, 1 jan. 2025b.

ELSAYED, Nuha A. *et al.* 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S14–S26, 1 jan. 2025c.

ELSAYED, Nuha A. *et al.* Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, n. Supplement_1, p. S6–S13, 1 jan. 2025d.

ENDALIFER, Melese Linger; DIRESS, Gedefaw. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. **Journal of Obesity**, v. 2020, 2020.

Formulários e questionários de atividades e exames - Elsa. Disponível em: <<http://elsabrasil.org/pesquisadores/formularios-atividades-e-exames/>>. Acesso em: 10 jul. 2025.

FUKUNAKA, Ayako; FUJITANI, Yoshio. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, p. 476, 6 fev. 2018.

GHEORGHE, Ana Maria *et al.* Inquiry of the Metabolic Traits in Relationship with Daily Magnesium Intake: Focus on Type 2 Diabetic Population. **Clinics and Practice** 2024, Vol. 14, Pages 1319-1347, v. 14, n. 4, p. 1319–1347, 8 jul. 2024.

GitHub - raivokolde/pheatmap: Pretty heatmaps. Disponível em: <<https://github.com/raivokolde/pheatmap>>. Acesso em: 10 jul. 2025.

GRUNDY, Scott M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 25 out. 2005.

Guia Alimentar para a População Brasileira — Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/publicacoes-para-promocao-a-saude/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf/view>. Acesso em: 20 jun. 2025.

HAMEDIFARD, Zahra *et al.* The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. **Lipids in health and disease**, v. 19, n. 1, 28 maio 2020.

HOLT, Richard I. G. *et al.* The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). **Diabetes Care**, v. 44, n. 11, p. 2589–2625, 1 nov. 2021.

IDF Diabetes Atlas | Global Diabetes Data & Statistics. Disponível em: <<https://diabetesatlas.org/>>. Acesso em: 19 jun. 2025.

JING, Ming Yan; SUN, Jian Yi; WENG, Xiao Yan. Insights on zinc regulation of food intake and macronutrient selection. **Biological Trace Element Research**, v. 115, n. 2, p. 187–194, fev. 2007.

JUN, Shinyoung *et al.* Older adults with obesity have higher risks of some micronutrient inadequacies and lower overall dietary quality compared to peers with a healthy weight, National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 2011–2014. **Public Health Nutrition**, v. 23, n. 13, p. 2268, 1 set. 2020.

KAIDAR-PERSON, Orit *et al.* Nutritional deficiencies in morbidly obese patients: A new form of malnutrition? Part A: Vitamins. **Obesity Surgery**, v. 18, n. 7, p. 870–876, 4 jul. 2008.

KHALID, Sidra *et al.* Effects of magnesium and potassium supplementation on insomnia and sleep hormones in patients with diabetes mellitus. **Frontiers in endocrinology**, v. 15, 2024a.

KHALID, Sidra *et al.* Comparative Efficacy of Magnesium and Potassium Towards Cholesterol and Quality of Life in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised Single-Blinded Controlled Clinical Trial. **Endocrinology, diabetes & metabolism**, v. 7, n. 6, 1 nov. 2024b.

KHORSANDI, Hoda *et al.* Zinc supplementation improves body weight management, inflammatory biomarkers and insulin resistance in individuals with obesity: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 11, n. 1, 2 dez. 2019.

KIM, Juno *et al.* Association between serum selenium level and the presence of diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. **Diabetes and Metabolism Journal**, v. 43, n. 4, p. 447–460, 1 ago. 2019.

KIMMONS, Joel E. *et al.* Associations Between Body Mass Index and the Prevalence of Low Micronutrient Levels Among US Adults. **Medscape General Medicine**, v. 8, n. 4, p. 59, 2006.

KOHLER, Lindsay N. *et al.* Selenium and type 2 diabetes: Systematic review. **Nutrients**, v. 10, n. 12, 1 dez. 2018.

LEVIN, Adeera *et al.* Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: known knowns and known unknowns. **Kidney International**, v. 105, n. 4, p. 684–701, 1 abr. 2024.

LICHTENSTEIN, Alice H. *et al.* 2021 Dietary Guidance to Improve Cardiovascular Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 144, n. 23, p. E472–E487, 7 dez. 2021.

LIMA DE SOUZA E SILVA. Magnesium Replacement Does Not Improve Insulin Resistance in Patients With Metabolic Syndrome: A 12-Week Randomized Double-Blind Study. **Journal of Clinical Medicine Research**, 2014.

LIN, Shih Pi; FANG, Hsin Yu; LI, Ming Chieh. Relationship between overweight and obesity and insufficient micronutrient intake: A nationwide study in Taiwan. **Journal of Nutritional Science**, v. 12, 14 abr. 2023.

MAISTO, Maria *et al.* Crosstalk Between Antioxidants and Adipogenesis: Mechanistic Pathways and Their Roles in Metabolic Health. **Antioxidants 2025, Vol. 14, Page 203**, v. 14, n. 2, p. 203, 10 fev. 2025.

MANGIONE, Carol M. *et al.* Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation to Prevent Cardiovascular Disease and Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v. 327, n. 23, p. 2326–2333, 21 jun. 2022.

MASOOD, Beenish; MOORTHY, Myuri. Causes of obesity: a review. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 23, n. 4, p. 284–291, 1 jul. 2023.

MAZAHERI-TEHRANI, Sadegh *et al.* The association between vitamin C dietary intake and its serum levels with anthropometric indices: A systematic review and meta-

analysis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 51, p. 101733, maio 2023a.

MAZAHARI-TEHRANI, Sadegh *et al.* The association between vitamin C dietary intake and its serum levels with anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 51, 1 maio 2023b.

MCKAY, Jenny *et al.* Overweight & obese Australian adults and micronutrient deficiency. **BMC Nutrition**, v. 6, n. 1, p. 12, 19 jun. 2020.

NAZEM, Mohammad Reza *et al.* Zinc supplementation ameliorates type 2 diabetes markers through the enhancement of total antioxidant capacity in overweight patients. **Postgraduate Medical Journal**, v. 99, n. 1174, p. 862–867, 21 jul. 2023.

O'CONNOR, Elizabeth A. *et al.* Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. **JAMA**, v. 327, n. 23, p. 2334–2347, 21 jun. 2022.

PETRONI, Maria Letizia *et al.* Nutrition in patients with type 2 diabetes: Present knowledge and remaining challenges. **Nutrients**, v. 13, n. 8, 1 ago. 2021.

PICKERING, Gisèle *et al.* Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. **Nutrients 2020, Vol. 12, Page 3672**, v. 12, n. 12, p. 3672, 28 nov. 2020.

PITTAS, Anastassios G. *et al.* Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People With Prediabetes. **Annals of Internal Medicine**, v. 176, n. 3, p. 355–364, 1 mar. 2023.

PIURI, Gabriele *et al.* Magnesium in obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–17, 1 fev. 2021a.

PIURI, Gabriele *et al.* Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 320, 1 fev. 2021b.

RAYMAN, Margaret P. Selenium intake, status, and health: a complex relationship. **Hormones**, v. 19, n. 1, p. 9–14, 1 mar. 2020.

Recomendações de Nutrientes – ILSI Brasil. Disponível em: <<https://ilsibrasil.org/publication/recomendacoes-de-nutrientes/#>>. Acesso em: 4 jul. 2025.

REZAEI, Seyed Mohammad Amin *et al.* The effects of zinc supplementation on the metabolic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. **BMC Nutrition**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2023.

RUZE, Rexiati *et al.* Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, 2023.

SAKLAYEN, Mohammad G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 20, n. 2, p. 12, 1 fev. 2018.

SALINAS, Maria *et al.* Improving diagnosis and treatment of hypomagnesemia. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 62, n. 2, p. 234–248, 2 jan. 2024.

SALTIEL, Alan R.; OLEFSKY, Jerrold M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 1, p. 1, 3 jan. 2017.

SAURABH, Seeman. Tiwari, Ravi Kan. Kumari, Nilima Sharma, Anupam. **EVALUATION OF THE ROLE OF ZINC AS ADD-ON THERAPY ON GLYCAEMIC CONTROL AND SYMPTOMS AND SIGNS OF NEUROPATHY IN THE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS | INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES AND RESEARCH.** Disponível em:

<<https://ijpsr.com/bft-article/evaluation-of-the-role-of-zinc-as-add-on-therapy-on-glycaemic-control-and-symptoms-and-signs-of-neuropathy-in-the-patients-with-diabetes-mellitus/?view=fulltext>>. Acesso em: 22 mar. 2025.

SCHNACK, Lauren L.; ROMANI, Andrea M. P. The metabolic syndrome and the relevance of nutrients for its onset. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 11, n. 2, p. 101–119, 2017.

SHAN, Zhilei *et al.* Interactions between zinc transporter-8 gene (SLC30A8) and plasma zinc concentrations for impaired glucose regulation and type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 63, n. 5, p. 1796–1803, 2014.

SHEEAN, Patricia *et al.* Nutrition risk among an ethnically diverse sample of community-dwelling older adults. **Public Health Nutrition**, v. 22, n. 5, p. 894–902, 1 abr. 2019.

SOLATI M, et al. **Oral herbal supplement containing magnesium sulfate improve metabolic control and insulin resistance in non-diabetic overweight patients: a randomized double blind clinical trial | Cochrane Library**. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02646208/full>>. Acesso em: 22 fev. 2025.

STEINBRENNER, Holger; DUNTAS, Leonidas H.; RAYMAN, Margaret P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. **Redox Biology**, v. 50, p. 102236, 1 abr. 2022a.

STEINBRENNER, Holger; DUNTAS, Leonidas H.; RAYMAN, Margaret P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. **Redox Biology**, v. 50, p. 102236, 1 abr. 2022b.

STILES, Lucy I.; FERRAO, Kevin; MEHTA, Kosha J. Role of zinc in health and disease. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 24, n. 1, 1 dez. 2024a.

STILES, Lucy I.; FERRAO, Kevin; MEHTA, Kosha J. Role of zinc in health and disease. **Clinical and Experimental Medicine**, v. 24, n. 1, p. 38, 1 dez. 2024b.

SUN, Qi *et al.* Prospective study of zinc intake and risk of type 2 diabetes in women. **Diabetes Care**, v. 32, n. 4, p. 629–634, abr. 2009.

Tabela TACO Online - Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. Disponível em: <<https://www.tabelatacoonline.com.br/>>. Acesso em: 4 jul. 2025.

VRIELING, Frank; STIENSTRA, Rinke. Obesity and dysregulated innate immune responses: impact of micronutrient deficiencies. **Trends in Immunology**, v. 44, n. 3, p. 217–230, 1 mar. 2023.

WANG, Xinhui *et al.* Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 110, n. 1, p. 76–90, 1 jul. 2019.

WELTY, Francine K.; ALFADDAGH, Abdulhamied; ELAJAMI, Tarec K. Targeting inflammation in metabolic syndrome. **Translational Research**, v. 167, n. 1, p. 257–280, 1 jan. 2016.

WICKHAM, Hadley *et al.* Welcome to the Tidyverse. **Journal of Open Source Software**, v. 4, n. 43, p. 1686, 21 nov. 2019.

WONGDOKMAI, Rossukon *et al.* The Involvement of Selenium in Type 2 Diabetes Development Related to Obesity and Low Grade Inflammation. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 1669, 2021.

World Obesity Atlas 2025 | World Obesity Federation. Disponível em: <<https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2025>>. Acesso em: 19 jun. 2025.

XU, Tian *et al.* Nonlinear reduction in risk for type 2 diabetes by magnesium intake: An updated meta-analysis of prospective Cohort studies. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 28, n. 7, p. 527–534, 1 jul. 2015.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A. QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PACIENTES

QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES

Informações Básicas

Nome: _____

Idade: _____

Raça: _____

Sexo: () Masculino () Feminino () Prefiro não dizer

Saúde Geral e Histórico Médico

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Circunferência abdominal: _____

1. Você tem excesso de peso? () sim () não
 2. Você tem aumento da cintura abdominal? () sim () não
 3. Você tem diabetes mellitus tipo 2? () sim () não
 4. Você tem triglicerídeos elevados? () sim () não
 5. Você tem HDL ("colesterol bom") baixo () Sim () Não
 6. Você tem pressão alta? () Sim () Não
 7. Quais outras condições de saúde você tem?
- _____

Tratamento

8. Você está atualmente seguindo algum tratamento médico para essas condições saúde?

() Sim () Não

9. Você está seguindo alguma orientação nutricional ou dieta específica?

() Não () Sim

Se sim, por favor especifique:

☐ com nutricionista

☐ com nutrólogo

☐ com endocrinologista

☐ outro profissional, especifique: _____

10. Você faz uso de algum suplemento de vitaminas e/ou minerais atualmente?

() Sim () Não

Se sim, quais?

