



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO**

**STÉFANY RODRIGUES DE SOUSA MELO**

**RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE LEPTINA E  
BIOMARCADORES DO MAGNÉSIO EM MULHERES OBESAS**

**TERESINA (PI),  
2019.**

**STÉFANY RODRIGUES DE SOUSA MELO**

**RELAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE LEPTINA E  
BIOMARCADORES DO MAGNÉSIO EM MULHERES OBESAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como requisito para obtenção do título de mestre em Alimentos e Nutrição.

Área de Concentração: Alimentos e Nutrição

Linha de Pesquisa: Nutrição Experimental

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Banca examinadora:

---

Presidente: Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

---

1º Examinador: Prof Dr. Vladimir Costa Silva

---

2º Examinador: Profa. Dra. Betânia de Jesus e Silva de Almendra Freitas

---

Examinador Suplente: Profa. Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho

Universidade Federal do Piauí  
Serviço de Processamento Técnico  
Biblioteca Setorial do CCS

Melo, Stéfany Rodrigues de Sousa.

M528r Relação entre as concentrações séricas de leptina e biomarcadores do magnésio em mulheres obesas / Stéfany Rodrigues de Sousa Melo. – –

Teresina, 2019.

78 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2019.

“Orientação: Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro.”

Bibliografia

1. Leptina. 2. Magnésio. 3. Obesidade. I. Título.

CDD 612.405

Elaborada por Fabíola Nunes Brasilino CRB 3/ 1014

*“Agradeço a Deus todas as oportunidades e bênçãos que a mim foram concedidas! Dedico este trabalho aos meus pais, Alvina e Domingos, por todo apoio e amor incondicional. A minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dilina Marreiro, pela confiança, paciência, incentivo, parceria e excelente orientação.”*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus, que todos os dias da minha vida me deu forças para superar os desafios e alcançar meus objetivos, por ter derramado sobre mim as bênçãos necessárias para que pudesse concluir esta etapa de minha jornada.

Aos meus pais, Domingos e Alvina, pois ao longo de toda a minha vida sempre foram grandes incentivadores, me apoiando a encarar todos os desafios e obstáculos que surgiram no decorrer desses anos. Agradeço imensamente, pois sei de todas as dificuldades que passaram para me proporcionarem o que não tiveram e poder realizar o sonho de vocês também. Obrigada pelo amor e pela segurança, que fazem me sentir mais forte na construção do melhor caminho.

À minha orientadora Profa. Dr<sup>a</sup>. Dilina do Nascimento Marreiro pelo incentivo à pesquisa, ainda durante a graduação por meio da iniciação científica, e principalmente pelo amor, acolhimento, dedicação, momentos de distração, dos cafés da vida e pelo zelo. Muito obrigada professora, por compartilhar tanto comigo! Eu jamais vou esquecer de todo amor e carinho. Agradeço também pela confiança nos momentos com a princesa Valentina, nossa pequena “pibic”.

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, pela oportunidade de crescimento acadêmico. Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pelo conhecimento transmitido.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida. À todos os professores da graduação da Universidade Federal do Piauí, que me proporcionaram uma base sólida.

À todos os pacientes que participaram da pesquisa pela disponibilidade, confiança e colaboração, o que tornou esse trabalho possível. Ao médico cirurgião Dr. Gustavo Santos de Sousa pela contribuição na seleção dos pacientes. Ao professor Dr. Gilberto Simeone e professora Silvana Bondin pela parceria que foi essencial para conclusão do meu mestrado.

À família LANEX e minhas companheiras de pesquisa, Ana Raquel, Kyria, Jennifer, Juliana, Jéssica, Loanne e Larissa pelo acolhimento, e realmente serem um família fora da minha casa. As minhas menininhas, já deixo aqui expresso meu amor por cada uma de vocês. Enquanto pibic, fui agraciada com duas pessoas incríveis, Daila e Priscyla, a vocês todo o meu amor e respeito! Meu muito obrigada pela força, sem vocês eu não conseguiria.

Em especial, gostaria de agradecer à Jennifer e Loanne pela vivência diária e pelo apoio às dificuldades enfrentadas ao longo desses anos, mas que juntas tentamos

(e continuaremos) lidando da melhor forma possível. Sempre me lembrarei das nossas “gracinhas”, momentos de cantorias e brincadeiras, sejam eles nas coletas ou no laboratório. À Kyria e Ana Raquel, gostaria de dizer que vocês são a personificação do amor e do companheirismo, e sei que muitas conquistas devemos a vocês. Obrigada por tornarem tudo mais fácil.

Aos meus queridos colaboradores Diana, Thayanne e Mickael, pelo indispensável apoio para condução desta pesquisa e pelas palavras amigas nos momentos difíceis. Sem vocês, nada disso seria possível. Muito Obrigada!!!

À todas as companheiras do Programa de Pós-Graduação, Elynne, Islanne, Mara, Loanne, Raísa e Thamara pelos momentos de carinho, estudo, brincadeiras, viagens, festas e até mesmo choros no “apartamento das sete mulheres” (e ao mesmo tempo uma válvula de escape nos momentos difíceis) . Eu não esperava vivenciar tantos momentos maravilhosos. Com certeza vocês foram o grande diferencial nessa jornada de pós-graduação.

Aos amigos que a vida me proporcionou, Raíssa, Jailson, Maísa, Betina, Welber e Ulisses, por sempre me apoiarem em paralelo nessa jornada e pelas palavras de incentivo diário. Eu sou sem dúvidas uma pessoa sortuda em tê-los ao meu lado.

Ao corpo docente do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição, pelo empenho em fazer ciência e pela dedicação para que o programa cresça em qualidade. Aprendi com cada um de vocês!

Aos funcionários do Departamento de Nutrição Sra. Maísa, Sra Graça, Sr. Osvaldo, Sr Gilson, Tiago, Gerciane pelo carinho e disponibilidade em todos os momentos. Em especial, a Karol, por toda paciência, ajuda, palavras de incentivo, disponibilidade e carinho. À Luana e Lanca do PPGAN, pela dedicação com os alunos da pós, carinho, auxílio, amizade, pela disponibilidade em todos os momentos e pelos momentos de distração e de brincadeiras quando ia visita-las na sala. Nunca vou conseguir palavras suficientes para agradecer.

A todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

MELO, S. R. S. **Relação entre as Concentrações Séricas de Leptina e Biomarcadores do Magnésio em Mulheres Obesas.** 2019. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUÇÃO:** A secreção aumentada da leptina presente na obesidade tem sido apontada como um fator que contribui para alterações no metabolismo de nutrientes, dentre eles o magnésio, o que, conseqüentemente, compromete a atuação relevante desse mineral no organismo. Por isso, o objetivo desse estudo foi de investigar a existência de relação entre as concentrações séricas de leptina e biomarcadores do magnésio em mulheres obesas. **METODOLOGIA:** Estudo caso-controle envolvendo mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade que foram distribuídas em dois grupos: grupo caso (mulheres obesas, n=52) e controle (mulheres eutróficas, n=56). Foram realizadas medidas do peso corporal, estatura, circunferência da cintura e cálculo do índice de massa corpórea. A análise da ingestão de magnésio foi realizada por meio do registro alimentar de três dias, utilizando o programa *Nutwin*, versão 1.5. Os parâmetros bioquímicos do mineral foram determinados segundo o método de espectrometria de emissão óptica. A análise das concentrações séricas de leptina foi conduzida utilizando o método de radioimunoensaio. Os dados foram analisados por meio do programa estatístico SPSS for Windows 20.0. **RESULTADOS:** As concentrações séricas de leptina apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos ( $p < 0,01$ ). Os valores médios do consumo de magnésio estavam abaixo das recomendações, sem diferença estatística significativa entre os grupos estudados ( $p > 0,05$ ). As mulheres obesas possuíam concentrações plasmáticas e eritrocitárias de magnésio reduzidas, e o grupo controle mostrou valores dentro dos padrões de normalidade ( $p < 0,05$ ). As concentrações de magnésio encontradas na urina das mulheres obesas estavam superiores ao grupo controle, com diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ). Não houve correlação entre a leptina sérica e os biomarcadores do magnésio avaliados ( $p > 0,05$ ). **CONCLUSÃO:** O estudo mostra que as mulheres obesas apresentam alterações no *status* de magnésio, com concentrações reduzidas no plasma e nos eritrócitos e elevadas na urina. Sendo que os valores da excreção urinária estão superiores ao padrão de normalidade. Além disso, os dados obtidos das análises de correlação não evidenciam a provável participação da leptina sobre os biomarcadores de magnésio avaliados.

**Palavras-Chave:** Leptina. Magnésio. Obesidade.

## ABSTRACT

MELO, S. R. S. **Relationship Between the Serpical Concentrations of Leptine and Magnesium Biomarkers in Women Obeses.** 2019. Thesis (Master) – Master's Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, Piauí.

**INTRODUCTION:** The increased secretion of leptin present in obesity has been identified as a factor that contributes to alterations in the metabolism of nutrients, among them magnesium, which, consequently, compromises the relevant performance of this mineral in the organism. Therefore, the objective of this study was to investigate the existence of a relationship between serum leptin concentrations and magnesium biomarkers in obese women. **METHODOLOGY:** Case-control study involving women in the age group between 20 and 50 years old, who were divided into two groups: case group (obese women, n = 52) and control (eutrophic women, n = 56). Measurements of body weight, height, waist circumference, and body mass index were performed. The magnesium intake analysis was performed using the three-day food record using the Nutwin program, version 1.5. The biochemical parameters of the mineral were determined according to the method of optical emission spectrometry. Analysis of serum leptin concentrations was conducted using the radioimmunoassay method. Data were analyzed using the statistical software SPSS for Windows 20.0. **RESULTS:** Serum leptin levels showed a statistically significant difference between groups ( $p < 0.01$ ). The mean values of magnesium intake were below the recommendations, with no statistically significant difference between the groups studied ( $p > 0.05$ ). Obese women had reduced plasma and erythrocyte concentrations of magnesium, and the control group showed values within the normal range ( $p < 0.05$ ). The concentrations of magnesium found in the urine of obese women were higher than the control group, with a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ). There was no correlation between serum leptin and magnesium biomarkers evaluated ( $p > 0.05$ ). **CONCLUSION:** The study shows that obese women present changes in magnesium status, with reduced plasma and erythrocyte concentrations and elevated urine output. Being that the values of the urinary excretion are superior to the standard of normality. In addition, the data obtained from the correlation analyzes did not show the probable participation of leptin on the evaluated magnesium biomarkers.

**Key words: Leptin. Magnesium. Obesity.**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Reabsorção de magnésio em diferentes segmentos dos néfrons. 22
- Figura 2.** Esquema das funções fisiológicas da leptina da leptina e sua ação em condições fisiopatológica. 27
- Figura 3.** Mecanismos envolvidos na resistência à leptina e hipomagnesemia. 31
- Figura 4.** Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo. 36
- Figura 5.** Distribuição percentual das pacientes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência de magnésio plasmático. 48
- Figura 6.** Distribuição percentual das pacientes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência de magnésio urinário. 49
- Figura 7.** Valores mediano, mínimo e máximo das concentrações séricas de leptina das pacientes do grupo controle e obesas. 50
- Quadro 1.** Classificação do estado nutricional, segundo o IMC, em adultos. 37
- Quadro 2.** Valores de referência para avaliação de risco cardiovascular utilizando a medida da circunferência da cintura. 38

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Valores médios e desvios padrão da idade, peso corporal, estatura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura das pacientes do grupo controle e obesas. 45
- Tabela 2** - Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia, macronutrientes e magnésio das pacientes do grupo controle e obesas. 46
- Tabela 3** - Valores médios e desvios padrão das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das pacientes do grupo controle e obesas. 47
- Tabela 4** - Distribuição das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das pacientes por faixa de IMC. 47
- Tabela 5** – Análise de correlação linear simples entre leptina e os parâmetros antropométricos nas pacientes do grupo controle e obesas. 50
- Tabela 6** – Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do magnésio e leptina nas pacientes do grupo controle e obesas. 51