11. Por que você decidiu começar a tomar vitaminas?

(Marque todas que aplicam)

() Recomendação médica

() Recomendação de nutricionista

() Pesquisa pessoal

() Indicação do balconista da farmácia

() Outros. especifique: _____

12. Há quanto tempo você está utilizando esses suplementos?

13. Você notou alguma melhoria na sua condição de saúde após começar a suplementação?

() Sim () Não

Se sim, por favor especifique:

14. Você já teve reações indesejadas devido à suplementação de vitaminas?

() Sim () Não

Se sim, por favor especifique:

15. Existe algo mais que você gostaria de compartilhar sobre sua experiência com suplementação de vitaminas e minerais durante o tratamento?

Obrigado por participar deste questionário. Sua contribuição é valiosa para entendermos melhor como a suplementação alimentar pode auxiliar no seu tratamento.

8.2. ANEXO B. QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

QUESTIONÁRIO APLICADO AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Questionário para Profissionais de Saúde: Acompanhamento de Pacientes com Obesidade e Síndrome Metabólica

1. Informações Gerais do Profissional

- 1.1 Qual é a sua especialidade médica ou nutricional?
1.2 Há quantos anos você atua nesta área?
1.3 Você acompanha pacientes com obesidade e síndrome metabólica?
() Sim () Não

2. Avaliação e Prescrição de Micronutrientes

2.1 Quais exames de micronutrientes você costuma solicitar para pacientes com obesidade e síndrome metabólica?

- () Vitamina A
- () Vitamina B1
- () Vitamina B6
- () Vitamina B12
- () Vitamina C
- () Vitamina D
- () Vitamina E
- () Ácido fólico
- () Magnésio
- () Ferro
- () Zinco
- () Selênio

2.2 Com que frequência você recomenda a realização desses exames durante o acompanhamento?

- () Mensal
- () Trimestral
- () Semestral
- () Anual
- () Outro: _____

2.3 Você costuma prescrever suplementação desses micronutrientes?

- () Sim, baseado nos resultados laboratoriais
- () Sim, para todos os pacientes, independentemente dos resultados
- () Não, porque intervenções dietéticas são suficientes

2.4 Você costuma prescrever suplementação por qual(is) via(s)?

- () Oral
- () Sublingual
- () Intramuscular
- () Endovenosa

3. Avaliação da Eficácia do Tratamento

3.1 Como você mede o sucesso do tratamento nutricional em pacientes com obesidade e síndrome metabólica? (Marque todas as opções que se aplicam)

- () Pela melhora dos níveis séricos dos micronutrientes
- () Pela redução da glicemia e da hemoglobina glicada
- () Pela melhora do perfil lipídico
- () Pela redução do IMC
- () Pela melhora do bem-estar do paciente

4. Espaço para Comentários Adicionais

4.1 Gostaria de compartilhar alguma experiência ou observação adicional sobre o acompanhamento nutricional de pacientes com obesidade e síndrome metabólica?

8.3. ANEXO C PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE DO VALE DO
RIO DOS SINOS - UNISINOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DAS DEFICIÊNCIAS DE MICRONUTRIENTES EM PESSOAS COM SÍNDROME METABÓLICA

Pesquisador: ALINE DE BRITO SOYER

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79414324.0.0000.5344

Instituição Proponente: Universidade do Vale do Rio dos Sinos - UNISINOS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.931.400

Apresentação do Projeto:

O estudo "Avaliação das deficiências de micronutrientes em pessoas com síndrome metabólica" está sendo desenvolvido pela mestrand Aline de Brito Soyer, no Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Nutrição, da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, sob a orientação da Profa. Dra. Mellanie Fontes Dutra da Silva e Profa. Me. Felipe Mateus Pellenz. O objetivo geral é analisar os déficits nutricionais dentro do contexto dos micronutrientes em pacientes diagnosticados com síndrome metabólica e/ou obesidade. O estudo será realizado em duas três etapas. ETAPA 1, será realizada revisão na literatura sobre o estado nutricional de micronutrientes no contexto da síndrome metabólica. ETAPA 2, estudo quantitativo descritivo. Campo de estudo: ambulatório de endocrinologia do Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES/GO) e no Centro de oftalmologia e especialidades de Mineiros-GO. Participantes: usuários com diagnóstico de obesidade e/ou síndrome metabólica, atendidos nas instituições em estudo; profissionais de saúde (15 médicos e/ou nutricionistas) que atendam pacientes com síndrome metabólica e obesidade. Análise dos dados por meio da estatística descritiva. ETAPA 3, desenvolvimento de materiais didáticos em formato de cartilha.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são transcritos a seguir.

Objetivo geral: analisar os déficits nutricionais dentro do contexto dos micronutrientes em

Endereço: Av. Unisinos, 950 - Ramal 3219

Bairro: Cristo Rei

CEP: 93.022-000

UF: RS

Município: SAO LEOPOLDO

Telefone: (51)3591-1122

Fax: (51)3591-3219

E-mail: cep@unisinos.br

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS - UNISINOS



Continuação do Parecer: 6.931.400

pacientes diagnosticados com síndrome metabólica e/ou obesidade.

Objetivos específicos:

- a) Levantar, a partir de uma revisão na literatura, o estado nutricional de micronutrientes no contexto da síndrome metabólica e obesidade.
- b) Identificar os principais micronutrientes deficitários no contexto da síndrome metabólica e obesidade.
- c) Explorar o acompanhamento do estado nutricional dos pacientes, além de avaliar a prática na avaliação dos micronutrientes dos profissionais
- d) médicos e nutricionistas a partir de questionário.
- e) Avaliar a frequência no consumo de alimentos ricos em micronutrientes pelos pacientes com SM e obesidade através do questionário de frequência alimentar Elsa Brasil reduzido.
- f) Desenvolver materiais didáticos em formato de cartilhas conscientizando para o acompanhamento, tanto de pacientes, quanto de profissionais médicos e nutricionistas, do estado nutricional de micronutrientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos e benefícios são transcritos a seguir:

Riscos - Os riscos aos participantes são mínimos e relacionados com a possibilidade de desconforto e/ou constrangimento ao responder as questões de pesquisa. Neste caso, você poderá fazer contato com a pesquisadora, para verificarmos a melhor forma de seguir com sua participação, ou interrompê-la, se assim desejar. Também poderá desistir de participar do estudo a qualquer momento. Para os pacientes que realizarão o questionário presencial, haverá um acolhimento para suas dúvidas, podendo desistir da participação a qualquer momento sem nenhum prejuízo. Em ambos os casos, os participantes poderão desistir de sua participação do estudo a qualquer momento. Serão garantidos o anonimato e a confidencialidade dos dados pessoais. A pesquisadora ficará à disposição para esclarecer dúvidas.

Benefícios - Os benefícios serão indiretos aos participantes. Ao participar do estudo, os participantes contribuirão para o avanço do conhecimento científico na área da saúde metabólica. Além disso, poderemos identificar oportunidades de aprimoramento no cuidado dos pacientes com síndrome metabólica e obesidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo aborda tema relevante. Projeto está bem estruturado com descrição detalhada do

Endereço: Av. Unisinos, 950 - Ramal 3219
Bairro: Cristo Rei **CEP:** 93.022-000
UF: RS **Município:** SAO LEOPOLDO
Telefone: (51)3591-1122 **Fax:** (51)3591-3219 **E-mail:** cep@unisinos.br

UNIVERSIDADE DO VALE DO
RIO DOS SINOS - UNISINOS



Continuação do Parecer: 6.931.400

método.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes termos:

- 1) Folha de Rosto assinada pelo Coordenador do PPG Nutrição
- 2) TCLE - pacientes
- 3) TCLE - profissionais
- 4) Carta de Anuência do Centro Universitário de Mineiros I UNIFIMES
- 5) Carta de Anuência do Centro de Especialidades e Oftalmologia

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme "Parecer Consubstanciado do CEP", o projeto está aprovado (neste parecer encontrará o número de aprovação). Acesse a Plataforma Brasil e localize o TCLE aprovado e carimbado, em folha timbrada. É obrigatório o uso do TCLE validado por este CEP para reproduzir cópias, entregar, em interações presenciais, ou disponibilizar versões digitais aos participantes, se a pesquisa (ou parte desta) for em formato virtual. Siga estas Instruções para localização do TCLE aprovado: Na aba "Pesquisador", clique na lupa da coluna "Ações", em "Documentos do Projeto de Pesquisa", na Árvore de Arquivos, expanda as pastas totalmente, com as setas apontadas para baixo, até encontrar TCLE/Termos de Assentimento. Ao clicar nesta descrição, localizará o TCLE aprovado (em pdf), data 04/07/2024.

Em caso de dúvidas, faça contato com Vanessa Esperafico, 51- 3591-1122 ramal 3219, e-mail cep@unisinos.br.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2334256.pdf	22/06/2024 15:56:34		Aceito
Outros	TCLEpaciente2.pdf	22/06/2024	ALINE DE BRITO	Aceito

Endereço: Av. Unisinos, 950 - Ramal 3219

Bairro: Cristo Rei

CEP: 93.022-000

UF: RS

Município: SAO LEOPOLDO

Telefone: (51)3591-1122

Fax: (51)3591-3219

E-mail: cep@unisinos.br

UNIVERSIDADE DO VALE DO
RIO DOS SINOS - UNISINOS



Continuação do Parecer: 6.931.400

Outros	TCLEpaciente2.pdf	15:43:05	SOYER	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	22/06/2024 15:36:22	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
Outros	CartadeAnuenciaUnifimes.pdf	22/06/2024 15:34:35	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
Outros	CartadeAnuenciaCEO.pdf	22/06/2024 15:33:41	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEprofissionaldesaude2.pdf	22/06/2024 15:24:51	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAtualizado.pdf	22/06/2024 15:23:23	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinado.pdf	29/04/2024 22:16:29	ALINE DE BRITO SOYER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AlineBritoSoyer.pdf	04/07/2024 15:04:35	Maria Claudia Dallgna	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LEOPOLDO, 04 de Julho de 2024

Assinado por:
Maria Claudia Dallgna
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Unisinos, 950 - Ramal 3219

Bairro: Cristo Rei

CEP: 93.022-000

UF: RS

Município: SAO LEOPOLDO

Telefone: (51)3591-1122

Fax: (51)3591-3219

E-mail: cep@unisinos.br

8.4. ANEXO D TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PACIENTES



UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS
Diretoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética é responsável por assegurar os cuidados éticos da pesquisa com seres humanos.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (PACIENTE)

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo de pesquisa com o objetivo de avaliar a deficiência de vitaminas e minerais em pessoas com excesso de peso e/ou aumento do volume abdominal associado a pressão alta, glicose e/ou triglicerídeos elevados. Sua participação neste estudo é voluntária, podendo recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade. Você também tem o direito de solicitar esclarecimentos adicionais sobre o estudo a qualquer momento.

O estudo está sendo realizado pela mestranda Aline de Brito Soyer, no Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Nutrição, da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, sob a orientação da Profa. Dra. Mellanie Fontes Dutra da Silva e Profa. Me. Felipe Mateus Pellenz.

Se você concordar em participar, será solicitado que responda a um questionário impresso com perguntas relacionadas à sua saúde, histórico médico e uso de suplementos alimentares e um outro questionário para avaliar a frequência no consumo de alguns tipos de alimentos. O tempo estimado para conclusão dos questionários é de aproximadamente 60 minutos. Os benefícios da participação são indiretos, com a contribuição para o avanço do conhecimento científico na área da nutrição e saúde. Além disso, poderá obter informações valiosas sobre sua própria saúde e receber recomendações personalizadas caso seja identificada alguma deficiência de nutrientes.

Os riscos aos participantes são mínimos e relacionados com a possibilidade de desconforto e/ou constrangimento ao responder as questões de pesquisa. Neste caso, você poderá fazer contato com a pesquisadora, para verificarmos a melhor forma de seguir com sua participação, ou interrompê-la, se assim desejar. Serão garantidos o anonimato e a confidencialidade dos dados pessoais. A pesquisadora ficará à disposição para esclarecer dúvidas. Os dados serão armazenados de forma segura e serão acessíveis apenas aos pesquisadores responsáveis pelo estudo. Você ficará com uma cópia impressa desse termo e poderá interromper o preenchimento do questionário e concluir no momento que desejar e se tiver alguma dúvida sobre o estudo ou se desejar obter mais informações, poderá solicitar maiores informações pessoalmente com a mestranda Aline de Brito Soyer ou pelo telefone (64) 99936-7900, em horário comercial e/ou pelo e-mail asoyer@edu.unisinos.br, e com a professora orientadora Dra. Mellanie Fontes Dutra da Silva, pelo e-mail mfdutra@unisinos.com.