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>ACC</b>	Acetil-CoA Carboxilase
<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>Akt</b>	Proteína Quinase B
<b>AMDR</b>	Faixa de distribuição aceitável dos macronutrientes
<b>AMPK</b>	Proteína quinase ativada por AMP
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>CC</b>	Circunferência da cintura
<b>DRIs</b>	<i>Dietary Reference Intakes</i>
<b>EAR</b>	<i>Estimated Average Requirement</i>
<b>GLUT</b>	Transportador de glicose
<b>HPA</b>	Eixo Hipotalâmico-pituitário-adrenal
<b>IBGE</b>	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
<b>ICP/OES</b>	Espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente
<b>IMC</b>	Índice de massa corpórea
<b>IOM</b>	<i>Institute of Medicine</i>
<b>IRS</b>	Substratos do receptor de insulina
<b>JAK</b>	Janus Quinase
<b>Mg<sup>2+</sup></b>	Magnésio livre
<b>MSM</b>	Multiple Source Method
<b>MTF-1</b>	Fator de Transcrição Metal Responsivo 1
<b>PDE3B</b>	Ativação Dependente de PI3K da Fosfodiesterase 3B
<b>PGC1-<math>\alpha</math></b>	Co-Ativador 1-alfa do Receptor Ativado por Proliferador do Peroxissoma
<b>PI3K</b>	Fosfatidilinositol-3 Quinase
<b>PKA</b>	Proteína Quinase A
<b>PKB</b>	Proteína Quinase B
<b>POMC</b>	Pró-opiomelanocortina
<b>RCaE</b>	Receptores de Cálcio Extracelular
<b>RDA</b>	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
<b>RNA<sub>m</sub></b>	Ácido Ribonucleico Mensageiro
<b>SOCS-3</b>	Proteína Supressora da Sinalização de Citocina-3
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

<b>STAT</b>	Transdutores de Sinal e Ativador de Transcrição
<b>TACO</b>	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>TRPM6</b>	Receptores de Potencial Transitório do Tipo Melastatina Tipo 6
<b>TRPM7</b>	Receptores de Potencial Transitório do Tipo Melastatina Tipo 7
<b>UFPI</b>	Universidade Federal do Piauí
<b>WHO</b>	<i>World Health Organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Aspectos Fisiológicos e Metabólicos do Magnésio</b> .....	<b>19</b>
<b>2.2 Participação da Leptina em Desordens Metabólicas Associadas à Obesidade</b> .....	<b>23</b>
<b>2.3 Influência da Hiperleptinemia na Deficiência de Magnésio</b> .....	<b>28</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1 Objetivo Geral</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos</b> .....	<b>33</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>35</b>
<b>4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental</b> .....	<b>35</b>
<b>4.2 Avaliação Antropométrica</b> .....	<b>36</b>
4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm) .....	36
4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC) .....	37
4.2.3 Circunferência da Cintura .....	37
<b>4.3 Avaliação do Consumo Alimentar</b> .....	<b>38</b>
4.3.1 Análise dos Dados Dietéticos .....	38
<b>4.4 Coleta do Material Biológico</b> .....	<b>40</b>
<b>4.5 Determinação dos Parâmetros Bioquímicos do Magnésio</b> .....	<b>40</b>
4.5.1 Controle da Contaminação e Preparo dos Reagentes .....	40
4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue .....	41
4.5.3 Determinação do Magnésio Plasmático, Eritrocitário e Urinário .....	42
<b>4.6 Determinação da Leptina</b> .....	<b>43</b>
<b>4.7 Análise Estatística</b> .....	<b>44</b>
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
<b>5.1 Parâmetros antropométricos de avaliação do estado nutricional</b> .....	<b>45</b>
<b>5.2 Avaliação do consumo alimentar</b> .....	<b>45</b>
<b>5.3 Parâmetros bioquímicos de avaliação do magnésio</b> .....	<b>46</b>
<b>5.4 Avaliação da leptina</b> .....	<b>49</b>
<b>5.5 Correlação entre leptina e parâmetros antropométricos</b> .....	<b>50</b>
<b>5.6 Correlação entre parâmetros relativos ao magnésio e leptina</b> .....	<b>51</b>
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>52</b>

<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>57</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE B - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA .....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE C - REGISTRO ALIMENTAR .....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE D - INSTRUÇÕES ÀS PARTICIPANTES QUANTO À OBTENÇÃO DE URINA DE 24 HORAS .....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA .....</b>	<b>79</b>

## ***INTRODUÇÃO***

---

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que possui etiologia complexa e multifatorial, incluindo fatores genéticos e ambientais que ainda não foram totalmente esclarecidos. Essa doença está associada a diversas comorbidades e alterações endócrinas, como diabetes mellitus, neoplasias e doenças cardiovasculares (LEÃO; SANTOS, 2012; MALTA et al., 2014).

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco e tecido adiposo marrom. O primeiro, localizado periféricamente nas regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triacilgliceróis e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. O tecido adiposo marrom, por sua vez, possui maior número de mitocôndrias e apresenta função termogênica (MOURA; MONTEIRO, 2010; PRADO et al., 2009).

Pesquisas têm demonstrado que em indivíduos obesos ocorre alterações no padrão de secreção e atividade de diversos hormônios, a exemplo da leptina, peptídeo cuja função é controlar a ingestão alimentar e o balanço energético, atuando em células hipotalâmicas do sistema nervoso central. Na obesidade, em particular, esse hormônio é secretado em quantidade elevada pelo tecido adiposo (HUSSAIN; BLOOM, 2013; HWANG et al., 2016; VARELA; HORVATH, 2012).

Diversos estudos têm evidenciado a presença de um quadro de hiperleptinemia em indivíduos obesos, e os pesquisadores apontam como principais fatores contribuintes possíveis alterações no receptor desse hormônio ou deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, fenômeno este que tem sido denominado de resistência à ação da leptina (COMINETTI; ROGERO; HORST, 2017; ROMERO; ZANESCO, 2006).

Nesse sentido, um ponto importante é o fato de que níveis séricos elevados de leptina estão associados às alterações nas concentrações de micronutrientes como, por exemplo, o magnésio. Sobre este aspecto, destaca-se que a hiperleptinemia favorece a indução de lesão renal, comprometendo os processos de diurese e natriurese, o que, conseqüentemente, estimula a excreção urinária desse nutriente. Assim, estudo já conduzido em indivíduos diabéticos demonstrou a presença de hipomagnesemia decorrente do excesso de leptina (ATABEK; KURTOGLU; PIRGON, 2006).

No entanto, é oportuno ressaltar que o magnésio é um nutriente essencial para saúde, pois exerce diversas funções fisiológicas importantes, participando como cofator em mais de 300 reações enzimáticas, atuando em vias do metabolismo energético, homeostase glicêmica, duplicação dos ácidos nucleicos, estabilidade da membrana, excitabilidade neural e transmissão o impulso nervoso, além de exercer função antioxidante (NIELSON, 2010; OLIVEIRA et al., 2015).

Nessa temática, as pesquisas conduzidas para avaliar a situação nutricional relativa ao magnésio em obesos têm demonstrado concentrações séricas reduzidas, quando comparadas com indivíduos eutróficos. Sendo assim, tal deficiência, que pode ser decorrente do acúmulo de leptina, favorece a manifestação de desordens metabólicas importantes como as dislipidemias, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e estresse oxidativo (LECUBE et al., 2012; MORAIS et al., 2016).

Dessa forma, considerando as alterações hormonais presentes na obesidade, com ênfase na hiperleptinemia, distúrbio capaz de induzir repercussões nutricionais importantes, como, por exemplo, a hipomagnesemia, foram o que motivou a realização desse estudo. Assim, a identificação de uma possível participação da leptina na excreção urinária de magnésio em organismos obesos pode auxiliar na elaboração de condutas nutricionais que venham contribuir para minimizar a manifestação de distúrbios associados à obesidade.

## ***REVISÃO DE LITERATURA***

---

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Aspectos Fisiológicos e Metabólicos do Magnésio

O magnésio, um metal alcalino terroso, é o segundo cátion intracelular mais abundante no organismo, susceptível a sofrer ionização pela sua capacidade de perder elétrons. Este íon atua indiretamente em mais de 300 reações enzimáticas do metabolismo energético indiretamente, por meio do complexo Mg-ATP, ou diretamente, como um cofator de enzimas que possuem papel fundamental na homeostase insulínica e glicêmica, síntese de adenosina trifosfato, duplicação dos ácidos nucleicos, excitabilidade neural e transmissão de impulsos nervosos, agindo sobre trocas iônicas da membrana celular (BARGALLO; DOMINGUEZ, 2010; YAMADA et al., 2017).

O organismo possui cerca de 24g desse mineral, distribuído em diversos tecidos e fluidos, sendo que aproximadamente 60 a 65% desse total encontra-se no tecido ósseo, 27% no tecido muscular, 6% distribuídos em outros tecidos e 1% no plasma e fluido extracelular. No plasma, o magnésio encontra-se de 60 a 70% na forma livre ionizada ( $Mg^{2+}$ ), 20 a 30% ligado à albumina e 1% a 2% complexado a outros ânions como o fosfato e citrato. Vale ressaltar que parte do magnésio encontrado no tecido ósseo é permutável com o líquido extracelular, atuando como tampão e mantendo a concentração plasmática em quantidades adequadas (COZZOLINO, 2016; MA; ZHAO; ZHU, 2016; MONTEIRO; VANNUCCHI, 2010).

O magnésio é distribuído em compartimentos de trocas rápidas (coração, fígado, intestino e pele) e de trocas lentas (ossos e musculatura esquelética). Quando a ingestão é adequada, este mineral transita lentamente entre os compartimentos ósseos, muscular e eritrocitário e apresenta rápida liberação em outros compartimentos. Já em casos de deficiência, os compartimentos de troca lenta suprem os órgãos vitais, como coração e fígado (AMORIM; TIRAPEGUI, 2008; HE et al., 2016).

As concentrações de magnésio nos fluidos extracelulares são mantidas pelo conteúdo do mineral absorvido da alimentação e também pelo volume que é reabsorvido nos rins ou mobilizado do tecido ósseo. Apesar da concentração plasmática de magnésio não representar o conteúdo total do mineral no organismo, a associação com outros biomarcadores, como por exemplo o magnésio eritrocitário,

pode resultar em uma melhor avaliação da concentração desse oligoelemento e caracterizar o estado nutricional relativo a esse mineral (COMINETTI; ROGERO; HORST, 2017).

É importante destacar que cerca de 45% do magnésio ingerido pela dieta é absorvido no intestino delgado, nos segmentos jejuno e íleo, cólon e, em baixa proporção, no estômago. A quantidade absorvida pode variar dependendo da situação de carência desse mineral. Assim, em situações de inadequação, ocorre diminuição da velocidade do trânsito intestinal para favorecer melhor absorção do nutriente (KUPAD; AEBERLI, 2012).

Este processo de absorção depende de canais iônicos, incluindo a família de canais catiônicos dos receptores de potencial transitório do tipo melastatina tipo 6 e 7 (TRPM6 e TRPM7). Em pacientes com hipomagnesemia e hipocalcemia secundária, foram identificadas várias mutações no canal desses receptores, indicando a importância da expressão adequada desses genes para a regulação da homeostase de magnésio (CHAN et al., 2015; TABUR et al., 2015).

O mecanismo de transporte do magnésio nos enterócitos ainda é pouco conhecido, já que os canais transportadores TRPM 6 e TRPM7 são expressos apenas em uma região dessas células, em particular na membrana apical. Por isso, a deficiência de magnésio pode acontecer em decorrência tanto da ingestão inadequada quanto da excreção aumentada (HRUBY et al., 2013).

Vale ressaltar que fatores dietéticos podem dificultar a absorção de magnésio, como dietas hiperlipídicas, fontes de fitatos e oxalatos, bem como a ingestão de álcool. Em contrapartida, dietas hiperprotéicas e ricas em flúor e lactose favorecem a absorção do mineral (DOMINGUES, 1991; OLIVEIRA et al., 2017).

Um ponto importante sobre a homeostase do magnésio no organismo trata-se da atuação dos rins para manutenção da biodisponibilidade desse nutriente, pois a filtração glomerular do magnésio plasmático é responsável pelo controle da excreção desse mineral e das concentrações na circulação. Por outro lado, em condições de restrição alimentar, a maior parte do filtrado é reabsorvida (BAIJJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; ROMANI 2011).

Diante do exposto, destaca-se que, de 2g de magnésio que são filtrados diariamente nos rins, 95% do mineral é reabsorvido, reforçando que o balanço de magnésio é mantido pela regulação da sua excreção urinária. Os rins conservam boa parte deste, sendo que o magnésio livre é filtrado no glomérulo e reabsorvido no

túbulo proximal e na alça de Henle, eliminando-se cerca de 60 a 120 mg/dia pela urina. Portanto, em situações de deficiência de magnésio corporal, verifica-se aumento da reabsorção tubular (JOOSTEN et al., 2013; MONTEIRO; VANNUCCHI, 2010; NIELSEN, 2016).

A reabsorção de magnésio difere de outros ânions, pois o principal responsável pela reabsorção de 40 a 70% nos néfrons é a região da alça de Henle no ramo ascendente espesso. Do total de magnésio filtrado por dia, 10 a 30% são reabsorvidos no túbulo proximal e 5 a 10% no túbulo distal, sendo o restante na alça de Henle (figura 1). Os mecanismos responsáveis pela reabsorção de magnésio na alça de Henle não estão completamente estabelecidos, porém a literatura considera que a teoria mais aceita consiste no transporte paracelular por difusão, devido a um gradiente elétrico favorável, gerado pela reabsorção de cloreto de sódio (BAIJJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; ROMANI, 2011).

O transporte passivo de magnésio ocorre por meio de um gradiente eletronegativo no interior da célula, gerado por uma concentração intracelular de magnésio de 1,0 mEq/L, facilitando o transporte do lúmen tubular para o interior da célula. No túbulo distal, 10% do magnésio filtrado é ofertado a este segmento, onde somente pequena fração é reabsorvida, por meio de canais de magnésio da membrana luminal e com mecanismos na membrana basolateral semelhantes àqueles da alça de Henle (BLAINE; CHONCHOL; LEVI, 2015; RIELLA; MARTINS, 2013; ROMANI, 2011).

Ressalta-se que nos túbulos renais localizam-se algumas proteínas que são responsáveis pelo fluxo de magnésio e cálcio, a exemplo das claudinas 16 e 19, as quais parecem ser fortemente reguladas pelos receptores de cálcio extracelular (RCaE). A ativação dos receptores de cálcio parecem reduzir a reabsorção de sódio e cloreto, conseqüentemente, diminuindo a reabsorção do magnésio. O mecanismo de atuação desses receptores ainda é pouco esclarecido, porém parece estar relacionado à redução na atividade da proteína quinase A (PKA), o que diminui a fosforilação da claudina 16 e sua translocação para os lisossomos, acarretando em menor permeabilidade aos íons (SALES et al., 2011; SEVERO et al., 2015).

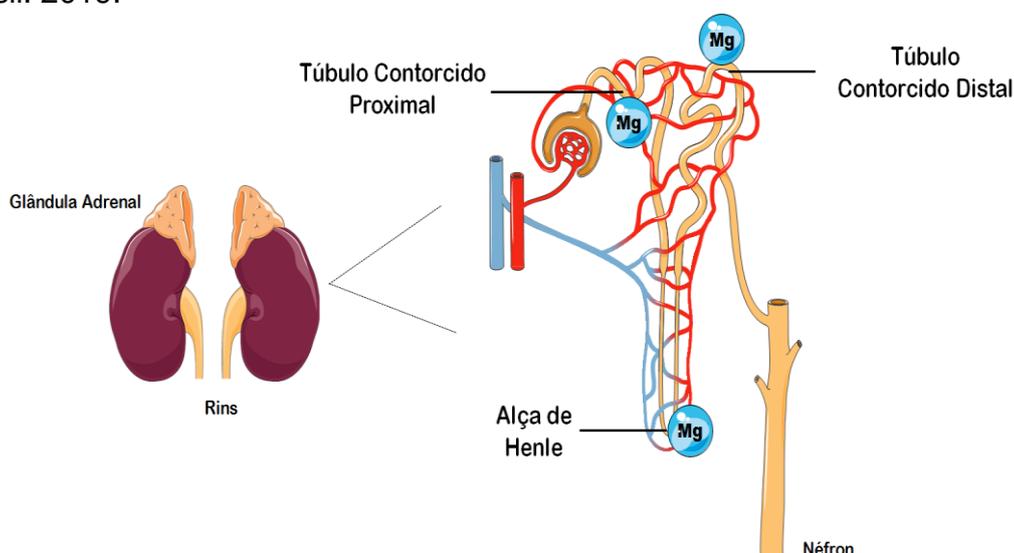
A avaliação do estado nutricional relativo ao magnésio pode ser realizada por meio da determinação da concentração plasmática, eritrocitária e urinária. Os valores de referência para as concentrações plasmáticas de magnésio devem estar entre 0,75 e 1,05 mmol/L e as concentrações eritrocitárias entre 1,65 e 2,65 mmol/L

(TIETZ, 1995; TOPF; MURRAY, 2003). É importante mencionar que a análise no eritrócito possibilita avaliação de médio a longo prazo do estoque desse mineral no organismo, pois apresenta meia-vida de 120 dias (JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012; ROCHA, 2009).

No que diz respeito ao magnésio urinário, aproximadamente 3 a 4 mmol do íon são perdidos diariamente por meio dessa via de excreção (GIBSON, 2004). De forma particular, a urina de 24 (vinte e quatro) horas é um teste valioso, pois permite avaliar alterações na homeostase do magnésio nos rins, relacionando-se com o estado fisiológico dos pacientes, e consiste em um bom indicador para alterações recentes do estado nutricional relativo ao magnésio (GIBSON, 2004; JAHNEN-DECHENT; KETTELER, 2012). Os valores de referência estão entre 3,00 a 5,00 mmol/24 h para magnésio urinário (TIETZ, 1995).

A recomendação dietética (Recommended Dietary Allowances – RDA) para o magnésio é de 400 a 420 mg e 310 a 320mg diários para homens e mulheres adultas, respectivamente (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997). Este mineral está presente principalmente em alimentos vegetais verde-escuros, leguminosas, peixes, oleaginosas, leite e derivados, cereais integrais e cacau (MACEDO et al., 2010).

**Figura 1.** Reabsorção de magnésio em diferentes segmentos dos néfrons. Teresina-PI, Brasil. 2019.



Legenda: Mg: magnésio. A reabsorção de magnésio acontece (1) de 10 a 30% são reabsorvidos no túbulo contorcido proximal, (2) em torno de 40 a 70% no ramo ascendente espesso da alça de Henle, e (3) 5 a 10% no túbulo contorcido distal.

Fonte: Elaborado pela autora.

## 2.2 Participação da Leptina em Desordens Metabólicas Associadas à Obesidade

- **Estrutura Molecular e Funções da Leptina**

A expansão do tecido adiposo na obesidade favorece a sua disfunção, que é caracterizada por mudanças na composição celular (adipócitos hipertrofiados, inibição da adipogênese e infiltração de células imunes inflamatórias), hipóxia, estresse oxidativo e aumento na secreção de adipocinas inflamatórias, sendo observadas modificações nas concentrações séricas, padrões de secreção e *clearance* de vários hormônios (FONTENELLE et al., 2018; TRAYHURN, 2013).

Estudos têm enfatizado o papel da leptina na regulação do metabolismo energético e sua relação na patogênese da obesidade. A leptina é responsável também por controlar a função do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), que exerce um papel fundamental na regulação de respostas aos estímulos externos e internos, atuando na região central e periférica. Este hormônio é uma proteína de 16kDa, expressa pelo gene *obeso* (*ob*) e secretada como um hormônio em grandes quantidades pelo tecido adiposo branco e em pequenas quantidades pelo estômago, tecido adiposo marrom e glândulas mamárias (AMITANI et al., 2013; REGINATO et al., 2016; TRAYHURN, 2017).

Os receptores de leptina são encontrados na forma longa (Ob-Rb) e curta (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re e Ob-Rf). A forma longa é encontrada em várias regiões do cérebro como: o núcleo arqueado, dorsomedial, ventromedial e paraventricular, que exerce efeito central e atua no controle do apetite e peso corporal (FLIER; MARATOS-FLIER, 2017; PASCOAL et al., 2017).

Vale ressaltar sobre a via de sinalização da leptina, que a ligação desse hormônio ao seu receptor de forma longa ativa a via Janus Quinase (JAK) / transdutores de sinal e ativador de transcrição (STAT). Após a ligação a tal receptor, ocorre fosforilação de JAK, induzindo a formação de sítio de ligação para a STAT, o que transmite sinais para a transcrição de genes específicos que codificam os neurotransmissores anorexígenos, diminuindo a ingestão alimentar (BROOKS et al., 2014; RAWLINGS; ROSLER; HARRISON, 2004).

A forma curta encontra-se nos demais tecidos periféricos, como: o tecido adiposo, músculo esquelético, gástrico, células  $\beta$ -pancreáticas, na medula e córtex

adrenal, rins, ovário e placenta. Apenas o receptor Ob-Rb contém um domínio intracelular capaz de transmitir o sinal desse hormônio para o interior da célula (FLIER; MARATOS-FLIER, 2017; PARACCHINI; PEDOTTI; TAIOLI, 2005; PICARDIA et al., 2010; ZHANG et al., 2016).

A leptina representa o componente dos sinais periféricos com ação mais específica no controle da adiposidade por meio do estímulo da lipólise e da ativação da proteína quinase, enzima ativada pela adenosina monofosfato (AMPK), que atua estimulando as vias catabólicas que produzem energia para a célula e inibição dos processos anabólicos (ARAGONES et al., 2016; CATTEAU et al., 2016; STOPPA et al., 2008).

Além disso, é importante ressaltar que a ação central da leptina nos neurônios pró-opiomelanocortina (POMC) é necessária para a manutenção da homeostase da glicose e redução da resistência à insulina, gliconeogênese hepática, secreção de insulina, oxidação lipídica no músculo esquelético, absorção de glicose no tecido adiposo marrom e lipólise do tecido adiposo branco (HILL et al., 2010; PAZ-FILHO et al., 2012).

Estudo conduzido por Berglund et al. (2012) em ratos deficiente em Ob-Rb, verificou-se que a restauração da expressão do receptor de leptina apenas nos neurônios POMC normaliza a glicemia e melhora a resistência à insulina hepática, hiperglucagonemia e dislipidemia, independentemente das mudanças no peso corporal.

Além disso, por meio da enzima fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), a leptina desempenha papel importante na redução da resistência periférica à insulina, uma vez que atua aumentando a expressão do co-ativador 1-alfa do receptor ativado por proliferador do peroxissoma (PGC1- $\alpha$ ) e a fosforilação da proteína quinase B (PKB ou Akt), AMPK, acetil-CoA carboxilase (ACC) e da JAK2 (GERMAN et al., 2010; MORTON; SCHWARTZ, 2011).

Ressalta-se que mutações no gene da leptina ou de seus receptores levam a resistência à ação desse peptídeo o que favorece a desregulação do consumo alimentar e oxidação de lipídios, acúmulo lipídico intracelular, inflamação, resistência à insulina, aterosclerose e modulação da secreção dos hormônios corticosteróides e catecolaminas (DHAR-MASCARENO et al., 2016; HOPKINGS; BLUNDELL, 2016).

- **Influência da Hiperleptinemia nas Desordens Metabólicas**

Embora a leptina seja considerada um potente hormônio anti-obesidade, com diversos efeitos importantes no organismo, a maioria dos indivíduos obesos é resistente à ação desse hormônio. Nesse sentido, alguns mecanismos são conhecidos por contribuir para o desenvolvimento da resistência à leptina, como por exemplo: (1) redução do transporte desse hormônio através da barreira hematoencefálica, o que impede a sua chegada ao fluido intersticial cerebral; (2) defeitos na expressão de seus receptores e (3) inibição intracelular dos sinais para a cascata de sinalização (ARAGONES et al., 2016; CATTEAU et al., 2016; THON et al., 2017).

A resistência à leptina, caracterizada por concentrações elevadas desse hormônio no plasma, resulta em superestimulação crônica do seu receptor e ativação de vias de *feedback* negativo que bloqueiam a sinalização. Este mecanismo é apoiado pelo fato de que a hiperleptinemia estimula a expressão da proteína supressora da sinalização de citocina-3 (SOCS-3), o que conseqüentemente favorece a resistência à ação da leptina em tecidos específicos (KNIGHT et al., 2010; KNOBELSPIES et al., 2010).