() aceito participar do estudo

() não aceito participar do estudo

Obrigada pela sua contribuição e disponibilidade.

_____/_____/_____/2024.

Nome do participante

Assinatura do participante

Aline de Brito Soyer
Pesquisadora

CEP – UNISINOS
VERSÃO APROVADA
Em 04/07/2024

8.5. ANEXO E TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) PROFISSIONAIS DE SAÚDE



UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS
Diretoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética é responsável por assegurar os cuidados éticos da pesquisa com seres humanos.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE (PROFISSIONAIS)

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado (a) a participar de um estudo de pesquisa com o objetivo de investigar a deficiência de micronutrientes em pessoas com síndrome metabólica, utilizando um questionário online como instrumento de coleta de dados. O estudo está sendo realizado pela mestrand Aline de Brito Soyer, no Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Nutrição, da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, sob a orientação da Profa. Dra. Mellanie Fontes Dutra da Silva e Profa. Me. Felipe Mateus Pellenz. O objetivo é analisar a deficiência nutricional pacientes diagnosticados com obesidade e/ou síndrome metabólica. Sua participação neste estudo é voluntária, e você tem o direito de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer penalidade.

Se você concordar em participar será solicitado que responda um questionário online. O questionário abordará temas relacionados a sua prática clínica no atendimento a pacientes com síndrome metabólica e/ou obesidade e estratégias de diagnóstico e tratamento de deficiências de micronutrientes nesses pacientes. O tempo estimado para conclusão dos questionários é de aproximadamente 20 minutos. As respostas ficarão salvas em formulário online, podendo interromper o preenchimento do questionário e concluir em outro momento ou poderá reiniciar, caso seja interrompido antes da conclusão.

Os benefícios da participação deste estudo são indiretos, contribuindo para o avanço do conhecimento científico na área da saúde metabólica. Além disso, poderá receber informações valiosas sobre suas próprias práticas clínicas e identificar oportunidades de aprimoramento no cuidado a pacientes com síndrome metabólica e obesidade. Os riscos associados à participação neste estudo são mínimos. No entanto, é possível que você se sinta desconfortável ao responder perguntas relacionadas às suas práticas clínicas ou ao seu conhecimento sobre as condições em questão. Caso você se sinta desconfortável com alguma pergunta, poderá optar por não responder. Todas as informações fornecidas por você serão tratadas de forma confidencial. Os dados serão armazenados de forma segura e serão acessíveis apenas aos pesquisadores responsáveis pelo estudo. Se você tiver alguma dúvida ou preocupação sobre o estudo, ou se desejar obter mais informações, entre em contato pessoalmente com a mestrand Aline de Brito Soyer ou pelo telefone (64) 99936-7900, em horário comercial e/ou ainda pelo e-mail asoyer@edu.unisinos.br e/ou com a professora Dra Mellanie Fontes Dutra da Silva, pelo e-mail mfdutra@unisinos.com.

Você poderá guardar cópia deste Termo salvando o documento em PDF (clicar com o botão direito do mouse para imprimir o PDF). Também é possível solicitar a cópia para a pesquisadora, por meio do celular ou e-mail. Este termo será considerado "assinado eletronicamente", assinalando o campo "aceito participar da pesquisa" e mediante a confirmação do seu aceite será liberado o acesso ao questionário com as questões da pesquisa".

- ☐ aceito participar do estudo
☐ não aceito participar do estudo

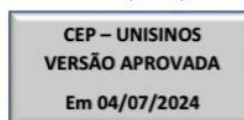
Muito obrigada pela contribuição e disponibilidade.

_____, ____/____/2024.

Nome do participante

Assinatura do participante

Aline de Brito Soyer
Pesquisadora



Av. Unisinos, 950 Caixa Postal 275 CEP 93022-750 São Leopoldo Rio Grande do Sul Brasil
E-mail: cep@unisinos.br Telefone: 3591 1122 ramal 3219

8.6. ANEXO F QUESTIONÁRIO DE FREQUENCIA ALIMENTAR ELZA BRASIL REDUZIDO

ID NUMERO:						Código: DIE	
						Versão:13/02/2017	Brasão de Armas do Brasil ELSA BRASIL

Informações Administrativas:0a. Data da entrevista: / / 0b. Nº Entrevistador(a): **DIETA (DIE)**

"Agora vamos falar sobre a sua alimentação habitual dos últimos 12 meses. Gostariamos de saber o que o(a) Sr(a) come e bebe por dia, por semana ou por mês, como está nesse cartão. [Apresente o cartão DIE D1]

Vou ler item por item. Diga quais o(a) Sr(a) come ou bebe e em que quantidade.

Para auxiliar na quantificação dos alimentos e bebidas, vamos utilizar esses utensílios. [Apresente os utensílios].

Podemos começar?"

"Vou iniciar listando os alimentos do GRUPO dos PÃES, CEREAIS E TUBÉRCULOS. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"

"Com que frequência o(a) Sr(a) come ou bebe [diga o nome do item]?" Se não especificar frequência, pergunte: "Quantas vezes por dia, semana ou mês?". "E quantas [diga a medida caseira correspondente, mostrando o utensílio] o(a) Sr(a) come ou bebe?". Repita essas instruções para todos os itens.

	Alimento	Quantidade consumida por vez	3 ou mais x/dia	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca
1.	Arroz () Branco () Integral	_____ Colher de servir								
2.	Pão francês [cacetinho]	_____ Unidade (50g)								
3.	Pão de Forma () Branco () Integral () Integral Light	_____ Fatia (25g)								
4.	Pão Doce/Pão Caseiro	_____ Unidade média								

ID NUMERO:				Código: DIE Versão:13/02/2017						
	Alimento	Quantidade consumida por vez	3 ou mais x/dia	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca
5.	Aveia/Granola/Farelos/Outros cereais	Colher sopa cheia								
6.	Farofa/Cuscuz Salgado/Cuscuz Paulista	Colher sopa cheia								
7.	Farinha de Mandioca/Farinha de Milho	Colher sopa cheia								
8.	Pão de Queijo	Unidade média								
9.	Bolo Simples (sem recheio)	Fatia média								
10.	Biscoito Salgado (tipo água e sal e outros)	Unidade								
11.	Biscoito Doce () com recheio () sem recheio	Unidade								
12.	Polenta/Angu/Pirão	Colher de servir								
13.	Batata Inglesa Cozida/Batata Ensopada/Purê	Colher sopa cheia								
14.	Mandioca cozida [Aipim]/Inhame/Cará/Batata Doce Cozida	Pedaço médio								
"Agora vou listar os alimentos do GRUPO das FRUTAS. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses, excluindo suco de frutas, frutas secas e em calda."										

ID NUMERO:									Código: DIE	Escala Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA BRASIL
									Versão:13/02/2017	
"Agora vou listar os alimentos do GRUPO das VERDURAS, LEGUMES e LEGUMINOSAS. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"										
	Alimento	Quantidade consumida por vez	3 ou mais x/dia	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3x/mês	Nunca/quase nunca
24.	Alface	Pegador cheio								
25.	Couve/Espinafre refogado	Colher sopa cheia								
26.	Repolho refogado	Pegador cheio								
27.	Chicória/Agridão/Rúcula/Almeirão/Escarola/Acelga/Couve e Espinafre crus	Pegador cheio								
28.	Tomate	Rodela média								
29.	Abóbora [moranga]	Colher sopa cheia								
30.	Abobrinha/Chuchu/Berinjela	Colher sopa cheia								
31.	Vagem	Colher sopa cheia								
32.	Quiabo	Colher sopa cheia								

[illegible]

ID NUMERO:				Código: DIE Versão:13/02/2017						
	Alimento	Quantidade consumida por vez	3 ou mais x/dia	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3 x/mês	Nunca/quase nunca
48.	Bucho/dobradinha	Concha cheia								
49.	Carne de Boi sem osso (bife, carne moída, carne ensopada)	Bife médio								
50.	Carne de Porco	Pedaço médio								
51.	Peito de Frango	Filé médio								
52.	Frango Cozido (Outras partes)	Pedaço médio								
53.	Linguiça/Chouriço [Salsichão] [calabresa]	Unidade								
54.	Presunto/Mortadela/Copa/Salame/etc	Fatia média								
55.	Peixe cozido [moqueca]/peixe assado/ensopado/grelhado	Posta média								
56.	Peixe frito	Filé médio								
"Agora vou listar os alimentos do GRUPO das MASSAS e OUTRAS PREPARAÇÕES. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"										
57.	Pizza	Fatia								

ID NUMERO:				Código: DIE Versão: 13/02/2017						
	Alimento	Quantidade consumida por vez	3 ou mais x/dia	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3 x/mês	Nunca/quase nunca
58.	Macarrão (caneloni, lasanha, ravioli, [tortei])	Escumadeira cheia								
59.	Salgados (Quibe/coxinha Esfira/Empada/Empanada/Pastel) () Assados () Fritos	Unidade média								
60.	Acarajé	Unidade média								
61.	Sopa de Legumes	Concha cheia								
"Agora vou listar os DOCES. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"										
62.	Sorvete cremoso	Bola média								
63.	Chocolate em barra/Bombom, Brigadeiro [Negrinho]/Docinho de festa	Bombom (20g)								
64.	Pudim/Doce à base de leite/Mousse	Colher sopa cheia								
"Agora vou listar as BEBIDAS. Por favor, refira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses"										
65.	Refrigerante () Diet/Light () normal	Copo de requeijão								
	Alimento	Quantidade consumida por	3 ou mais	2x/dia	1x/dia	5 a 6x semana	2 a 4x semana	1x semana	1 a 3 x/mês	Nunca/quase

110

ID NUMERO:				Código: DIE Versão: 13/02/2017						
			vez	x/dia						nunca
66.	Café	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Xicara de café							
67.	Suco Natural	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão							
68.	Suco industrializado (Caixa ou garrafa)	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão							
69.	Suco Artificial em pó	() com açúcar () sem açúcar () com adoçante	Copo de requeijão							
70.	Chimarrão		Garrafa térmica							
71.	Cerveja		Copo Americano							
72.	Vinho	() Tinto () Branco	Taça							
73.	Bebidas alcoólicas destiladas (cachaça, whisky, vodka)		Dose							
Entrevistador(a): RECOLHA O CARTÃO DIE 01.										

111

9. APÊNDICE 1 CAPÍTULO DE LIVRO

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)
CATALOGAÇÃO NA FONTE
Bibliotecária responsável: Luzenira Alves dos Santos CRB9/1506

Z65

Ziegler, Valmor

Ecologia alimentar humana / Valmor Ziegler; Denise Zaffari (organizadores) – Curitiba :
CRV, 2024.
318 p.

Bibliografia

ISBN Digital 978-65-251-6353-6

ISBN Físico 978-65-251-6356-7

DOI 10.24824/978652516356.7

1. Saúde - nutrição 2. Sistema alimentar 3. Relações entre Seres Humanos 4. Alimento e
meio ambiente 5. Práticas Alimentares I. Zaffari, Denise, org. II. Título III. Série.

CDU 631:338.432

CDD 664

Índice para catálogo sistemático

1. Sistema Alimentar - 664

Capítulo 4. Aspectos evolutivos do metabolismo e suas alterações em contextos de saúde e de doenças

Mellanie Fontes-Dutra, Igor Araujo Vieira, Maria Eduarda da Cas, Aline Soyer

Resumo

Este capítulo aborda a relação entre evolução, metabolismo e nutrição. Inicialmente, discute como a Ecologia Alimentar ajuda a entender a seleção e consumo de alimentos por animais e humanos para um equilíbrio nutricional. O texto explora a evolução dos padrões alimentares humanos e sua adaptação metabólica e fisiológica, destacando a influência da dieta diversificada na sobrevivência e na demografia humana. Aborda também a relação entre genética, evolução e adaptação a dietas específicas, como a persistência da lactase e a variação no gene da amilase salivar, ressaltando a importância dessas adaptações genéticas na evolução humana.

O capítulo também destaca a relevância da mudança dos nossos padrões dietéticos de antigos caçadores-coletores que propiciaram a perpetuação da espécie

humana para padrões alimentares ocidentais atuais e a associação com doenças modernas muito prevalentes como Síndrome Metabólica, Diabetes *Mellitus*, doenças cardiovasculares e câncer. Finalmente, oferece uma perspectiva integrada de como essas mudanças evolutivas e ambientais influenciam a ecologia alimentar e o impacto na saúde humana, demonstrando ainda que modelos de nutrição terapêuticos podem ser desenvolvidos a partir dessas dietas existentes baseadas na evolução.