A hiperleptinemia tem sido implicada na patogênese da síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e alterações renais. Sobre o efeito do excesso desse hormônio na patogênese de doenças renais, esse ocorre por meio da perda da função dos néfrons, o que resulta em glomerulopatia, caracterizada pela passagem anormal de substâncias, redução na função de filtração glomerular, albuminúria, além de distúrbios na excreção de sódio e água (BERGER; POLOTSKY, 2018; TSAI, 2017; YANG; BAROUCH, 2009).

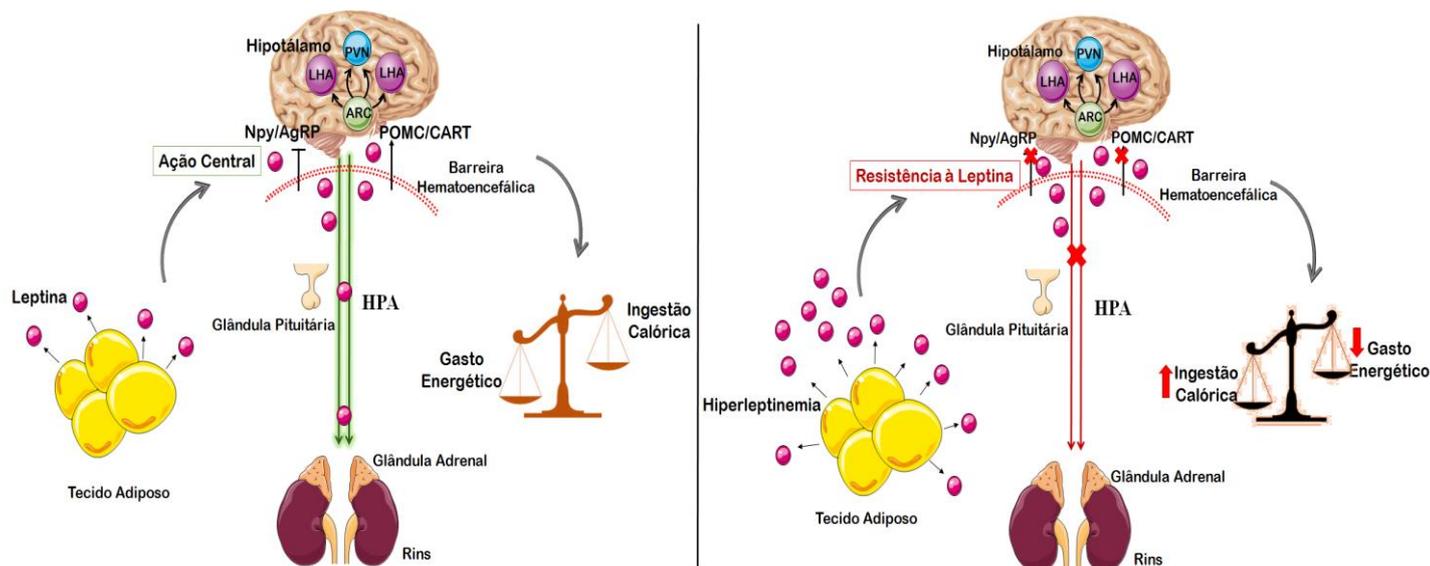
O excesso de leptina também leva a manifestação de desordens vasculares importantes, a exemplo da elevação da pressão arterial. Este hormônio influencia na atividade da angiotensina II, que por sua vez modula o sistema nervoso simpático, aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio em células endoteliais, gerados pela enzima NADPH oxidase, e também aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias e endotelina 1, que contribui para o desenvolvimento da hipertensão arterial (DONG; ZHANG; REN, 2006; MORAWIETZ; BORNSTEIN, 2006; REISIN; JACK, 2009; YANG; BAROUCH, 2009).

Em indivíduos obesos, sugere-se que a resistência à leptina inibe a ativação da via JAK2/STAT3, o que por sua vez desfavorece o processo de fosforilação do receptor da insulina, e conseqüentemente a cascata intracelular responsável pelo translocamento de GLUT4 para a membrana, favorecendo a manifestação da resistência à ação desse hormônio (MENDONÇA; MOREIRA, 2015; YADAV et al., 2013).

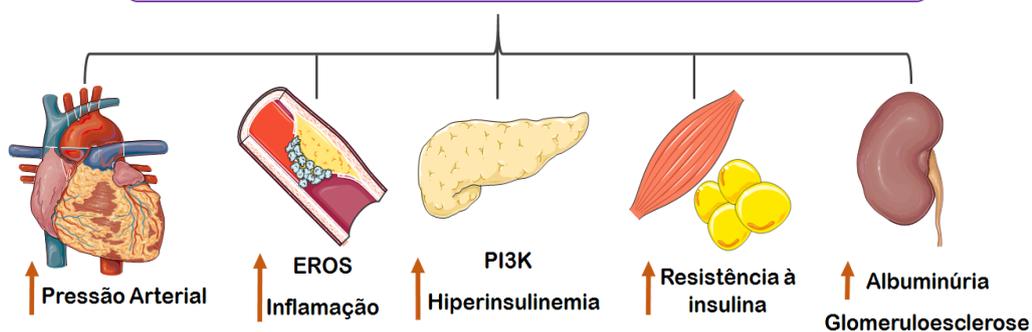
A leptina, ao ligar-se ao seu receptor presente nas células  $\beta$ -pancreáticas também contribui para a inibição da secreção da insulina, por meio da supressão da expressão do RNAm de pró-insulina, da ativação dependente de PI3-q da fosfodiesterase 3B (PDE3B) e pela redução dos níveis de AMPc, inibindo a via da proteína quinase A (PKA), que regula os canais de  $Ca^{2+}$  e a exocitose dos grânulos de insulina (AMITANI et al., 2013; KUEHNEN et al., 2012; MARROQUI et al., 2012; MORIOKA et al., 2012).

Além disso, a hiperleptinemia induz, de forma contínua, a expressão de SOCS-3, proteína capaz de associar-se às proteínas fosforiladas em tirosina, como o receptor de insulina e reduzir a fosforilação de IRS-1 e conseqüentemente a associação IRS-1/PI3-q, resultando em resistência à insulina (JORGENSEN et al., 2013; YANG et al., 2012).

**Figura 2.** Esquema das funções fisiológicas da leptina e sua ação em condições fisiopatológica. Teresina-PI, Brasil. 2019.



### Desordens Metabólicas decorrentes da Hiperleptinemia e Resistência à Leptina



Legenda: HPA: Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal; ARC: núcleo arqueado; PVN: núcleo paraventricular; Npy/AgRP: neuropeptídeo Y/ proteína relacionada ao gene *agouti*; POMC/CART: pró-ópio melanocortina/ transcrito regulado por cocaína e anfetamina; EROS: espécies reativas de oxigênio. O núcleo arqueado do hipotálamo contém dois grupos distintos de neurônios, NPY/AgRP (estimulantes do apetite) e POMC/CART (inibem o consumo alimentar), resultando na regulação adequada do balanço energético, onde a leptina atua. Nos obesos há o comprometimento das suas funções em determinados órgãos, em detrimento da hiperleptinemia, que implicam no aumento da pressão arterial, aumento das EROs e inflamação, hiperinsulinemia, resistência à insulina, aumento da albuminúria e glomeruloesclerose.

Fonte: Elaborado pela autora.

### 2.3 Influência da Hiperleptinemia na Deficiência de Magnésio

A literatura tem evidenciado alterações no metabolismo de diversos minerais na obesidade, a exemplo do magnésio. Estudos têm mostrado concentrações séricas e/ou eritrocitárias reduzidas desse nutriente em indivíduos obesos, que são decorrentes da baixa ingestão de alimentos fontes, baixa biodisponibilidade, bem como da contribuição da leptina, quando em situações de concentrações elevadas desse hormônio (KIM et al., 2010; SONG et al., 2007).

Sobre a contribuição da hiperleptinemia, esse hormônio promove natriurese e diurese. Nesse sentido, é importante mencionar que a excreção urinária de magnésio é a principal forma de excreção desse mineral no organismo, o que está associada à redução em suas concentrações plasmáticas. No entanto, os mecanismos que envolvem a participação da leptina na excreção desse nutriente não estão elucidados (NIELSON, 2010; OLIVEIRA et al., 2015).

Nessa temática, a hiperleptinemia tem sido associada à presença de lesão renal, devido a hipertrofia das células mesangiais glomerulares, espessamento da membrana basal e redução da atividade metabólica dos túbulos proximais, resultando em albuminúria, esclerose glomerular e ativação de apoptose. Reforçando que é nos túbulos proximais onde ocorre reabsorção de 10 a 30% do magnésio filtrado, o que evidencia o efeito da hiperleptinemia sobre a excreção desse nutriente (MA; ZHAO; ZHU, 2016; ROMANI, 201; TSAI, 2017).

Outro fator contribuinte para a excreção de magnésio, diz respeito à rigidez das células renais induzida pela hiperleptinemia, caracterizada pelo aumento da excreção de albumina e diminuição da taxa de filtração glomerular. Assim, ressalta-se a importância dessa proteína na homeostase do magnésio, pois 20 a 30% das suas concentrações no plasma encontram-se ligados à albumina (TSAI, 2017).

É importante também mencionar que a resistência à insulina induzida pela hiperleptinemia favorece a excreção urinária desse mineral, pois fisiologicamente a insulina participa da regulação do metabolismo do magnésio, estimulando o seu transporte do compartimento extra para o intracelular. Dessa forma, o mecanismo de ação da insulina sobre as concentrações de magnésio parece estar relacionado às alterações no fluxo de íons por estimular o antitransportador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  e por inibir a atividade da bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase (figura 3) (BARBAGALLO; DOMINGUEZ, 2007; CRUZ, 2014; MAYAN; FARFEL; KARLISH, 2018).

Nesse sentido, em estudo realizado por Atabek, Kurtoglu e Pirgon (2006), com 67 pacientes diabéticos, observou-se concentrações séricas reduzidas de magnésio e hiperleptinemia nas pacientes do sexo feminino ( $r = -0,22$ ;  $p > 0,05$ ) e ainda correlação positiva significativa entre a leptina sérica e o magnésio urinário ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,02$ ).

Nessa temática, ressalta-se que, de forma semelhante à contribuição do excesso de leptina para a manifestação de distúrbios metabólicos na obesidade, a deficiência de magnésio também contribui para o risco de dislipidemias, resistência à insulina, inflamação crônica de baixo grau e do estresse oxidativo (BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; BERGER; POLOTSKY, 2018).

Assim, a deficiência de magnésio está associada à resistência à insulina pelo fato de que esse mineral atua como cofator essencial de várias enzimas que participam da autofosforilação da subunidade  $\beta$  do receptor de insulina e fosforilação de seus substratos, a exemplo do substrato-1 do receptor de insulina e das enzimas proteína quinase B e fosfatidilinositol 3-quinase (GUERRERO-ROMERO et al., 2008; SALES; PEDROSA, 2006).

Outro ponto importante é que a deficiência de magnésio compromete a secreção de insulina. A proteína quinase C, uma vez ativada por esse mineral, estimula a exocitose de grânulos secretórios de insulina nas células  $\beta$ -pancreáticas. O magnésio contribui ainda para o fechamento dos canais de potássio sensíveis ao ATP, com consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, o que desencadeia o processo exocitótico de insulina, ou seja, a ausência do magnésio leva à resistência insulínica (KASPER et al., 2017; GUERRERO-ROMERO; RODRÍGUEZ-MORÁN, 2011; PAGE-WILSON et al., 2016).