1. Introdução

A Ecologia Alimentar, também chamada por algumas fontes de Geometria Nutricional (GN), têm sido cada vez mais usada para descrever como os animais (incluindo os seres humanos) e alguns outros organismos vivos selecionam alimentos e os comem em quantidades adequadas, a fim de manter um estado nutricional equilibrado, maximizando a performance celular. Estas estratégias nutricionais afetam profundamente a fisiologia, metabolismo, comportamento e desempenho dos indivíduos, o que, por sua vez, implica potencialmente no estabelecimento de interações sociais dentro de grupos e sociedades (Lihoreau et al., 2015).

Desde que os primatas bípedes surgiram, quase 20 espécies dentro da tribo taxonômica *hominina* foram identificadas no registro fóssil, sendo que apenas o moderno *Homo sapiens* teve sucesso em perpetuar-se como espécie (Barreiro et al., 2008; Wood, 2002). Os humanos modernos são claramente bem adaptados e bem-sucedidos do ponto de vista fisiológico e metabólico. Dentro da ecologia alimentar, o sucesso físico e biológico de nossa espécie, juntamente com nossas necessidades de nutrientes geneticamente determinadas e fisiologia digestiva, indicam que uma dieta diversificada de nutrientes essenciais caracterizou grande parte de nossa história (IOM, 2002; Shuman, 1996). Dentre os pilares da saúde e nutrição modernas, sabe-se que dietas diversificadas resultam em taxas mais baixas de mortalidade infantil e aumento da expectativa de vida (IOM, 2002; Shuman, 1996), sendo que ambos têm impacto significativo na demografia da população. Quanto à magnitude de diversificação da dieta, estima-se que quase 50 nutrientes essenciais seriam requeridos para o crescimento adequado, função metabólica e reparo celular em humanos (IOM, 2002).

Em uma perspectiva histórica, os requisitos nutricionais e a fisiologia atuais foram condicionados pela pressão seletiva e pela adaptabilidade exercida em um cenário nutricional que está sob constante mudança para manutenção da sobrevivência das populações humanas. As mudanças na disponibilidade de alimentos e composição da dieta durante a evolução dos hominídeos provavelmente foram criadas por fortes pressões seletivas sobre múltiplos processos biológicos (Blekhman et al., 2008; Hancock et al., 2010; Luca et al., 2010; Sabeti et al., 2006). Identificar os *loci* genéticos que foram alvo dessas pressões seletivas relacionadas à dieta pode fornecer informações sobre a história evolutiva de nossa espécie, bem como acerca das vias biológicas que medeiam o efeito de fatores de risco dietéticos para doenças comuns, como diabetes, hipertensão e câncer. Essa empolgante perspectiva atraiu a atenção de muitos investigadores que usaram abordagens baseadas em princípios evolutivos para aprender mais sobre o impacto da seleção natural associada aos padrões de dieta humanos. Para superar algumas das limitações discutidas acima, vários dos estudos evolutivos focaram em genes e variantes com significado funcional conhecido, combinando diferentes fontes de evidência (*i.e.*, experimental, computacional e evolutiva), sendo esta estratégia uma tentativa para fornecer resultados mais interpretáveis e aumentar a confiança de que os verdadeiros sinais de adaptação são detectados (Sabeti et al., 2006; Sabeti et al., 2007; Voight et al., 2006; Williamson et al., 2007).

2. Aspectos evolutivos e genéticos da fisiologia metabólica

A evidência fóssil coloca os primeiros membros do nosso gênero (*Homo*) em aproximadamente 2 milhões de anos atrás (Finlayson, 2005; McBrearty & Brooks, 2000). Durante grande parte de nossa história (>99%), os seres humanos evoluíram com uma dieta isenta de laticínios, margarina (gorduras hidrogenadas), cereais cultivados e açúcares refinados, todos os quais fornecem até 60 a 70% das calorias em muitas dietas modernas. Até aproximadamente 500 gerações atrás, todos os humanos consumiam essencialmente plantas e animais forrageados em seu ambiente e praticamente não consumiam grãos agrícolas, nem alimentos processados. Nossa dieta caçadora-coletora era rica em fibras (dietéticas e funcionais), proteína animal magra, gorduras poli-insaturadas, vitaminas, minerais, fitoquímicos, antioxidantes e

baixo teor de sódio (O'Keefe & Cordain, 2004). Surpreendentemente, caçadores-coletores “semimodernos” e grupos menos ocidentalizados que aderem mais de perto a essa dieta e estilo de vida antigos do que a dietas mais ocidentalizadas, são amplamente livres de doenças degenerativas crônicas (Cordain et al., 2002; Shepard & Rode, 1996) e não apresentam biomarcadores de doenças, tais como aumento da pressão arterial, aumento da adiposidade e resistência à insulina (Blackburn & Poineas, 1983; Glanville & Geerdink, 1970; Joffe et al., 1971; Kuroshima et al., 1972; Merimee et al., 1972; Spielman et al., 1982).

Embora a dieta e o estilo de vida tradicional dos caçadores-coletores tenham desaparecido em sua forma mais pura no início do século 20 (Murray et al., 2001), estudos em andamento sobre dieta e estilo de vida entre grupos menos ocidentalizados ainda permanecem em todo o mundo, demonstrando que modelos de nutrição ideal (dietas terapêuticas) podem ser desenvolvidos a partir dessas dietas existentes baseadas na evolução. Dentro da comunidade médica, há um movimento lento, mas significativo, no sentido de reconhecer que uma estrutura conceitual para prevenir certas doenças influenciadas pela dieta pode ser construída com base em teorias evolutivas (Faton et al., 2002). No cerne desse movimento teórico, muitas vezes referido como medicina darwiniana (Stearns & Koella, 2008; Trevathan et al., 1999), está a ideia de que nosso *pool* genético atual foi moldado por milhões de anos de seleção natural em ambientes muito diferentes daqueles em que vivemos hoje e que grande parte de nossa composição genética é baseada em uma “paisagem nutricional” que não inclui alimentos que atualmente dominam nossa dieta ocidentalizada. A discordância entre o ritmo acelerado de nossas recentes adaptações culturais (últimos 10.000 anos; agricultura e tecnologia de processamento de alimentos) está superando nossa capacidade biológica (genética) de acompanhar esse ritmo. Embora as variações genéticas de um único gene (por exemplo, aquelas protetivas contra a malária) sejam exemplos da velocidade com que a seleção natural pode ocorrer, a fisiopatologia de muitas doenças crônicas envolve muito mais genes e períodos muito maiores para evoluir (Sing et al., 1996). Embora sejamos cultural e socialmente modernos, somos literal e biologicamente antigos caçadores-coletores.

Nossas necessidades modernas de muitos nutrientes essenciais para manter a saúde e o bem-estar sugerem esse padrão desenvolvido no início de nossa história ancestral. Os seres humanos, juntamente com outros homínides existentes

(macacos), evoluíram de um ancestral com dieta baseada em plantas comum há cerca de cinco a dez milhões de anos (Milton, 1999). Enquanto orangotangos, gorilas e chimpanzés evoluíram com uma dieta composta principalmente por frutas, folhas, flores e cascas, os humanos desenvolveram um caminho alimentar que permitiu o crescimento cerebral, a anatomia do intestino e a cinética digestiva com base em uma dieta mista de plantas e animais (Milton, 1999; Wrangham, 2009). É essa dieta diversificada e nossa capacidade de otimizá-la por meio da intensificação e da tecnologia que nos torna únicos entre todos os mamíferos.

Devido à má preservação dos restos de alimentos no registro arqueológico, é difícil derivar os níveis exatos de macronutrientes da ingestão de alimentos em uma determinada dieta para uma região específica. No entanto, estudos de campo dos poucos caçadores-coletores remanescentes e grupos de forrageamento realizados durante o início e meados do século 20 fornecem algumas informações sobre o provável alcance e variabilidade de nossa dieta ancestral baseada na evolução (Cordain et al., 2000). Em uma revisão abrangente dos dados etnográficos de 229 grupos de caçadores-coletores e coletores de todo o mundo, Cordain e colaboradores (2000) sugerem que a dieta típica dos caçadores-coletores derivou até 45-65% da energia total de alimentos de origem animal sempre que possível, mas as proporções planta-animal variaram de 35:65 a 65:35, dependendo do ambiente, estação e latitude.

Claramente, nenhuma dieta única caracteriza o caçador-coletor “típico ou melhor” e, por extensão, a dieta ancestral. Nesse contexto, os seres humanos prosperaram a partir de uma variedade de dietas. Por exemplo, sabe-se que os aborígenes australianos comeram cerca de 300 espécies diferentes de frutas e 150 variedades de raízes e tubérculos (Brand-Miller e Holt, 1998; Gould, 1980), enquanto os esquimós árticos do Alasca são famosos por uma dieta quase exclusivamente de gordura crua e proteína de mamíferos marinhos (Ho et al., 1972).

Embora muitas vias metabólicas desempenhem um papel importante sob todos os regimes dietéticos, vias e reações específicas podem se tornar críticas quando as populações se especializam em determinados componentes dietéticos. Por esta razão, os esforços iniciais para identificar adaptações genéticas para especializações dietéticas têm focado em enzimas que têm um papel funcional bem caracterizado e altamente específico no metabolismo de nutrientes. Padrões de variação genética nos genes que codificam a lactase (*LCT*) e a amilase (*AMY1*) fornecem dois dos exemplos

mais interpretáveis de adaptações genéticas para especializações dietéticas no metabolismo humano (revisado em Barreiro, 2024; Perry et al., 2007).

Todos os mamíferos não humanos perdem a capacidade de digerir a lactose, ou seja, o principal carboidrato presente no leite, rapidamente após o desmame (Buller et al., 1990; Lacey et al., 1944; Sebastio et al., 1989). Esse evento resulta da diminuição dos níveis da enzima lactase-florizina hidrolase, que é expressa no intestino. Em humanos, alguns indivíduos podem digerir a lactose durante a vida adulta. No início da década de 1970, foi estabelecido que o fenótipo de persistência da lactase (LP) tem uma base genética e é herdado como característica autossômica dominante (Ferguson & Maxwell, 1967; Metneki et al., 1984; Sahi, 1974). A LP é um fenótipo comum apenas em populações com uma longa história de pastoreio e produção de leite (Ingram et al., 2009; Swallow, 2003).

Antes que qualquer evidência de seleção positiva no *locus* da lactase fosse descoberta, vários pesquisadores sugeriram o gene *LCT* como alvo de seleção em populações europeias, por conta do alto teor de leite e laticínios nas dietas de adultos (Holden e Mace, 1997; McCracken, 1971; Simoons, 1970). A primeira evidência de positividade da seleção no gene *LCT* foi baseada em valores elevados de diferenciação genética populacional (*FST*, da sigla em inglês) entre europeus americanos, afro-americanos e asiáticos orientais, e combinações específicas de alelos (*EHH*, da sigla em inglês) significativos para o haplótipo correlacionado com a LP (Bersaglieri et al., 2004). No entanto, embora estas variações genéticas expliquem a LP nas populações da Europa, ela está presente apenas em baixas frequências em populações africanas em que o fenótipo da LP é comum. De fato, um estudo posterior identificou variantes genéticas adicionais associadas com LP em populações pastoris africanas (Tishkoff et al., 2007). Tishkoff e colegas (2007) forneceram uma forte evidência de que pelo menos uma dessas variantes africanas experimentou seleção positiva recente, conforme indicado por uma pontuação de *EHH* significativa. Mais recentemente, duas variantes adicionais na região reguladora do gene *LCT* foram identificadas em populações do Oriente Médio na Arábia. Estudos *in vitro* mostraram que essas variantes afetam a regulação da transcrição do gene *LCT* e que estão associadas a uma forte assinatura de seleção natural baseada em *EHH*. Esses resultados em conjunto indicam que o fenótipo da LP é caracterizado por heterogeneidade genética e representa um exemplo notável de evolução convergente

em populações humanas (Enattah et al., 2008). Deve-se notar, no entanto, que as variantes de LP identificadas até agora não levam em conta para toda a variação fenotípica observada; assim, é provável que variantes adicionais sejam identificadas no futuro.

Na tentativa de elucidar a história das pressões seletivas atuando no fenótipo da LP, diferentes autores estimaram a idade dos ancestrais comuns mais recentes de cada mutação associada com LP. Todas as estimativas apontam para datas relativamente recentes: 8.000-9.000 anos atrás para a mutação europeia, 2700-6000 anos atrás para as mutações africanas e 4000 anos atrás para as mutações do Oriente Médio (Bersaglieri et al., 2004; Enattah et al., 2008; Voight et al., 2006). Essas datas são consistentes com o período temporal da domesticação animal (Leach et al., 2006). No entanto, as verdadeiras idades de surgimento desses alelos provavelmente são mais antigas.