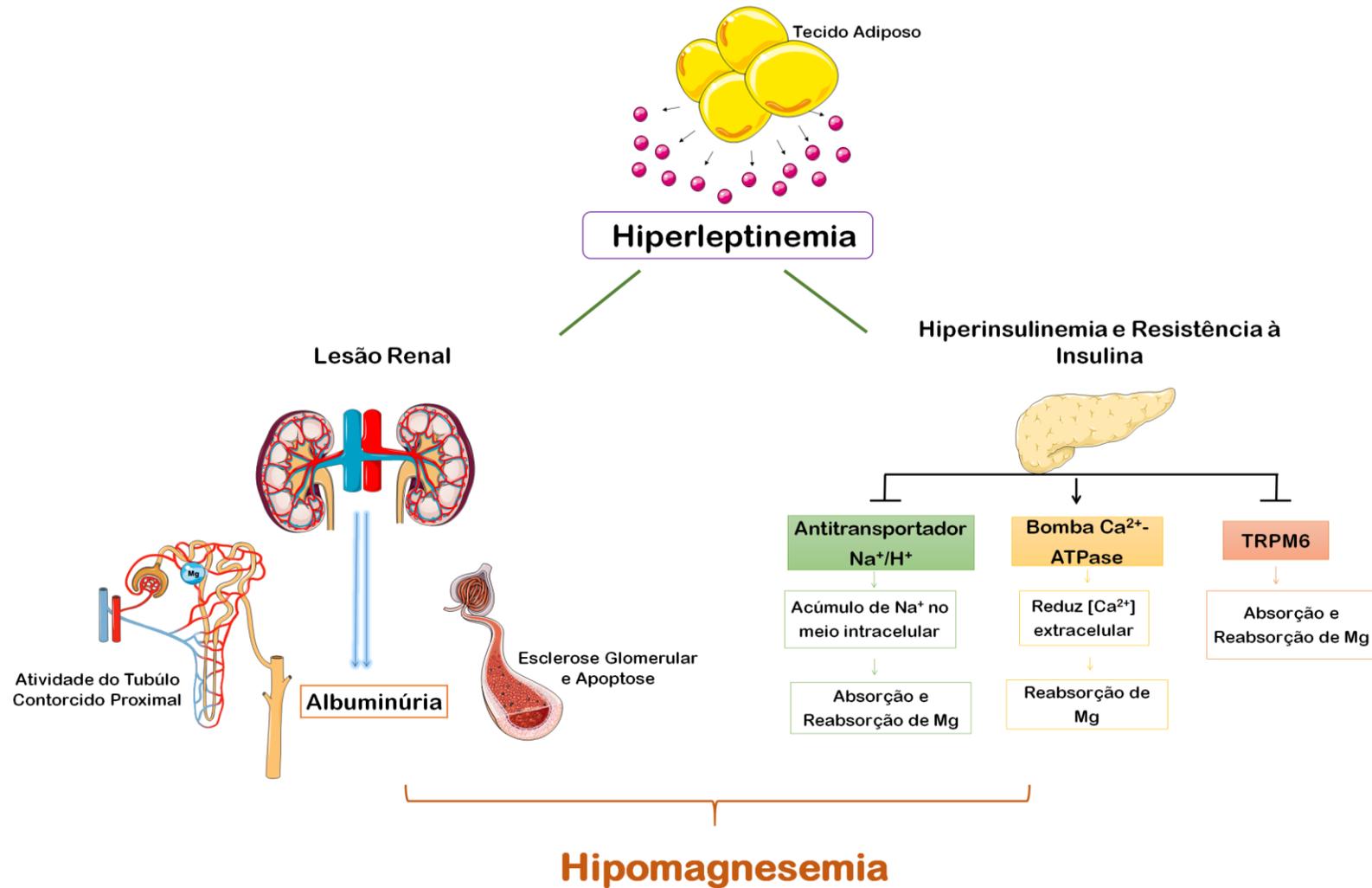
Sobre o estresse oxidativo, destaca-se que a deficiência de magnésio plasmático diminui a expressão e atividade de enzimas antioxidantes, a exemplo da glutatona peroxidase, superóxido dismutase e catalase. Além disso, a depleção desse mineral aumenta a produção de óxido nítrico, por favorecer a atividade da enzima óxido nítrico sintase 2 nas células endoteliais, contribuindo para o estresse oxidativo (BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; DEEPTI; NALINI, 2014; ROCHA et al., 2014).

A hipomagnesemia também induz estresse oxidativo por favorecer o processo inflamatório, pois as concentrações plasmáticas reduzidas de magnésio estão

associadas ao excesso de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para a manifestação de aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica (MACÊDO et al., 2010; MOSLEHI et al., 2012; SEARS, 2005; VOLPE, 2013). Nesse sentido, Oliveira et al. (2015) encontraram uma correlação inversa entre o magnésio sérico e proteína C reativa em mulheres obesas.

Portanto, diante das bases moleculares e dos dados obtidos de estudos observacionais que tratam da possível atuação da leptina sobre o estado nutricional relativo ao magnésio, torna-se evidente a necessidade de pesquisas que possam esclarecer a efetiva contribuição da leptina na homeostase desse nutriente, em particular na população obesa, o que evidentemente pode trazer consistência sobre a necessidade de implementar estratégias nutricionais visando o equilíbrio do magnésio em organismos obesos.

**Figura 3.** Hiperleptinemia e os possíveis mecanismos que contribuem para a hipomagnesemia. Teresina-PI, Brasil. 2019.



Fonte: Elaborado pela autora.

## **OBJETIVOS**

---

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Investigar a existência de relação entre as concentrações séricas de leptina e biomarcadores do magnésio em mulheres obesas.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Determinar as concentrações de magnésio plasmático, eritrocitário e urinário nas mulheres obesas e comparar com o grupo controle;
- Estimar o consumo alimentar de energia, macronutrientes e magnésio e a sua adequação nas dietas;
- Determinar as concentrações séricas de leptina nas mulheres obesas e comparar com grupo controle.

## ***METODOLOGIA***

---

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Caracterização do Estudo e Protocolo Experimental

Estudo caso-controle envolvendo mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade, que foram distribuídas em: grupo caso (obesas com índice de massa corpórea  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) e grupo controle (mulheres com índice de massa corpórea entre 18,5 e 24,9  $\text{kg/m}^2$ ). A definição da amostra do estudo foi baseada na amostragem por conveniência, sendo que as participantes obesas foram recrutadas a partir da demanda espontânea de ambulatórios clínicos particulares da cidade de Teresina – PI, e as eutróficas por meio de chamadas públicas, em mídia digital e eventos de educação nutricional, bem como em ambulatórios clínicos, com características socioeconômicas semelhantes.

As participantes foram selecionadas por meio de entrevista, de acordo com os seguintes critérios de exclusão: estar gestante ou lactante; estar na pós-menopausa; estar participando de outro estudo clínico; ter diagnóstico de diabetes mellitus, doença renal crônica, doenças hepáticas, câncer e doenças inflamatórias intestinais; estar em tratamento para perda de peso. Após avaliar as medicações em uso, foram excluídas participantes em uso de medicações e/ou suplementos com possível interferência no magnésio, bem como participantes obesas com índice de massa corpórea entre 30,0 – 34,9  $\text{kg/m}^2$ .

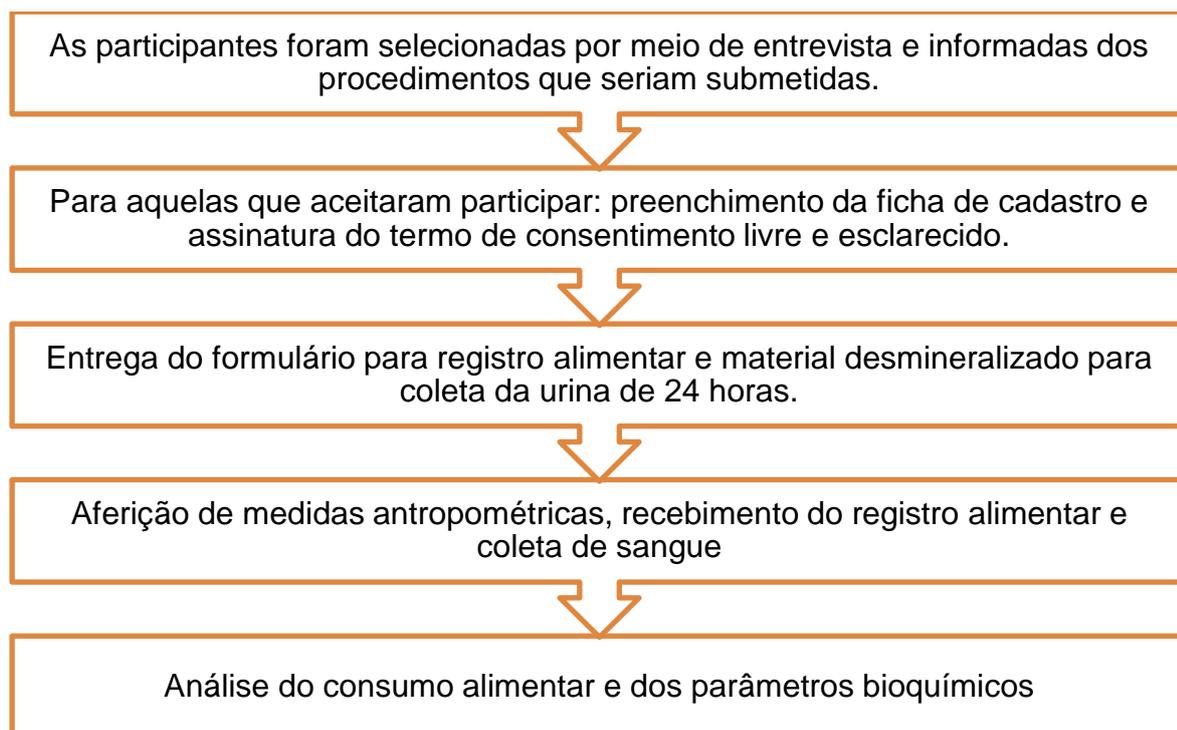
O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, sob número de parecer 2.014.100 (ANEXO A), conforme prevê a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2012).

Todas as participantes após receberem informações detalhadas sobre a pesquisa com linguagem adequada, conforme estabelece a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012), assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido do estudo (APÊNDICE A), elaborado de acordo com a “Declaração de Helsinki III”, capítulo 50, parágrafos 50.20/27, que trata da proteção dos participantes e orienta procedimentos referentes às pesquisas que necessitam de experiências com humanos. Logo após foi preenchida uma ficha de cadastro com as informações das participantes (APÊNDICE B).

Em seguida, foram entregues formulários para o registro alimentar (APÊNDICE C) e material para coleta da urina de 24 horas (APÊNDICE D), bem

como foram agendadas datas para obtenção das medidas antropométricas (peso corporal, estatura e circunferência da cintura), coleta de sangue e entrega do registro alimentar e urina de 24 horas. As atividades realizadas com as participantes do estudo estão esquematizadas na Figura 4.

**Figura 4.** Fluxograma das atividades realizadas com as participantes do estudo. Teresina-PI, Brasil, 2019.



Fonte: Elaborado pela autora.

## 4.2 Avaliação Antropométrica

Para a avaliação antropométrica, foi aferido o peso corporal, estatura e circunferência da cintura, conforme metodologia descrita pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2004). Os dados antropométricos e demais informações das participantes foram anotados na ficha de cadastro das participantes da pesquisa (APÊNDICE B).

### 4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm)

O peso corporal foi aferido utilizando uma balança digital Plenna<sup>®</sup> modelo SIM09190, com capacidade máxima de 180 kg, graduada em 100 gramas, estando as participantes do estudo descalças e usando roupas leves. A estatura foi mensurada com estadiômetro marca Seca<sup>®</sup>, graduado em centímetros e com barra

vertical e fixa, para posicionamento sobre a cabeça, estando as participantes descalças, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente. O peso e a estatura foram medidos em triplicata, sendo então obtida a média dessas medidas (NOLASCO, 1995).

#### 4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC)

O índice de massa corpórea foi calculado a partir do peso da participante do estudo dividido por sua estatura elevada ao quadrado (WHO, 2000).

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso atual (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

A classificação do estado nutricional a partir da distribuição do índice de massa corpórea foi realizada segundo a recomendação da *World Health Organization* (WHO, 2000), apresentada no Quadro 1.

**QUADRO 1** - Classificação do estado nutricional, segundo o IMC, em adultos.

<b>Classificação</b>	<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>
Magreza classe III	<16
Magreza classe II	16 - 16,9
Magreza classe I	17 - 18,4
Eutrófico	18,5 - 24,9
Pré-obesidade	25,0 – 29,9
Obesidade classe I	30,0 – 34,9
Obesidade classe II	35,0 – 39,9
Obesidade classe III	≥ 40

Fonte: *World Health Organization* (2000).

#### 4.2.3 Circunferência da Cintura

A medida da circunferência da cintura foi realizada com as participantes em pé, utilizando uma fita métrica não extensível, circundando a linha natural da cintura, na região mais estreita entre o tórax e o quadril. O quadro 2 apresenta os valores limítrofes da circunferência da cintura associados ao desenvolvimento de complicações relacionadas à obesidade.

**QUADRO 2** - Valores de referência para avaliação de risco cardiovascular utilizando a medida da circunferência da cintura.

Sexo	Risco de Complicações Metabólicas Associadas à Obesidade	
	Elevado	Muito Elevado
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: *World Health Organization* (2008).

### 4.3 Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada de acordo com a técnica de registro alimentar de três dias, compreendendo dois dias alternados durante a semana e um dia no final de semana. No momento da entrega dos formulários, as participantes foram orientadas quanto à forma correta de anotar os alimentos, como discriminar os tipos de refeições, preparações, porcionamentos, medidas caseiras, quantidades e horários em que as mesmas forem consumidas.

As quantidades de energia, macronutrientes e magnésio foram calculadas pelo programa “*Nutwin*”, versão 1.5 do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (ANÇÃO et al., 2002). Os alimentos não encontrados no programa foram incluídos tomando por base a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO, 2011) e a Tabela de Composição de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2011).

#### 4.3.1 Análise dos Dados Dietéticos

Os valores da ingestão de energia, macronutrientes e magnésio foram inseridos na plataforma *online Multiple Source Method* (MSM), versão 1.0.1, para ajustes de variabilidade intrapessoal e interpessoal, corrigida por técnicas de modelagem estatística, bem como para estimativa do consumo alimentar habitual desses nutrientes, por meio de análise de regressão logística (HAUBROCK et al., 2011; LAUREANO et al., 2016; MSM, 2011; SOUVEREIN et al., 2011).

A ingestão dietética usual foi estimada em três etapas: (1) estimar a probabilidade de ingerir um nutriente em um dia aleatório para cada indivíduo; (2)

estimar a quantidade usual de ingestão do nutriente em um dia de consumo e (3) os números resultantes das etapas 1 e 2 foram multiplicados para estimar a ingestão diária usual para cada indivíduo (MSM, 2011).

Os valores dietéticos de macronutrientes e magnésio também foram ajustados em relação à energia por meio do método residual, evitando distorções geradas por diferenças no consumo energético. Após verificar a normalidade da distribuição dos dados, os valores de ingestão foram ajustados em relação à energia pelo cálculo do nutriente (FISBERG et al., 2005; JAIME et al., 2003; WILLETT; STAMPFER, 1986). O cálculo possui quatro etapas:

Inicialmente, foi realizada análise de regressão linear simples, considerando-se o total de energia ingerida como variável independente e o valor absoluto do nutriente como variável dependente. Utilizando-se a equação geral da regressão linear, foi possível determinar a quantidade estimada de nutriente ( $Y_e$ ) que o indivíduo deveria consumir com a sua média de consumo de energia.

$$\text{Equação 1 : } Y_e = \beta_0 + \beta_1 \times \text{média do consumo energético do indivíduo}$$

Onde:

$\beta_0$  = intercepto da regressão linear simples

$\beta_1$  = tangente

O resíduo da regressão ( $Y_r$ ) representa a diferença entre a ingestão atual observada ( $Y_o$ ) para cada indivíduo e a ingestão estimada.

$$\text{Equação 2 : } Y_r = Y_o - Y_e$$

Por definição, o resíduo possui média zero e pode apresentar valores positivos e negativos. Com isso, faz-se necessária a adição de uma constante, que é estatisticamente arbitrária. Willett; Howe; Kushi (1997) propõem que a constante seja o consumo do nutriente estimado para a média do total de energia consumida pela população de estudo.

$$\text{Equação 3 : } Y_c = \beta_0 + (\beta_1 \times \text{média do consumo energético da população})$$

O valor do nutriente ajustado ou residual ( $Y_a$ ) consiste na soma do  $Y_r$  e da constante  $Y_c$  e refere-se ao valor do nutriente ingerido não correlacionado com o total de energia consumida.

$$\text{Equação 4 : } Y_a = Y_r + Y_c$$

A adequação dos valores de ingestão dos macronutrientes foi avaliada considerando a faixa de distribuição aceitável dos macronutrientes (AMDR), sendo 45 a 65% de carboidratos, 10 a 35% de proteína, e 20 a 35% de lipídio. Para verificar a adequação da ingestão alimentar de magnésio, foi utilizada como referência a *Estimated Average Requirement (EAR)*, contida nas *Dietary Reference Intakes (DRI's)*, como ponto de corte, avaliando-se a proporção das mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos cujo consumo estava abaixo de 255 mg/dia e mulheres na faixa etária de 31 a 50 anos cujo consumo estava abaixo de 265 mg/dia (BEATON, 1994; INSTITUTE OF MEDICINE, 1997).

#### **4.4 Coleta do Material Biológico**

##### **4.4.1 Coleta de Sangue**

Amostras de 9 mL de sangue venoso foram coletadas no período da manhã, entre 7 e 9 horas, estando as participantes em jejum mínimo de 12 horas, as quais foram distribuídas em tubo distintos: (1) tubo a vácuo contendo citrato para análise do magnésio e (2) tubo a vácuo com gel separador para determinação de leptina sérica

##### **4.4.2 Coleta da Urina de 24 Horas**

Para a coleta de urina de 24h, foram fornecidos recipientes desmineralizados que foram pesados antes e após a coleta em balança semianalítica para a determinação do volume urinário a partir da densidade. Após esse procedimento, foram retirados 6 mL de urina e distribuídos em 3 microtubos de polipropileno, e conservados em *freezer* a -20°C para análise posterior (ELIN, 1987).

#### **4.5 Determinação dos Parâmetros Bioquímicos**

##### **4.5.1 Controle da Contaminação e Preparo dos Reagentes**

A fim de garantir o controle de contaminação por minerais, toda a vidraria e material de polipropileno utilizado para as análises foram desmineralizados antes do uso, por meio da imersão em solução de ácido nítrico a 10%, durante um período

mínimo de 24 horas. Posteriormente, foram enxaguados em água deionizada, no mínimo 10 vezes, secos em estufa e mantidos em depósitos fechado previamente desmineralizados, até o momento da utilização (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1985). Todos os reagentes utilizados foram de grau de pureza analítica (P.A). Todas as soluções aquosas e as diluições foram preparadas com água ultrapura, obtida por meio de um sistema Milli-Q (Millipore®, Estados Unidos).

#### 4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue

O plasma foi separado do sangue total por centrifugação (CIENITEC® 4K15, São Paulo, Brasil) a 1831xg durante 15 minutos a 4 °C. Em seguida, o plasma foi extraído com pipeta automática e acondicionado em microtubos de polipropileno, sendo posteriormente conservados a -20 °C.

Para separação dos eritrócitos e subsequente determinação do magnésio, foram utilizados os métodos propostos por Whitehouse et al. (1982). A massa eritrocitária foi lavada 3 vezes com 5 mL de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), sendo cuidadosamente homogeneizada por inversão e, posteriormente, centrifugada (SIGMA® 4K15) a 2493xg por 10 minutos. Este procedimento foi repetido três vezes para remover contaminantes dos eritrócitos (plaquetas e leucócitos). Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada e descartada, e a massa eritrocitária extraída cuidadosamente com o auxílio de uma pipeta automática, quando foi transferida para tubos de polipropileno desmineralizados, que foram mantidos à temperatura de -20°C para posterior análise (WHITEHOUSE et al. 1982).

Em relação à separação das amostras de urina, após o recebimento do recipiente disponibilizado para a coleta, foi realizado o cálculo do volume urinário, obtido considerando-se a densidade (1,015 g/mL) e a massa da urina (diferença entre o peso do frasco antes e após a coleta da urina de 24 horas, aferido em balança semianalítica), conforme fórmula abaixo:

$$Densidade \left( \frac{g}{mL} \right) = \frac{Massa (g)}{Volume (mL)}$$

Após esse procedimento, foram retirados 20 mL de urina, os quais foram distribuídos em microtubos de polipropileno, e conservados em *freezer* a -20°C para análise posterior de magnésio.

#### 4.5.3 Determinação do Magnésio no Plasma, Eritrócito e Urina

As análises de magnésio plasmático, eritrocitário e urinário foram realizadas no Laboratório de Espectrometria de Emissão Atômica - Embrapa (Centro Nacional de Pesquisa de Milho e Sorgo), localizado em Sete Lagoas – Minas Gerais. A análise elementar do mineral foi realizada em um espectrômetro de plasma indutivamente acoplado - Espectrometria de Emissão Óptica com uma configuração de vista axial e um nebulizador V-Groove (720 ICP/OES, Varian Inc., Califórnia, Estados Unidos). Os limites de detecção foram medidos a partir da equação  $3 \times$  desvio padrão de 10 medições do branco, dividido pela declividade da curva de calibração. Soluções estoque monoelementais de magnésio 1000 mg.L<sup>-1</sup> (Titrisol e Certipur - Merck, Germany) foram utilizados na preparação de soluções de referência para a curva de calibração e otimização das condições analíticas. Todas as soluções aquosas e as diluições foram preparadas com água ultrapura (18 MΩ.cm<sup>-1</sup>), obtida por meio de um sistema Milli-Q (Millipore, Bedford, MA).

As amostras de plasma foram diluídas em 1:50, v/v da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,05% (v/v) HNO<sub>3</sub>. A massa eritrocitária foi diluída 1:100 v/v da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,2% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,1% (v/v) HNO<sub>3</sub>, para auxiliar na dissolução dos elementos traço nas amostras. Duas linhas de emissão para cada elemento foram testadas antes da seleção o magnésio foi lido em 280,271 nm.

A escolha da linha espectral de análise fora baseada tanto na sua sensibilidade quanto na interferência espectral e as amostras medidas em triplicata. As amostras de material de referência, Seronorm TM Oligoelement Serum L-1 e L-2 (Billingstad, Noruega), foram determinadas para validar as medições analíticas em ICP-OES. Para realização da leitura das amostras, o aparelho foi configurado nas seguintes condições: Potência: 1,4 kW; Fluxo de plasma (gás): 15 L/min; Fluxo de Gás auxiliar: 1,5 L/min; Tipo de Câmara de Spray: Ciclônica; e Fluxo do Nebulizador: 0,7 L/min. As curvas de calibração preparadas nas seguintes concentrações para os analitos testados: 1, 5, 10, 20, 50 e 100 µg/L em soluções diluentes contendo 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA e 0,05% (v/v) HNO<sub>3</sub>.

Os valores de referência adotados foram de 0,75 a 1,05 mmol/L para magnésio plasmático (TOPF; MURRAY, 2003), 1,65 a 2,65 mmol/L para magnésio

eritrocitário (TIETZ, 1995), 0,55 a 0,75 mmol/L para magnésio ionizado (JAHNEN-DECHENT, 2012) e 3,00 a 5,00 mmol/24 h para magnésio urinário (TIETZ, 1995).

#### 4.6 Determinação da Leptina

A determinação da concentração sérica de leptina foi realizada de acordo com o método de radioimunoensaio utilizando *kit* Elisa.

#### 4.7 Análise Estatística

Os dados foram organizados em planilhas do Excel<sup>®</sup>, para realização de análise descritiva das variáveis observadas nos grupos estudados. Posteriormente, os dados foram exportados para o programa SPSS (for Windows<sup>®</sup> versão 22.0) para análise estatística dos resultados. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. Em seguida, para fins de comparação entre os grupos estudados, o teste “t” de *Student* foi utilizado para as variáveis com distribuição normal, e o teste de *Mann Whitney* para aquelas com distribuição não paramétrica. Para o estudo de correlações, considerando a distribuição normal dos dados, foi utilizado o coeficiente de correlação linear de *Pearson*.

Foi realizado teste para comparação das médias das variáveis magnésio plasmático, eritrocitário e urinário, entre os três grupos distribuídos de acordo com o IMC: grupo experimental I (obesas com índice de massa corpórea entre 35 e 39,9 kg/m<sup>2</sup>), grupo experimental II (obesas com índice de massa corpórea  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) e grupo controle (mulheres eutróficas com índice de massa corpórea entre 18,5 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>). Para tanto, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA), considerando a distribuição paramétrica dos dados. Para estudo das associações, teste Qui-quadrado de Independência, teste de *Fisher* e Coeficientes *Phi* e de Cramer foram utilizados.

Para avaliar a influência das variáveis leptina sérica, magnésio plasmático, eritrocitário e urinário, foi realizada análise de regressão linear múltipla. Para todos os testes realizados, a diferença foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de  $p < 0,05$ , adotando-se um intervalo de confiança de 95%.