Em concordância com os achados citados acima, um estudo marcante de varredura genômica nas populações da Europa permitiu explorar de modo abrangente a variabilidade de sequência no locus *LCT* (Voight et al., 2006). Neste e na maioria dos estudos mais recentes (Aminah et al., 2022), tem sido identificado que o gene *LCT* carrega um dos sinais de seleção mais fortes em todo o genoma, com homogeneidade (conservação) de haplótipos estendendo-se até 2 Mb (*i.e.*, segmento gênico extenso). Esse padrão sugere que a pressão seletiva associada ao consumo de leite pelos adultos era e tem se mantida muito forte.

Em paralelo, é importante lembrar que a digestão começa na boca. A enzima amilase, expressa tanto na saliva como no pâncreas, é responsável pela hidrólise do amido. A amilase salivar, após iniciar a digestão do amido na boca, pode persistir no estômago e intestino após a deglutição, aumentando a atividade enzimática da amilase pancreática no intestino delgado (Fried et al., 1987; Lebenthal, 1987; Shuman, 1996). O gene da amilase salivar *AMY1* está presente em múltiplas cópias no genoma humano de referência.

O número de cópias do gene *AMY1* varia muito entre os indivíduos e entre as populações (Groot et al., 1989; Iafrate et al., 2004), e está correlacionado com a quantidade de produto proteico na saliva (Perry et al., 2007). Com base na hipótese que as mudanças na quantidade de amido na dieta exerceram uma pressão seletiva sobre a quantidade de amilase presente na saliva, Perry e colaboradores (2007)

compararam o número de cópias de *AMY1* entre populações com dietas de alto e baixo teor de amido. Indivíduos de populações com dietas ricas em amido são portadores de um número maior de cópias deste gene, comparado com aqueles de populações com baixo teor de amido. Como discutido acima, as adaptações a uma dieta rica em amido podem ter desempenhado papéis importantes durante a migração dos primeiros hominídeos da floresta tropical e habitats arborizados para a savana, onde fontes de alimentos ricos em carboidratos, como raízes e tubérculos, provavelmente se tornaram um importante componente da dieta; em última análise, alterando pressões evolutivas no número de cópias do gene da amilase salivar. No entanto, mais recentes especializações para dietas ricas em amido, como em populações agrícolas, também poderiam explicar o sinal de seleção natural no locus do gene *AMY1* (Perry et al., 2007).

Além dos genes *LCT* e *AMY1*, outras enzimas podem representar importantes adaptações evolutivas na dieta humana. Por exemplo, o gene *NAT2* é um possível alvo de pressões seletivas associados à transição agrícola (Luca et al., 2008; Magalon et al., 2008; Patin et al., 2006). Este gene codifica a enzima metabolizadora N-acetiltransferase 2, que está envolvida na ativação/desativação de compostos tóxicos comumente encontrados em alimentos nativos ou gerados pelo cozimento ou outros tratamentos. Vários polimorfismos associados com atividade de acetilação ocorrem em frequências baixas a intermediárias em seres humanos com uma notável ampla distribuição geográfica. Ao comparar populações com diferentes modos de subsistência, Luca e colegas (2008) descobriram que os alelos acetiladores rápidos são significativamente mais comuns em populações de caçadores-coletores em comparação com pastores e agricultores. Este achado foi interpretado como o resultado da disponibilidade dietética reduzida de folatos na transição para uma dieta agrícola. Como os alelos acetiladores lentos têm uma ampla distribuição geográfica, é provável que sejam anteriores à diferenciação das populações humanas e ao início da agricultura; portanto, os alelos acetiladores lentos em *NAT2* podem representar um caso de pressão seletiva. O gene *NAT2* e os genes da enzima metabolizadora de drogas (família das CYPs) não foram associados a fortes sinais de seleção em varreduras amplas do genoma (Luca et al., 2008; Magalon et al., 2008). Dado o limitado poder de detectar a seleção na variação permanente, a falta de evidências mesmo analisando todo o genoma não é necessariamente surpreendente.

Outros genes envolvidos no metabolismo demonstraram carregar evidências de seleção em estudos de varredura genômica. Esses estudos têm utilizado abordagens que diferem em relação ao período de questionamento e seguimento quanto a outros componentes dietéticos. Por exemplo, uma mutação de códon de parada no gene da proteína 2 relacionada à lipase pancreática (*PLRP2*) foi identificada com maior frequência em populações que se especializaram em dietas baseadas no consumo de cereais. Este gene codifica uma enzima que hidrolisa galactolipídeos (Sias et al., 2004), que são os principais componentes dos triglicerídeos nas plantas. Curiosamente, o *PLRP2* está presente no pâncreas de herbívoros não ruminantes e onívoros, mas está ausente em carnívoros ou ruminantes (De Caro et al., 2008).

Varreduras genômicas adicionais em populações humanas apontaram para outros conjuntos de genes do metabolismo. Voight e colegas (2006) identificaram um enriquecimento para sinais de EHH em genes envolvidos no metabolismo de carboidratos, lipídios e fosfatos e no transporte de vitaminas. Da mesma forma, usando informações sobre diferenciação genética populacional (FST), Barreiro e co-autores (2008) encontraram um enriquecimento de variantes altamente diferenciadas em genes envolvidos em vias metabólicas, como o etanol e as vias intestinais do zinco. Quanto a outros estudos do genoma, não há evidência funcional associada aos sinais evolutivos (Barreiro et al., 2008). Futuras análises determinarão se esses sinais coincidem com variantes apresentando efeitos detectáveis sobre função e condicionamento físico.

Esses estudos, bem como a análise de Hancock e colegas (2010), têm poder razoável para detectar adaptações relativamente recentes; portanto, é plausível que a maioria dos sinais identificados nesses estudos coincidem com a transição para a agricultura e pecuária. Em contraste, comparações moleculares entre humanos e chimpanzés têm o potencial de identificar eventos seletivos mais antigos, como aqueles associados ao aumento do consumo de carne ou o uso de compostos vegetais encontrados em ambientes de savana (Hancock et al., 2010).

Um dos fenótipos moleculares sobre os quais a seleção natural pode atuar é a regulação da expressão gênica, levantando assim a possibilidade de que variantes em promotores e outros elementos reguladores (por exemplo, *enhancers*, sequências que podem aumentar a expressão) são alvos de seleção. Consistente com este fato, Haygood e colaboradores (2007) compararam as taxas de substituições de

nucleotídeos em promotores com aquelas em regiões intrônicas (geralmente não codificadoras de aminoácidos) entre humanos e chimpanzés. Esta abordagem permitiu detectar que regiões *cis*-reguladoras de genes envolvidos no metabolismo e nutrição evoluíram em um ritmo mais rápido em comparação com os íntrons. Esses resultados são consistentes com a fixação repetida de alterações vantajosas nos alelos promotores há algum tempo na evolução desde a divisão entre humanos e chimpanzés (Haygood et al., 2007).

Blekhman e colaboradores (2008) realizaram uma comparação genômica entre os níveis de transcrição de diferentes mRNAs em estado fisiológico basal para identificar alvos de seleção. Eles analisaram perfis de expressão em amostras de tecido hepático, renal e cardíaco de humanos, chimpanzés e macaco-rhesus para procurar genes candidatos sob seleção direcional, tais como aqueles que mostram níveis de expressão significativamente elevados ou reduzidos exclusivamente na linhagem humana em comparação com as outras duas espécies de primatas. O conjunto dos principais genes candidatos nesta análise foi enriquecido para genes envolvidos no metabolismo de carboidratos, metabolismo lipídico e do cálcio. Genes envolvidos no metabolismo da riboflavina, glicerolipídios e ácidos graxos também foram enriquecidos para sinais de seleção direcional (Blekhman et al., 2008). Embora esses padrões possam ser atribuídos a uma variedade de mudanças na dieta, eles são consistentes com a hipótese de Finch & Stanford (2004). Os autores afirmaram que a antiga mudança para uma dieta incluindo quantidades substanciais de carne foi provavelmente acompanhada por adaptações genéticas contra os efeitos prejudiciais de gorduras, toxinas e patógenos (Finch & Stanford, 2004).

3. A Influência do Metabolismo em Contextos Patológicos

A seguir serão apresentados tópicos abordando o papel das vias metabólicas em doenças com alta prevalência e persistentes como um problema de saúde pública na atualidade em diferentes populações humanas, tais como a Síndrome Metabólica, a Diabetes Mellitus, as doenças cardiovasculares e os cânceres em geral. Adicionalmente, serão discutidos os efeitos que podem ser atribuídos aos padrões de dieta adotados nas populações quanto à modulação do metabolismo nestes contextos patológicos, bem como a magnitude do risco conferido por determinados hábitos alimentares para o desenvolvimento destas doenças.

A Síndrome Metabólica (SM) é um conjunto complexo de condições patológicas caracterizada pela resistência à insulina, somado a outros dois fatores de risco, podendo ser a obesidade, dislipidemias, hipertensão ou microalbuminúria (Rochlani et al., 2017). A definição da SM foi reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998 (Grundy et al., 2004) e, desde então, apresenta uma prevalência atualmente relacionada com a da obesidade, e suas condições definidoras também podem ter prevalências diversas considerando gênero, etnia, entre outros fatores de risco (Grundy, 2008; Miller et al., 2014).

Um dos principais agentes fisiopatológicos dessa síndrome é a inflamação crônica de baixo grau, a qual pode ser causada pela interação entre componentes genéticos e fatores ambientais de risco, relacionados principalmente com a adiposidade abdominal e a resistência à insulina (Cornier et al., 2008).

A resistência à insulina está relacionada a alterações no metabolismo da glicose, a partir de uma resposta anormal à glicemia, gerando níveis elevados de glicose em jejum, hiperglicemia ou prejuízos na ação da insulina, a qual culmina numa menor depuração da glicose a partir de vias dependentes de insulina (Cornier et al., 2008). Cabe ressaltar que a resistência à insulina pode iniciar com uma adaptação compensatória na resposta do pâncreas endócrino à elevação dos níveis de glicose a qual, com o tempo, passa a não ser disfuncional e não compensativa. Ademais, com a sinalização alterada da insulina, o tecido adiposo passa a inibir a lipólise mediada por esse hormônio. Dessa forma, eleva-se os níveis de ácidos graxos circulantes, reforçando a redução do efeito inibitório da insulina sobre a lipólise em outros tecidos, como no músculo, a partir da redução da captação de glicose pela ativação da proteína quinase, e no fígado, estimulando a gliconeogênese e a lipogênese (Boden & Shulman, 2002). Por um período, esse estado hiperinsulinêmico compensatório consegue manter a euglicemia. No entanto, a ação tóxica dos ácidos graxos livres sobre as células β -pancreáticas do pâncreas endócrino começa a alterá-las, culminando na redução da secreção de insulina (Boden & Shulman, 2002; Tooke & Hannemann, 2000). A disfunção endotelial, estados pró-trombóticos e liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo também contribuem para a fisiopatologia da resistência à insulina (Rochlani et al., 2017; Tooke & Hannemann, 2000; Tripathy et al., 2003).

Em paralelo, o crescimento de casos de obesidade vem causando grande preocupação, uma vez que o excesso de ganho de peso está relacionado com o risco para doenças cardiovasculares, por exemplo (Engin, 2017). A obesidade, atualmente, é caracterizada segundo o índice de massa corporal (IMC) do paciente: 18,5–24,9 kg/m²: faixa normal; 25,0–29,9 kg/m²: sobrepeso; 30,0–34,9 kg/m²: classe 1-obesidade; 35,0–39,9 kg/m²: classe 2-obesidade; igual ou superior a 40 kg/m²: classe 3-obesidade (Ashwell et al., 2014; Engin, 2017). Em relação à SM, o acúmulo da adiposidade abdominal é um dos principais fatores de risco, evidenciando que essas células adiposas estão em maior número e com sua fisiologia alterada (introduzindo ao conceito de adiposopatia), secretando fatores pró-inflamatórios como prostaglandinas, proteína C reativa (PCR), citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e leptina (Paley & Johnson, 2018).

a. Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença complexa e com consequências metabólicas, caracterizada por estados de hiperglicemia, resistência periférica à insulina ou insuficiência na produção de insulina pelas células β -pancreáticas (Dilworth et al., 2021). Existem diferentes manifestações da DM, mas as que mais acometem a população são a DM do tipo 1 (DM-1) e DM do tipo 2 (DM-2). A DM-1 resulta da produção insuficiente de insulina em resposta a uma lesão auto imunológica sobre as células β -pancreáticas, enquanto na DM-2, observa-se uma resistência à insulina pelos tecidos periféricos do corpo (Holeček, 2023). Segundo evidências recentes, dados de 2015 apontam que uma a cada onze pessoas adultas apresentam diagnóstico de DM, em que a DM-2 é e mais comum, com um elevado número de indivíduos com a doença na região asiática (Zheng et al., 2018). Com uma prevalência crescente no mundo, não apenas na população adulta, como também na população pediátrica (Nadeau et al., 2016), estimativas apontam que a prevalência global de DM-2 pode passar a ser em torno de 7.079 indivíduos por 100.000 até 2030 (Khan et al., 2019).