## ***RESULTADOS E DISCUSSÃO***

---

## 5 RESULTADOS

Nesse estudo foram incluídas 108 mulheres na faixa etária entre 20 e 50 anos, que foram distribuídas em: grupo controle (56 mulheres eutróficas) e grupo caso (52 mulheres obesas).

### 5.1 Parâmetros antropométricos de avaliação do estado nutricional

Os valores médios e desvios padrão da idade e parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional das participantes deste estudo estão apresentados na tabela 1. Observou-se que houve diferença estatística para os parâmetros antropométricos ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 1** - Valores médios e desvios padrão da idade, peso corporal, estatura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura das participantes do grupo controle e obesas. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Controle	Obesas	p
	(n=56) Média ± DP	(n=52) Média ± DP	
Idade (anos)	35,00 ± 8,10	34,32 ± 9,23	0,692
Peso corporal (kg)	55,46 ± 5,10 *	103,36 ± 9,92	<0,001
Estatura (m)	1,58 ± 0,07 *	1,60 ± 0,06	0,044
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,26 ± 1,60 *	40,18 ± 3,53	<0,001
CC (cm)	73,74 ± 4,95 *	111,93 ± 9,14	<0,001

\*Valores significativamente diferentes entre as participantes do grupo controle e mulheres obesas, teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ).

### 5.2 Avaliação do consumo alimentar

Os valores médios e desvios-padrão da ingestão de energia, macronutrientes e magnésio encontrados nas dietas consumidas pelas participantes do estudo estão descritos na Tabela 2. Verificou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Conforme os resultados constantes na tabela 2, pode-se verificar

um número reduzido das participantes do estudo, o que foi atribuído à falta de adesão das mesmas para o preenchimento do registro alimentar.

**Tabela 2** - Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia, macronutrientes e magnésio das participantes do grupo controle e obesas. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Controle	Obesas	p
	(n=48)	(n=27)	
	Média ± DP	Média ± DP	
Energia (Kcal)	1699,42 ± 326,51	1613,72 ± 492,90	0,4531
Carboidrato (%)	50,64 ± 5,84	49,93 ± 8,60	0,709
Proteína (%)	20,07 ± 3,07	20,70 ± 5,15	0,576
Lipídio (%)	29,29 ± 4,57	29,37 ± 4,98	0,939
Magnésio dietético (mg/dia)	180,22 ± 29,72	182,60 ± 41,82	0,777

Teste *t* de *Student* ( $p > 0,05$ ). Valores de referência: 45 a 65% de carboidratos, 10 a 35% de proteína, e 20 a 35% de lipídio; EAR = 255 mg Mg/dia (faixa etária entre 20 e 30 anos) e 265 mg Mg/dia (faixa etária entre 31 e 70 anos) (IOM, 1997; IOM, 2005).

A distribuição percentual das participantes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência de ingestão dietética de magnésio consistiu em 97,9% das controles e 96,3% das obesas apresentaram consumo de magnésio abaixo da EAR.

### 5.3 Parâmetros bioquímicos de avaliação do magnésio

Na tabela 3 encontram-se as concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das participantes obesas e grupo controle. Verificou-se que houve diferença estatística significativa entre os grupos, em relação ao plasma, eritrócito e urina ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 3** - Valores médios e desvios padrão das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das participantes do grupo controle e obesas. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Controle (n=56) Média ± DP	Obesas (n=52) Média ± DP	p
Mg plasmático (mmol/L)	0,91 ± 0,11*	0,61 ± 0,10	<0,001
Mg eritrocitário (mmol/L)	2,30 ± 0,24*	1,56 ± 0,12	<0,001
Mg urinário (mmol/dia) <sup>#</sup>	3,70 ± 1,70	6,24 ± 2,48	<0,001

\*Valores significativamente diferentes entre as pacientes obesas e grupo controle, teste *t* de Student ( $p < 0,05$ ). Mg = magnésio. Valores de referência: Mg plasmático = 0,75 a 1,05 mmol/L (TOPF; MURRAY, 2003), Mg eritrocitário = 1,65 a 2,65 mmol/L e Mg urinário = 3,00 a 5,00 mmol/dia (TIETZ, 1995). <sup>#</sup> Magnésio urinário: grupo caso (n=31) e controle (n=50).

Na Tabela 4 estão apresentados os valores médios e desvios-padrão das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das participantes do estudo por faixa de IMC. Observou-se que houve diferença estatística entre os grupos de mulheres eutróficas e obesas grau II e III, em relação às concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio. Entretanto, quanto aos valores de magnésio urinário, ressalta-se que houve diferença estatística significativa entre obesas grau II e III.

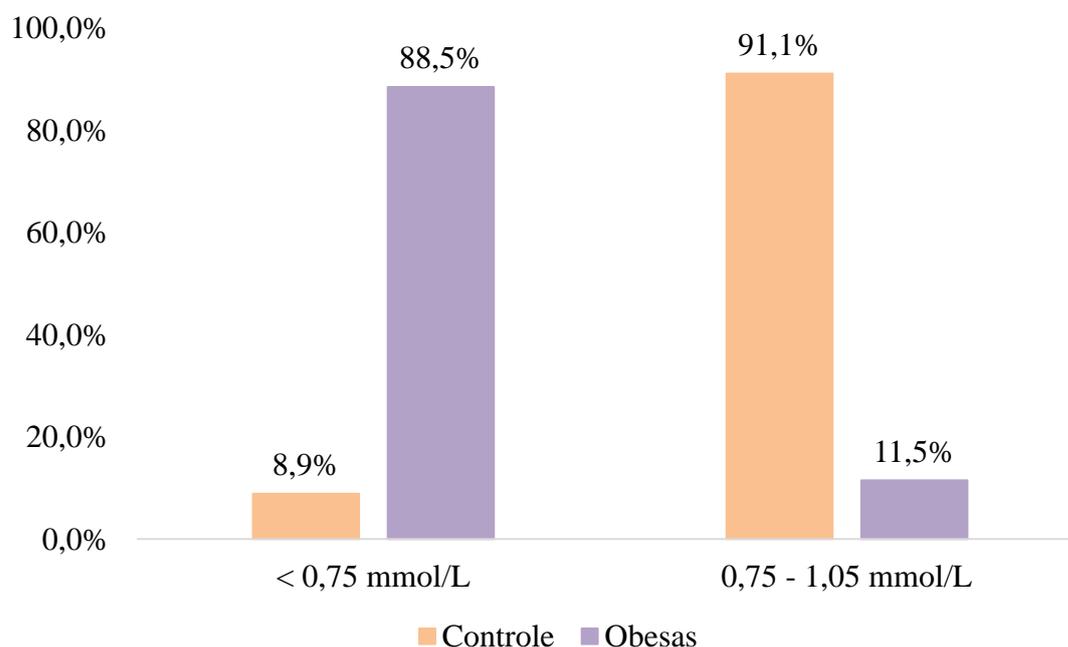
**Tabela 4** - Distribuição das concentrações plasmáticas, eritrocitárias e urinárias de magnésio das participantes por faixa de IMC. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Eutrofia (n=56) Média ± DP	Obesas Grau II (n=29) Média ± DP	Obesas Grau III (n=23) Média ± DP	p
Mg plasmático (mmol/L)	0,91 ± 0,11 <sup>a</sup>	0,61 ± 0,10 <sup>b</sup>	0,61 ± 0,11 <sup>b</sup>	<0,001
Mg eritrocitário (mmol/L) <sup>*</sup>	2,30 ± 0,24 <sup>a</sup>	1,55 ± 0,12 <sup>b</sup>	1,58 ± 0,14 <sup>b</sup>	<0,001
Mg urinário (mmol/dia)	3,70 ± 1,70 <sup>a</sup>	7,00 ± 2,00 <sup>b</sup>	5,20 ± 2,77 <sup>c</sup>	<0,001

Teste *post-hoc* de Bonferroni e teste de Tukey. Teste de *Kruskal-Wallis*. Valores na mesma linha com diferença estatística significativa (letras diferentes) e sem diferença estatística significativa (letras iguais). <sup>#</sup>Magnésio urinário: grupos obesas grau II (n=18), obesas grau III (n=13) e controle (n=50).

A Figura 5 retrata a distribuição percentual das participantes obesas e grupo controle, segundo os valores de referência de magnésio plasmático. Verificou-se associação entre a presença de obesidade e as concentrações reduzidas do mineral no plasma ( $p < 0,001$ ).

**Figura 5** – Distribuição percentual das participantes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência de magnésio plasmático. Teresina- PI, Brasil, 2019.

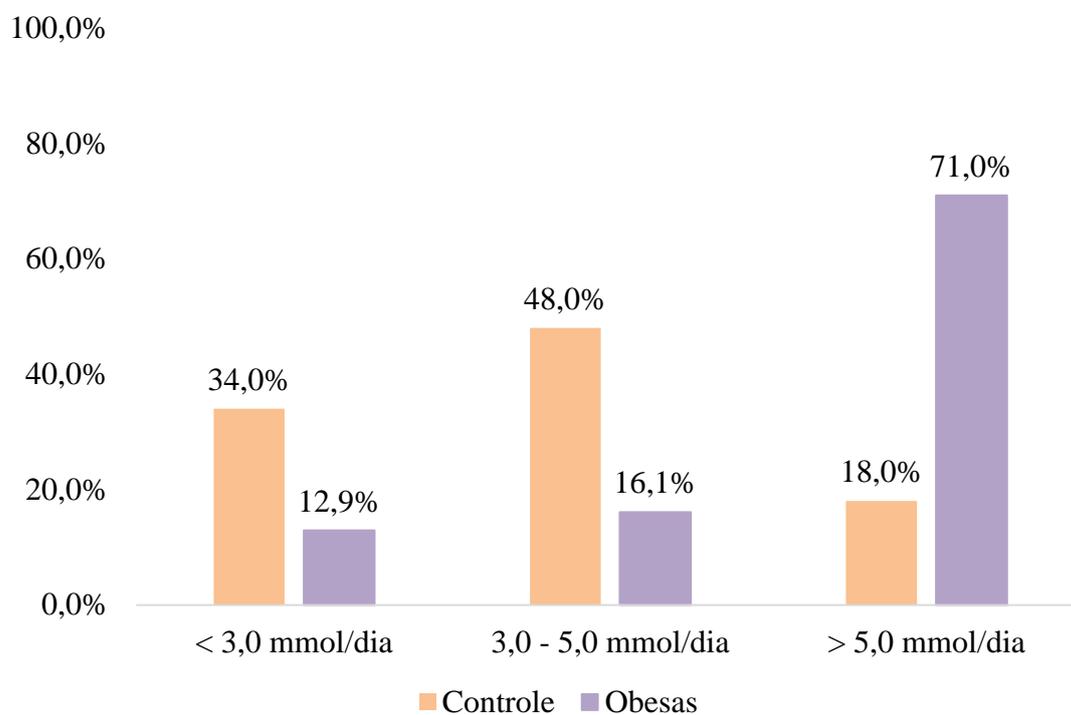


Teste Qui-quadrado ( $p < 0,001$ ). Coeficiente *Phi* (79,6%).

A distribuição percentual das participantes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência, mostra que 98,2% das participantes controles e 34,6% das obesas tinham concentrações adequadas de magnésio eritrócitário e 64,5% das obesas abaixo do adequado.

A Figura 6 retrata a distribuição percentual das participantes obesas e grupo controle, segundo os valores de referência de magnésio urinário. Verificou-se associação entre a presença de obesidade e as concentrações elevadas do mineral na urina ( $p < 0,001$ ).

**Figura 6** – Distribuição percentual das participantes do grupo controle e obesas, segundo os valores de referência de magnésio urinário. Teresina-PI, Brasil, 2019.