A DM-2, em especial a resistência à insulina, apresenta muitas relações com a obesidade (Chatterjee et al., 2017) e a síndrome metabólica (Nolan & Prentki, 2019), uma vez que o estado de hiperglicemia contínua induz diversas alterações celulares, como por exemplo, a hiperpolarização da membrana de hemácias (Dilworth et al.,

2021), estresse oxidativo (Zheng et al., 2010), processos de glicação não-enzimática (Vladu et al., 2017), os quais atuam sinergicamente na fisiopatologia da resistência à insulina em tecidos como o músculo esquelético e fígado, bem como na secreção anormal de insulina pelas células β -pancreáticas (Chatterjee et al., 2017; Dilworth et al., 2021).

Tanto a hiperglicemia, quanto a hiperlipidemia, estão presentes na DM-2 e favorecem o aparecimento da resistência à insulina e a inflamação crônica, duas características marcantes dessa patologia. Dependendo dos fatores de suscetibilidade genéticas do indivíduo, as células β -pancreáticas podem responder de diferentes formas frente a esses mecanismos de lesão, favorecendo o aparecimento da doença na presença, também, de fatores ambientais de risco, tais como dietas ricas em carboidratos e lipídeos, tabagismo, obesidade, entre outros (Christensen & Gannon, 2019; Galicia-Garcia et al., 2020).

Estudos recentes vêm investigando as potencialidades de incorporações de alimentos bioativos na dieta sobre a DM. Recentemente, observou-se que as folhas de amoreira (*Morus alba L.*) podem apresentar efeitos antidiabetogênicos, reduzindo a glicemia, a taxa de hemoglobina glicada e melhorando aspectos da resistência à insulina em pacientes (Tang et al., 2023). No entanto, ainda são necessárias pesquisas experimentais, para a ampliação da compreensão das vias de sinalização e metabólicas envolvidas nesses efeitos, bem como pesquisas clínicas controladas e robustas para a confirmação desses dados.

b. Doenças cardiovasculares com origem dislipidêmica

As doenças cardiovasculares podem englobar diferentes patologias que comprometem as funções cardíacas e vasculares e, entre elas, as doenças coronarianas representam uma importante fração dessas patologias, tendo forte relação com episódios de infarto do miocárdio (Shao et al., 2020). Um dos mecanismos subjacentes desse conjunto de doenças é a aterosclerose, a qual pode ser caracterizada como um estado inflamatório crônico por conta da deposição de lipídeos na parede mais interna do vaso sanguíneo, gerando uma resposta mediada por citocinas pró-inflamatórias (Mathieu et al., 2006). Estudos na literatura científica demonstram que, comparado com pacientes não diabéticos, os pacientes com DM-2 desenvolvem um risco para doença cardiovascular (como infarto agudo do miocárdio,

acidente vascular cerebral, entre outros) cerca de 14,6 anos antes (Zheng et al., 2018), apresentando, também, um risco de cerca de duas vezes de desenvolver doenças cardiovasculares ou de óbito por alguma dessas causas (The Emerging Risk Factors Collaboration, 2010; 2011).

Um dos principais mecanismos patogênicos da aterosclerose é a formação de estrias gordurosas na parede dos vasos, a partir da deposição de lipídios, os quais são fagocitados por macrófagos, gerando células denominadas espumosas (Mathieu et al., 2006). Ademais, a presença de elevados níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL) é vista como um potente ativador da resposta inflamatória, e é capaz de sofrer modificações dentro dos tecidos, formando moléculas oxidadas (Holvoet, 2004). Essas moléculas, por sua vez, recrutam ainda mais macrófagos e linfócitos para o interior do tecido lesionado, perpetuando a resposta inflamatória (Mathieu et al., 2006). Estudos *ex-vivo* em pacientes com aterosclerose revelam que a deposição do LDL aumenta a taxa de glicólise, como uma possível consequência do ambiente hipóxico que macrófagos podem estar inseridos, estimulando a mudança para um perfil pró-inflamatório nessas células (Forteza & Ketelhuth, 2022).

Contextos de hiperglicemia, como o encontrado em pacientes com DM-1, podem exacerbar as lesões ateroscleróticas em vasos, estimulando o perfil pró-inflamatório de macrófagos, a partir do aumento da atividade da enzima que promove a tioesterificação de ácidos graxos, a acil-CoA sintetase 1 de cadeia longa (ACSL1) (Kanter et al., 2012). Em contrapartida, estratégias que visam reduzir a hiperglicemia parecem ser promissoras na redução de risco da aterosclerose em pacientes com DM-1 (The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications - DCCT/EDIC - research group, 2016), no entanto, essa redução não parece ter a mesma magnitude de efeito para a DM-2, reforçando o papel das dislipidemias, obesidade e hipertensão como fatores que também precisam ser considerados na fisiopatologia dessa doença, bem como nas abordagens terapêuticas atuais e futuras (Forteza & Ketelhuth, 2022; Kalyani, 2021).

Fatores nutricionais, como a dieta ocidental altamente calórica, induzem não só um aumento da glicemia e de lipoproteínas como a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e quilomícrons, como também são capazes de elevar o número de espécies reativas de oxigênio, favorecendo um estado pró-inflamatório (Galicia-Garcia et al., 2020). O estilo de dieta também é capaz de influenciar a microbiota intestinal,

como dietas ricas lipídeos, em modelos de camundongos, as quais elevam em até três vezes a produção de lipopolissacarídeos por bactérias Gram-negativas. Vários estudos apontam que situações de disbioses podem estar envolvidas com a redução da integridade da barreira intestinal, da proliferação de células β -pancreáticas e da biossíntese de insulina (Cani et al., 2007; Galicia-Garcia et al., 2020; Li et al., 2017; Tang et al., 2015).

c. Câncer e o Efeito Warburg

Com o passar dos anos, o entendimento sobre o câncer evoluiu para além de suas características genéticas e ambientais, mas considerando essa doença como um ecossistema complexo com diferentes atores envolvidos (De Visser & Joyce, 2023). A importância de fatores genéticos é bem discutida na literatura, mas muitas vezes não é suficiente para a iniciação e progressão do processo neoplásico, e a compreensão do metabolismo e ecossistema tumoral parece ser de grande valia para a compreensão desses processos (González-Silva et al., 2020; Pan & Jia, 2021).

Um dos componentes que vem sendo estudado ao longo dos anos é o sistema imunológico. Na última década, estudos têm demonstrado que linfócitos T podem reconhecer neoantígenos expressos por células tumorais e que a forma como essas células se ativa pode ter relação com a sobrevivência tumoral (Bruni et al., 2020; Joyce & Fearon, 2015). No entanto, apesar de o sistema imunológico ser capaz de reconhecer e eliminar a maioria das lesões pré-malignas, as variantes de células tumorais não imunogênicas podem ser selecionadas para evitar esse reconhecimento, bem como, com o avanço do tumor, ativamente suprimir a resposta imunológica, persistindo e dividindo-se no microambiente tecidual (De Visser & Joyce, 2023; Zitvogel et al., 2006).

Um grande desafio na área do câncer é a quimiorresistência, cuja causa envolve diferentes fatores, desde mutações em genes do metabolismo de fármacos, ativação da sobrevivência celular, imunossupressão, até alterações no metabolismo (Liu et al., 2021). Entre as alterações principais no metabolismo de células cancerígenas, a glicólise se destaca por ser um macronutriente central e que se encontra aumentado significativamente em tumores, com a produção de lactato, mesmo em condições aeróbicas (Liberti & Locasale, 2016), chamado de efeito Warburg. Essa descoberta é creditada a Otto Warburg, realizada em 1924 (Warburg

et al., 1927), ao observar que células cancerígenas podem usar a via da glicólise, mesmo em condições aeróbicas, não apenas para produzir metabólitos importantes para a geração de energia, como a adenosina trifosfato (ATP), mas também para a geração de nucleotídeos, lipídios e aminoácidos, importantes insumos para o crescimento celular, conforme ilustrado na Figura 1 (Liu et al., 2021).

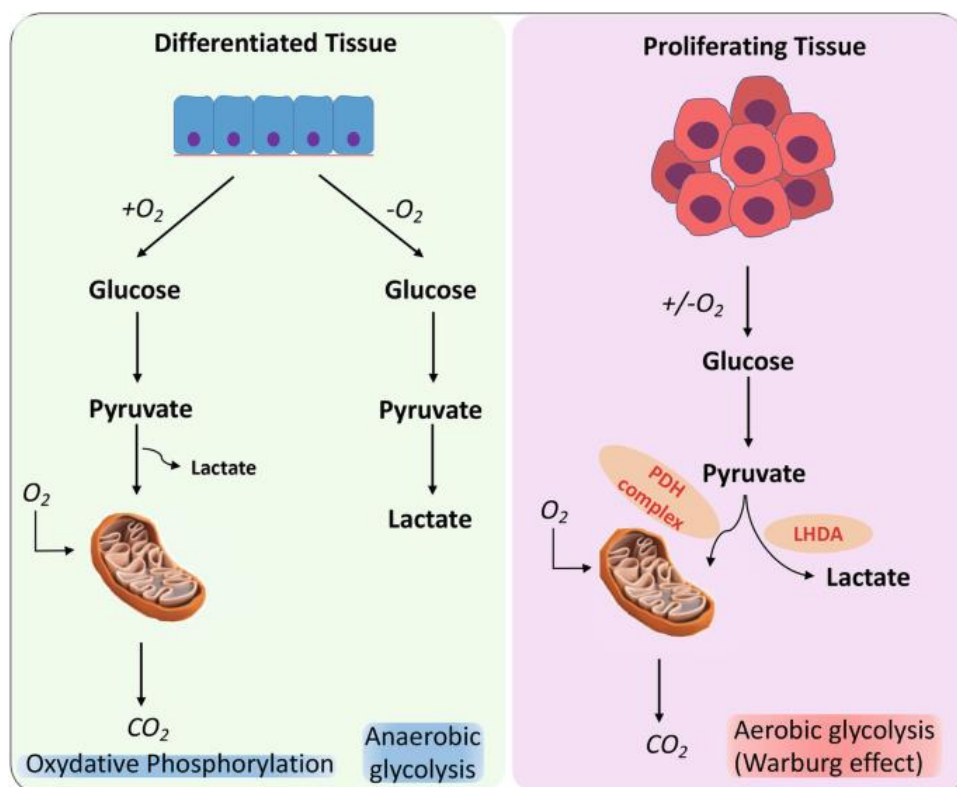


Figura 1. O efeito Warburg em células cancerígenas. Fonte: Bose et al., 2021.

A viabilidade do efeito Warburg pode ser observada pois, além de ser um mecanismo plausível e evidenciado para explicar a glicólise em contextos aeróbicos no microambiente tumoral, observa-se que há um aumento significativo de lactato, o qual é capaz de regenerar a molécula NAD⁺, relevante para a continuidade da glicólise (Liberti & Locasale, 2016; Vander Heiden et al., 2009). Um dos mecanismos que podem estar envolvidos na mudança metabólica para glicólise aeróbica é a via da PI3K/Akt, a qual também está envolvida na inflamação, autofagia, crescimento tumoral entre outras vias de sinalização celular (Liu et al., 2021; Ma & Zong, 2020). De forma paralela, a elevação das taxas de glicólise aeróbica, moduladas por essa via, também podem regular a atividade de transportadores do tipo ABC, envolvidos na excreção de drogas, podendo contribuir para a quimiorresistência (Liu et al., 2021). Atualmente, com mais pesquisas sendo desenvolvidas, observa-se que as funções mitocondriais

não permanecem em segundo plano em células tumorais, dado que existe um elevado custo para a célula gerar proteínas a partir da glicólise aeróbica (Liberti & Locasale, 2016; Madhukar et al., 2015).

Diferentes abordagens terapêuticas vêm sendo propostas para estudos experimentais dentro do câncer, focando alvos metabólicos, como enzimas de vias glicolíticas, mas com poucos acabam apresentando sucesso clínico, dado que essas enzimas também são importantes para o metabolismo de células não-tumorais (Bose et al., 2021). A enzima lactato desidrogenase A (LDHA), envolvida na reação redox conversão entre lactato e piruvato e do NAD⁺ e NADH na glicólise, está em níveis elevados em uma variedade de células cancerígenas (Feng et al., 2018). Estudos usando inibidores da LDHA, como o FX-11, leva a redução dos níveis de ATP e aumento do estresse oxidativo em células cancerígenas dependentes de LDHA (Le et al., 2010).

Ademais, diferentes alvos, como transportadores de glicose, hexoquinase, piruvato quinase M2 também são estudados como potenciais alvos em terapias anti-câncer (Zhao et al., 2013). Mais estudos precisam ser realizados para entender o quanto a quimiorresistência pode ter o envolvimento do metabolismo da célula tumoral, dado que cerca de 90% dos cânceres que progridem, mesmo após intervenções quimio ou radioterápicas, tem como causa a quimiorresistência. Sabe-se que o aumento da glicólise e da fosforilação oxidativa, na mitocôndria, pode ter um envolvimento na resistência a medicamentos. O aumento na produção de energia pode atuar sinergicamente no aumento do efluxo de medicamentos na célula cancerígena, em paralelo a um aumento na expressão de transportadores do tipo ABC (Ma & Zong, 2020). Modificações no microambiente tumoral, bem como os impactos das alterações metabólicas em células cancerígenas não só estão envolvidas no desenvolvimento e na progressão de tumores, como também na resposta a medicamentos, sendo potenciais alvos para terapias futuras.

4. Considerações Finais

Dentro da perspectiva de ecologia alimentar, sabe-se que a adoção de padrões de dieta específicos afeta profundamente os aspectos fisiológicos, metabólicos, comportamentais e de desempenho físico do organismo humano. Historicamente, a

crescente diversificação dos padrões alimentares humanos foi requerida devido às constantes mudanças dos povos em termos de fatores geográficos, climáticos, demográficos, políticos e culturais, exercendo importantes pressões seletivas que condicionaram a manutenção de variações genéticas “vantajosas” situadas em genes implicados nas rotas de digestão, absorção e metabolização dos componentes importantes da dieta de cada população.

Nesse contexto de normalidade (condição saudável), a medicina darwiniana, alicerçada na teoria evolutiva, explora o fato de que grande parte do nosso genoma humano foi moldado pela ação de fatores ambientais que predominaram milhões de anos atrás. Do ponto de vista biológico, somos antigos caçadores-coletores. Porém, os hábitos alimentares ocidentais modernos são completamente diferentes daqueles que propiciaram a perpetuação da espécie humano. Essa mudança nos padrões dietéticos que historicamente pode ser classificada como abrupta, não consegue ser acompanhada pela capacidade de resposta do genoma a estas “pressões” exercidas pela seleção natural. Tal descompasso entre a mudança rápida dos nossos padrões de dieta e o surgimento gradual de adaptações genéticas “vantajosas” para adequar-se a este panorama nutricional, justifica, ao menos em parte, a tendência de aumento permanente da incidência de doenças crônicas com etiologia marcada pelo metabolismo, tais como obesidade, diabetes e problemas cardiovasculares em diferentes populações humanas.

Ao definir o metabolismo como um conjunto de rotas metabólicas de catabolismo (quebra de biomoléculas) e anabolismo (síntese de novas biomoléculas) que objetivam essencialmente a produção de energia e a manutenção da homeostase celular, é importante ressaltar que a maioria das rotas de metabolização de nutrientes exibem funções críticas em resposta aos mais diversos padrões de dieta seguidos. Conforme sintetizado anteriormente neste capítulo, esse papel do metabolismo torna-se ainda mais crítico quando os indivíduos adotam especializações dietéticas, as quais demandam não apenas adaptações metabólicas, mas também modificações genéticas para a manutenção benéfica e a longo prazo daquele padrão dietético. Dentre os exemplos mais conhecidos de mecanismos evolutivos visando uma melhor adaptação do organismo humano à ingestão aumentada de determinados alimentos, podemos citar a “seleção positiva” que gerou um incremento da frequência de determinadas variantes genéticas localizadas no gene codificador da enzima lactase

(gene *LCT*), fortemente associadas ao fenótipo de persistência da lactase em populações com histórico extensivo de produção e consumo de leite.

No contexto patológico, sabe-se que o mecanismo patogênico implicado em inúmeras condições clínicas abrange alterações significativas no metabolismo, como por exemplo, a síndrome metabólica, o diabetes mellitus, as doenças cardiovasculares e o câncer. A síndrome metabólica reúne uma coleção de manifestações patogênicas que podem estar relacionadas com a obesidade, a aterosclerose e outras doenças cardiovasculares e a diabetes mellitus. Observa-se que um ambiente pró-inflamatório é um mecanismo patogênico comum entre essas doenças, e existem interconexões críticas entre a atividade imunológica e o metabolismo. Os diferentes tipos de dietas, com a presença em graus variados de moléculas antioxidantes e anti-inflamatórias, também podem contribuir para modulações imunológicas relevantes para esses contextos não homeostáticos, e têm sido alvo de estudos experimentais e clínicos, nos últimos anos.

O processo carcinogênico também transpassa o metabolismo, reprogramando essas diversas vias envolvidas com a glicólise e a fosforilação oxidativa, em benefício para o crescimento e desenvolvimento tumoral. Desde a descoberta do efeito Warburg nos anos 20 até a atualidade, pesquisadores vêm buscando entender o impacto dessas alterações metabólicas na quimiorresistência, na imunossupressão e na progressão de diferentes tipos de cânceres. Os efeitos do aumento da atividade de glicólise tanto em condições anaeróbicas, quanto aeróbicas, podem levar a alterações no microambiente tumoral, acidificando-o e contribuindo para a adaptação de células tumorais a esses estressores, contribuindo para a sua resistência.

Considerando a influência de processos metabólicos sobre a patogênese de doenças e síndromes com alta prevalência na população, gerando uma grande “carga” sobre a sociedade, a incorporação de moléculas bioativas com possível efeito regulador sobre o metabolismo ou sobre elementos que influenciam o metabolismo passa a ser um objeto de estudo frequente. Estudos vêm demonstrando efeitos antidiabéticos para as folhas de amoreiras (*Morus alba L.*), apesar de mais pesquisas serem necessárias para entender os mecanismos de dose-resposta (Tang et al., 2023). Em contrapartida, sabemos que elementos da dieta também podem conferir um risco maior para algumas patologias, como, por exemplo, o consumo de álcool, o qual apresenta associação positiva com cânceres como colorretal, esofágico entre

outros (Papadimitriou et al., 2021). Nesta mesma revisão, uma dieta rica em vegetais e frutas foi inversamente associada com o risco de cânceres de cabeça e pescoço. Em outra revisão, observou-se que dietas com o consumo de frutas, óleos vegetais, peixes grãos integrais entre outros podem ter benefícios para doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e obesidade, em contrapartida à carne vermelha, alimentos ricos em açúcares e outros alimentos processados (Mozaffarian, 2016).

Dessa forma, reúne-se neste capítulo, aspectos importantes sobre a influência do metabolismo sobre alguns exemplos de processos patogênicos de grande interesse para a saúde pública, bem como a potencialidade terapêutica dos alimentos sobre esses processos. Também foi fornecida uma perspectiva evolutiva integrada ao conceito da ecologia alimentar, a respeito da constante modificação das estratégias nutricionais adotadas nos diferentes marcos temporais da história da humanidade e o seu impacto na fisiologia humana. De modo geral, essa capacidade de adaptação do nosso componente genético e do nosso padrão de dieta perante as fortes pressões seletivas exercidas por fatores ambientais tem sido bem-sucedida, sendo apontada como principal explicação desse fenômeno a alta diversidade de nutrientes essenciais que passamos a ingerir diariamente. Esta dieta diversificada está diretamente correlacionada com a maior sobrevivência e expansão demográfica das populações humanas.

Referências

ALI, A. T. et al. The hazards of genotype imputation in chromosomal regions under selection: A case study using the Lactase gene region. *Annals of human genetics*, v. 86, n. 1, p. 24–33, 2022.

ASHWELL, M. et al. Waist-to-height ratio is more predictive of years of life lost than body mass index. *PloS one*, v. 9, n. 9, p. e103483, 2014.

BARREIRO, L. B. et al. Natural selection has driven population differentiation in modern humans. *Nature genetics*, v. 40, n. 3, p. 340–345, 2008.

BARREIRO, L. B. The evolutionary tale of lactase persistence in humans. *Nature reviews. Genetics*, n. 1, p. 7–7, 2024.

BERSAGLIERI, T. et al. Genetic signatures of strong recent positive selection at the lactase gene. *Am. J. Hum. Genet*, v. 74, p. 1111–1120, 2004.

BLACKBURN, H.; PRINEAS, R. Diet and hypertension: anthropology, epidemiology, and public health implications. *Progress in biochemical pharmacology*, v. 19, p. 31–79, 1983.

BLEKHMANN, R. et al. Gene regulation in primates evolves under tissue-specific selection pressures. *PLoS genetics*, v. 4, n. 11, p. e1000271, 2008.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European journal of clinical investigation*, v. 32, n. s3, p. 14–23, 2002.

BOSE, S.; ZHANG, C.; LE, A. Glucose metabolism in cancer: The Warburg effect and beyond. *Em: The Heterogeneity of Cancer Metabolism*. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 3–15.

BRAND-MILLER, J. C.; HOLT, S. Australian aboriginal plant foods: a consideration of their nutritional compositional and health implications. *Nutr Res Rev*, v. 11, p. 5–23, 1998.

BRUNI, D.; ANGELL, H. K.; GALON, J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nature reviews. Cancer*, v. 20, n. 11, p. 662–680, 2020.

BULLER, H. A. et al. Coordinate expression of lactase-phlorizin hydrolase mRNA and enzyme levels in rat intestine during development. *J. Biol. Chem*, v. 265, p. 6978–6983, 1990.

CANI, P. D. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, v. 56, n. 7, p. 1761–1772, 2007.

CARO, D. et al. Occurrence of pancreatic lipase-related protein-2 in various species and its relationship with herbivore diet. *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol*, v. 150, p. 1–9, 2008.

CHATTERJEE, S.; KHUNTI, K.; DAVIES, M. J. Type 2 diabetes. *Lancet*, v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, 2017.

CHRISTENSEN, A. A.; GANNON, M. The beta cell in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, v. 19, n. 9, 2019.

CORDAIN, L. et al. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *The American journal of clinical nutrition*, v. 71, n. 3, p. 682–692, 2000.

CORDAIN, L. et al. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *European journal of clinical nutrition*, v. 56 Suppl 1, n. S1, p. S42-52, 2002.

CORNIER, M.-A. et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*, v. 29, n. 7, p. 777–822, 2008.

DE VISSER, K. E.; JOYCE, J. A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer cell*, v. 41, n. 3, p. 374–403, 2023.

DILWORTH, L.; FACEY, A.; OMORUYI, F. Diabetes mellitus and its metabolic complications: The role of adipose tissues. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 14, p. 7644, 2021.

ENATTAH, N. S. et al. Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture. *Am. J. Hum. Genet.*, v. 82, p. 57–72, 2008.

ENGİN, A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Em: Obesity and Lipotoxicity*. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 1–17.

FATON, S. B. et al. Evolutionary Health promotion. *Prev Med*, v. 34, p. 109–188, 2002.

FENG, Y. et al. Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy. *Cancer medicine*, v. 7, n. 12, p. 6124–6136, 2018.

FERGUSON, A.; MAXWELL, J. D. Genetic etiology of lactose intolerance. *Lancet*, v. 2, p. 188–190, 1967.

FINCH, C. E.; STANFORD, C. B. Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *The quarterly review of biology*, v. 79, n. 1, p. 3–50, 2004.

FINLAYSON, C. Biogeography and evolution of the genus *Homo*. *Trends in ecology & evolution*, v. 20, n. 8, p. 457–463, 2005.

FORTEZA, M. J.; KETELHUTH, D. F. J. Metabolism in atherosclerotic plaques: immunoregulatory mechanisms in the arterial wall. *Clinical science (London, England: 1979)*, v. 136, n. 6, p. 435–454, 2022.

FRIED, M.; ABRAMSON, S.; MEYER, J. H. Passage of salivary amylase through the stomach in humans. *Dig. Dis. Sci*, v. 32, p. 1097–1103, 1987.

GALICIA-GARCIA, U. et al. Pathophysiology of type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020.

GLANVILLE, E. V.; GEERDINK, R. A. Skinfold thickness, body measurements and age changes in Trio and Wajana Indians of Surinam. *American journal of physical anthropology*, v. 32, n. 3, p. 455–461, 1970.

GONZÁLEZ-SILVA, L.; QUEVEDO, L.; VARELA, I. Tumor functional heterogeneity unraveled by scRNA-seq technologies. *Trends in cancer*, v. 6, n. 1, p. 13–19, 2020.

GOULD, R. A. *Living archaeology*. Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1980.

GROOT, P. C. et al. The human alpha-amylase multigene family consists of haplotypes with variable numbers of genes. *Genomics*, v. 5, p. 29–42, 1989.

GRUNDY, S. M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American heart association/national heart, lung, and blood institute/American diabetes association conference on scientific issues related to management. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 24, n. 2, 2004.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 28, n. 4, p. 629–636, 2008.

HANCOCK, A. M. et al. Colloquium paper: human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107 Suppl 2, n. supplement_2, p. 8924–8930, 2010.

HAYGOOD, R. et al. Promoter regions of many neural and nutrition-related genes have experienced positive selection during human evolution. *Nat. Genet*, v. 39, p. 1140–1144, 2007.

HO, J. et al. Alaskan Arctic Eskimos: response to a customary high fat diet. *Am J Clin Nutr*, v. 25, p. 737–745, 1972.

HOLDEN, C.; MACE, R. Phylogenetic analysis of the evolution of lactose digestion in adults. *Hum. Biol*, v. 69, p. 605–628, 1997.

HOLEČEK, M. Role of impaired glycolysis in perturbations of amino acid metabolism in diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 2, p. 1724, 2023.

HOLVOET, P. Oxidized LDL and coronary heart disease. *Acta cardiologica*, v. 59, n. 5, p. 479–484, 2004.

IAFRATE, A. J. et al. Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat. Genet*, v. 36, p. 949–951, 2004.

INGRAM, C. J. et al. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum. Genet*, v. 124, p. 579–591, 2009.

IOM (INSTITUTE OF MEDICINE). Dietary reference intakes of energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and aminoacids. Washington, DC: National Academy Press, 2002.

JOFFE, B. I.; JACKSON, W.; THOMAS, M. E. Metabolic response to oral glucose in the Kalahari bushmen. *Br Med*, v. 4, p. 206–208, 1971.

JOYCE, J. A.; FEARON, D. T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science (New York, N.Y.)*, v. 348, n. 6230, p. 74–80, 2015.

KALYANI, R. R. Glucose-lowering drugs to reduce cardiovascular risk in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, v. 384, n. 13, p. 1248–1260, 2021.

KANTER, J. E. et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 109, n. 12, 2012.

KHAN, M. A. B. et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *Journal of epidemiology and global health*, v. 10, n. 1, p. 107, 2019.

KUROSHIMA, A. et al. Glucose. Tolerance test in the Ainu. *Int J Biometerol*, v. 16, p. 193–197, 1972.

LACEY, S. W. et al. Expression of lactase-phlorizin hydrolase in sheep is regulated at the RNA level. *Biochem. J*, v. 302, p. 929–935, 1994.

LE, A. et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 107, n. 5, p. 2037–2042, 2010.

LEACH, J. D.; GIBSON, G. R.; LOO, J. V. Human Evolution, nutritional ecology and prebiotics in ancient diet. *Bioscience microflora*, v. 25, n. 1, p. 1–8, 2006.

LEBENTHAL, E. Role of salivary amylase in gastric and intestinal digestion of starch. *Dig. Dis. Sci*, v. 32, p. 1155–1157, 1987.

LI, X.; WATANABE, K.; KIMURA, I. Gut Microbiota dysbiosis drives and implies novel therapeutic strategies for diabetes mellitus and related metabolic diseases. *Frontiers in immunology*, v. 8, 2017.

LIBERTI, M. V.; LOCASALE, J. W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences*, v. 41, n. 3, p. 211–218, 2016.

LIHOREAU, M. et al. Nutritional ecology beyond the individual: a conceptual framework for integrating nutrition and social interactions. *Ecology letters*, v. 18, n. 3, p. 273–286, 2015.

LIU, C.; JIN, Y.; FAN, Z. The mechanism of Warburg effect-induced chemoresistance in cancer. *Frontiers in oncology*, v. 11, p. 698023, 2021.

LIU, R. et al. PI3K/AKT pathway as a key link modulates the multidrug resistance of cancers. *Cell death & disease*, v. 11, n. 9, 2020.

LUCA, F. et al. Multiple advantageous amino acid variants in the NAT2 gene in human populations. *PLoS One*, v. 3, 2008.

LUCA, F.; PERRY, G. H.; DI RIENZO, A. Evolutionary adaptations to dietary changes. *Annual review of nutrition*, v. 30, n. 1, p. 291–314, 2010.

MA, L.; ZONG, X. Metabolic symbiosis in chemoresistance: Refocusing the role of aerobic glycolysis. *Frontiers in oncology*, v. 10, p. 486287, 2020.

MADHUKAR, N. S.; WARMOES, M. O.; LOCASALE, J. W. Organization of enzyme concentration across the metabolic network in cancer cells. *PloS one*, v. 10, n. 1, p. e0117131, 2015.

MAGALON, H. et al. Population genetic diversity of the NAT2 gene supports a role of acetylation in human adaptation to farming in Central Asia. *Eur. J. Hum. Genet*, v. 16, p. 243–251, 2008.

MATHIEU, P.; PIBAROT, P.; DESPRES, J.-P. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vascular health and risk management*, v. 2, n. 3, p. 285–302, 2006.

MCBREARTY, S.; BROOKS, A. The revolution that wasn't: a new interpretation of the origin of modern humans. *Journal of Human Evolution*, v. 39, p. 453–563, 2000.

MCCRACKEN, R. D. Lactase deficiency—example of dietary evolution. *Current Anthropology*, 12:479, 1971.

MERIMEE, T. J.; RIMOIN, D. L.; CAVALLI-SFORZA, L. L. Metabolic studies in the African pygmy. *The journal of clinical investigation*, v. 51, n. 2, p. 395–401, 1972.

METNEKI, J. et al. A study of lactose absorption capacity in twins. *Hum. Genet*, v. 67, p. 296–300, 1984.

MILLER, J. M. et al. Prevalence of metabolic syndrome and individual criterion in US adolescents: 2001–2010 national health and nutrition examination survey. *Metabolic syndrome and related disorders*, v. 12, n. 10, p. 527–532, 2014.

MILTON, K. A hypothesis to explain the role of meat-eating in human evolution. *Evolutionary anthropology*, v. 8, n. 1, p. 11–21, 1999.

MOZAFFARIAN, D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation*, v. 133, n. 2, p. 187–225, 2016.

MURRAY, S. S. et al. Nutritional composition of some wild plant foods and honey used by Hadza foragers of Tanzania. *Journal of food composition and analysis: an official publication of the United Nations University, International Network of Food Data Systems*, v. 14, n. 1, p. 3–13, 2001.

NADEAU, K. J. et al. Youth-onset type 2 diabetes Consensus Report: Current status, challenges, and priorities. *Diabetes care*, v. 39, n. 9, p. 1635–1642, 2016.

NOLAN, C. J.; PRENTKI, M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes & vascular disease research: official journal of the International Society of Diabetes and Vascular Disease*, v. 16, n. 2, p. 118–127, 2019.

OKEEFE, J. H.; CORDAIN, L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our paleolithic genome: how to become a 21st-century Hunter-gatherer. *Mayo Clinic Proc*, v. 79, p. 101–108, 2004.

PALEY, C. A.; JOHNSON, M. I. Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine? *BMC sports science, medicine and rehabilitation*, v. 10, n. 1, 2018.

PAN, D.; JIA, D. Application of single-cell multi-omics in dissecting cancer cell plasticity and tumor heterogeneity. *Frontiers in molecular biosciences*, v. 8, 2021.

PAPADIMITRIOU, N. et al. An umbrella review of the evidence associating diet and cancer risk at 11 anatomical sites. *Nature communications*, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2021.

PATIN, E. et al. Deciphering the ancient and complex evolutionary history of human arylamine N-acetyltransferase genes. *Am. J. Hum. Genet*, v. 78, p. 423–436, 2006.

PERRY, G. H. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation. *Nature genetics*, p. 1256–1260, 2007.

SABETI, P. C. et al. Positive natural selection in the human lineage. *Science (New York, N.Y.)*, v. 312, n. 5780, p. 1614–1620, 2006.

SABETI, P. C. et al. Genome-wide detection and characterization of positive selection in human populations. *Nature*, v. 449, n. 7164, p. 913–918, 2007.

SAHI, T. The inheritance of selective adult-type lactose malabsorption. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl*, v. 30, p. 1–73, 1974.

SEBASTIO, G. et al. Control of lactase in human adulttype hypolactasia and in weaning rabbits and rats. *Am. J. Hum. Genet*, v. 45, p. 489–497, 1989.

SHAO, C. et al. Coronary artery disease: From mechanism to clinical practice. Em: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Singapore: Springer Singapore, 2020. v. 1177p. 1–36.

SHEPARD, R. J.; RODE, A. The health consequences of modernization: evidence from circumpolar peoples. *Cambridge Univ*, p. 101–108, 1996.

SHUMAN, J. M. Nutrition in aging. Em: MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S. (Eds.). *Food, nutrition and diet therapy*. Philadelphia, P: [s.n.]. p. 287–308.

SIAS, B. et al. Human pancreatic lipase-related protein 2 is a galactolipase. *Biochemistry*, v. 43, p. 10138–10148, 2004.

SIMOONS, F. J. Primary adult lactose intolerance and the milking habit: a problem in biologic and cultural interrelations. II. A culture historical hypothesis. *Am. J. Dig. Dis*, v. 15, p. 695–710, 1970.

SING, C. E.; HAWILAND, M. B.; REILLY, S. L. Genetic architecture of common multifactorial diseases. Em: CHADWEEK, D.; CARDEN, G. (Eds.). *variation in the humana genome*. [s.l.] Chichster, 197DC. p. 211–232.

SPIELMAN, R. S. et al. Glucose tolerance in two unaccultured indian tribes of Brazil. *Diabetologia*, v. 23, p. 90–93, 1982.

STEARNS, S. C.; KOELLA, J. C. *Evolution in health and disease*. 2. ed. Londres, England: Oxford University Press, 2008.

SWALLOW, D. M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. *Annu. Rev. Genet*, v. 37, p. 197–219, 2003.

TANG, C. et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nature medicine*, v. 21, n. 2, p. 173–177, 2015.

TANG, C. et al. Clinical potential and mechanistic insights of mulberry (*Morus alba* L.) leaves in managing type 2 diabetes mellitus: Focusing on gut microbiota,

inflammation, and metabolism. *Journal of ethnopharmacology*, v. 306, n. 116143, p. 116143, 2023.

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) RESEARCH GROUP. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes. *Diabetes*, v. 65, n. 5, p. 1370–1379, 2016.

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, v. 375, n. 9733, p. 2215–2222, 2010.

THE EMERGING RISK FACTORS COLLABORATION. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine*, v. 364, n. 9, p. 829–841, 2011.

TISHKOFF, S. A. et al. Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe. *Nat. Genet.*, v. 39, p. 31–40, 2007.

TOOKE, J. E.; HANNEMANN, M. M. Adverse endothelial function and the insulin resistance syndrome. *Journal of internal medicine*, v. 247, n. 4, p. 425–431, 2000.

TREVATHAN, W. R.; SMITH, E. O.; MCKENNA, J. J. *Evolutionary Medicine*. Londres, England: Oxford University Press, 1999.

TRIPATHY, D. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*, v. 52, n. 12, p. 2882–2887, 2003.

VANDER HEIDEN, M. G.; CANTLEY, L. C.; THOMPSON, C. B. Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, N.Y.)*, v. 324, n. 5930, p. 1029–1033, 2009.

VLADU, M. et al. Insulin resistance and chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of nutrition and metabolism*, v. 2017, p. 1–5, 2017.

VOIGHT, B. F. et al. A map of recent positive selection in the human genome. *PLoS biology*, v. 4, n. 3, p. e72, 2006.

WARBURG, O.; WIND, F.; NEGELEIN, E. The metabolism of tumors in the body. *The journal of general physiology*, v. 8, n. 6, p. 519–530, 1927.

WILLIAMSON, S. H. et al. Localizing recent adaptive evolution in the human genome. *PLoS genetics*, v. 3, n. 6, p. e90, 2007.

WOOD, B. Paleoanthropology: hominid revelations from Chad. *Nature*, v. 418, p. 133–135, 2002.

WRANGHAM, R. *Catching fire: How cooking made us human*. Nova Iorque, NY, USA: Basic Books, 2009.

ZHAO, Y.; BUTLER, E. B.; TAN, M. Targeting cellular metabolism to improve cancer therapeutics. *Cell death & disease*, v. 4, n. 3, p. e532–e532, 2013.

ZHENG, F. et al. Relationships between glucose excursion and the activation of oxidative stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or impaired glucose regulation. *Endocrine*, v. 37, n. 1, p. 201–208, 2010.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, v. 14, n. 2, p. 88–98, 2018.

ZITVOGEL, L.; TESNIERE, A.; KROEMER, G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nature reviews. Immunology*, v. 6, n. 10, p. 715–727, 2006.