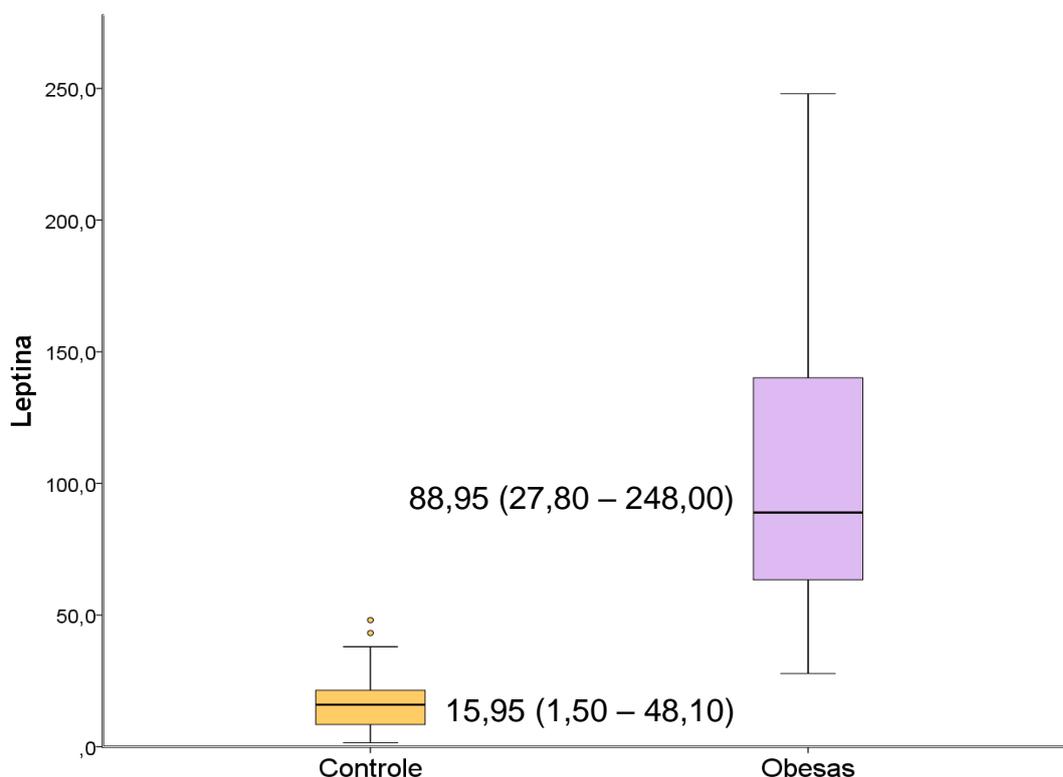


Teste Qui-quadrado ( $p < 0,001$ ). Coeficiente *Cramer's V* (53,0%).

#### 5.4 Avaliação da Leptina

Na Figura 7 encontram-se as concentrações séricas de leptina das participantes obesas e grupo controle. Verificou-se que houve diferença estatística significativa entre os grupos ( $p < 0,001$ ).

**Figura 7** – Valores mediano, mínimo e máximo das concentrações séricas de leptina das pacientes do grupo controle e obesas. Teresina-PI, Brasil, 2019.



Teste *Mann-Whitney* ( $p < 0,001$ ).

### 5.5 Correlação entre Leptina e Parâmetros Antropométricos

A Tabela 5 mostra os resultados da análise de correlação entre leptina e parâmetros antropométricos das participantes do estudo. Verificou-se que houve correlação significativa positiva entre esses parâmetros ( $p < 0,001$ ).

**Tabela 5** – Análise de correlação linear simples entre leptina e os parâmetros antropométricos das participantes. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	IMC		CC	
	r	p	r	p
Leptina	0,818	0,001	0,811	0,001

Correlação de *Pearson* ou *Spearman*.

## 5.6 Correlação entre Parâmetros Relativos ao Magnésio e Leptina

A Tabela 6 mostra os resultados da análise de correlação entre os parâmetros do magnésio e leptina das participantes obesas e grupo controle. Verificou-se que não houve correlação significativa entre esses parâmetros ( $p > 0,05$ ).

**Tabela 6** – Análise de correlação linear simples entre os parâmetros do magnésio e leptina nas participantes do grupo controle e obesas. Teresina-PI, Brasil, 2019.

Parâmetros	Leptina			
	Controle		Obesas	
	r	p	r	p
Mg dietético	0,029	0,846	0,085	0,674
Mg plasmático	0,074	0,589	-0,131	0,354
Mg eritrocitário	-0,024	0,863	0,024	0,857
Mg urinário	0,023	0,872	0,177	0,340

Correlação de *Pearson* ou *Spearman*.

## 6 DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliada a relação entre biomarcadores utilizados na avaliação do estado nutricional relativo ao magnésio e as concentrações séricas de leptina em mulheres obesas. Sobre os dados obtidos em relação ao consumo alimentar, observou-se que a ingestão de energia e de macronutrientes não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos. Os resultados também mostram que o consumo habitual dos macronutrientes ingeridos por ambos os grupos estava de acordo com os valores recomendados pelas DRIs (IOM, 1997).

No entanto, o fato das mulheres obesas apresentarem aporte energético compatível com as recomendações, mostra que existe uma incompatibilidade entre o consumo alimentar e a condição nutricional atual dessas pacientes. Provavelmente, isso possa ser justificado pela frequente subestimação da quantidade e qualidade de alimentos ingeridos entre indivíduos obesos, a exemplo daqueles que são industrializados, gordurosos e ultraprocessados. Entretanto, ressalta-se que o registro alimentar, ferramenta utilizada nesse estudo, ainda consiste no método mais válido para mensurar a ingestão alimentar e identificar o consumo habitual de alimentos (ESTRELA et al., 2017).

Em relação à quantidade de magnésio encontrada nas dietas ingeridas pelas participantes do estudo, pôde-se verificar valores inferiores às recomendações para esse mineral, o que pode ser explicado pelo hábito alimentar dessas mulheres, o qual é caracterizado pelo baixo consumo de alimentos fonte de magnésio como frutas, verduras e legumes verde-escuros, bem como de cereais integrais, peixes, oleaginosas e leite e derivados. Estes resultados estão de acordo com aqueles encontrados por Lourenço et al. (2009), Cabral et al. (2013) e Oliveira et al. (2015).

Na perspectiva de identificar melhor o consumo de magnésio pelas participantes desta pesquisa, foi conduzida uma distribuição dessas mulheres segundo os valores recomendados. Assim, o presente estudo mostrou uma prevalência de inadequação do consumo alimentar de magnésio de 97% no grupo caso e 96% do grupo controle. Esses resultados são semelhantes aqueles encontrados nos estudos realizados por Cruz et al. (2014), Zaakouk, Hassan e Tolba (2016) e Jastrzębska-Mierzyńska et al. (2012) que também verificaram ingestão reduzida de magnésio em obesos.

Nessa discussão, deve-se chamar atenção para o fato de que o consumo reduzido desse mineral pelas mulheres obesas constitui um aspecto negativo da dieta, pois o mesmo contribui para a deficiência do nutriente no organismo e ainda para a manifestação de desordens metabólicas relevantes, a exemplo do estresse oxidativo, resistência à insulina e da inflamação crônica de baixo grau (BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015; KASPER et al., 2017; ROMERO, 2018).

Com relação aos resultados da análise de magnésio no plasma, as mulheres obesas apresentaram concentrações reduzidas, com diferença estatística significativa entre os grupos. Existem algumas possíveis justificativas para fundamentar os valores baixos desse mineral encontrados no plasma dessas pacientes, dentre elas, destaca-se a quantidade reduzida do nutriente que foi encontrada nas dietas consumidas.

Outra justificativa, diz respeito à ocorrência de possíveis alterações em mecanismos envolvidos no controle da regulação do magnésio no plasma, o qual envolve um equilíbrio no processo de absorção intestinal, armazenamento nos ossos, músculos e tecidos moles, bem como na excreção renal. Nesse sentido, ressalta-se que em organismos obesos, é frequente a presença de distúrbios que podem comprometer tal homeostase, a exemplo das mutações nos canais TRPM6 e TRPM7, responsáveis pelo transporte desse mineral entre os tecidos (MAYAN; FARFEL; KARLISH, 2018).

As concentrações de magnésio nos eritrócitos também se apresentaram reduzidas no grupo caso, com diferença estatística significativa entre os grupos e ainda inferiores aos valores de referência propostos por Tietz (1995). Este biomarcador, por possuir meia-vida longa, em torno de 120 dias, sugere a existência de uma depleção crônica do nutriente nas mulheres obesas participantes desse estudo. Assim, em situações de concentrações reduzidas de magnésio em outros compartimentos a longo prazo, a exemplo do plasma, torna-se ainda mais difícil manter as concentrações eritrocitárias adequadas (ESTEBAN et al., 2018).

Nessa discussão, é importante destacar algumas repercussões fisiológicas decorrentes da redução do magnésio nos eritrócitos. Recentemente foi evidenciado no estudo conduzido por Garnier et al. (2018) que a queda do magnésio nos eritrócitos reduz a atividade da enzima ATPase, o que, por sua vez, altera canais dependente de ATP-potássio localizados no ramo ascendente e ducto coletor cortical, induzindo a perda de potássio urinário, o que, conseqüentemente, contribui

para o desequilíbrio na homeostase de outros íons. Assim, ressalta-se que o potássio em concentrações adequadas no plasma estimula a produção de aldosterona pelas glândulas suprarrenais, e essa, por sua vez, controla a reabsorção de sódio no túbulo contorcido distal (MACKENZIE, VAN KRALINGEN, DAVIES 2019).

Ainda nesse sentido, a hipomagnesemia pode favorecer a manifestação da resistência à leptina, pois o magnésio atua como cofator do complexo Mg-ATPase, necessário para ativação da JAK2/STAT3, via envolvida na ação desse hormônio. Assim, a deficiência desse nutriente encontrada nas mulheres obesas avaliadas pode comprometer a ação da leptina e, conseqüentemente, contribuir para o acúmulo de adiposidade e desordens metabólicas nesse grupo populacional (BROOKS et al., 2014).

Em relação ao magnésio urinário, pôde-se observar que as mulheres obesas tiveram excreção elevada quando comparadas ao grupo controle e ainda com valores superiores a recomendação (TIETZ, 1995). Este resultado reforça a existência de alterações na homeostase de magnésio em obesos, pois mesmo com valores reduzidos do nutriente no plasma e eritrócitos, as pacientes avaliadas se comportam de forma ineficiente para realizar a retenção renal desse elemento e, assim, manter as concentrações sanguíneas adequadas.

Alguns possíveis mecanismos têm sido identificados para o entendimento acerca da presença da hipermagnesúria na obesidade. Portanto, nessa discussão, destaca-se que já foi identificada a presença de mutações genéticas nas proteínas claudina-16 e claudina-19, moléculas importantes para a reabsorção paracelular de magnésio em obesos. Outro mecanismo, diz respeito à mutação do TRPM6 nos túbulos contorcidos distais, canal responsável pela reabsorção transcelular de  $Mg^{2+}$ . Assim, tais distúrbios são relevantes para a indução de um quadro de hipermagnesúria e conseqüentemente hipomagnesemia na obesidade (TAKAYANAGI et al., 2015).

Ainda na perspectiva de entender a excreção elevada de magnésio na urina, é relevante chamar atenção para existência de uma competição entre o cálcio e magnésio pelo mesmo local de reabsorção no ramo ascendente da alça de Henle. Assim, na presença de hipercalcemia ocorre aumento na excreção de magnésio na urina (AGUS et al., 2016; SEYBERTH; SCHLINGMANN, 2011).

Vale ressaltar que no grupo controle, as concentrações de magnésio plasmático e eritrocitário estavam dentro dos valores de referência, embora consumindo teor reduzido desse nutriente, o que demonstra a capacidade dessas mulheres de controlar a excreção renal e conseqüentemente manter a homeostase de magnésio, diferentemente do que foi observado nas obesas.

Sobre as análises da leptina, as concentrações séricas desse hormônio nas participantes obesas estavam superiores aquelas encontradas no grupo controle, com diferença estatística significativa. Nesse aspecto, ressalta-se que devido o acúmulo de tecido adiposo, obviamente as mulheres obesas secretaram quantidades mais elevadas da leptina (AYINA et al., 2016; LÓPEZ-JARAMILLO et al., 2014; MARTINS; FALEIRO; FONSECA, 2012).

A análise de correlação entre as concentrações séricas de leptina e os parâmetros antropométricos revelou resultados de correlação positiva significativa ( $r \geq 0,811$ ;  $p < 0,001$ ) nas participantes do estudo. Este resultado sugere que o acúmulo de tecido adiposo, bem como a sua distribuição estão fortemente relacionados com a hiperleptinemia.

A análise de correlação entre as concentrações séricas de leptina e o magnésio urinário, não revelou resultado estatisticamente significativo. Sobre esse dado, entende-se que embora as mulheres obesas tenham apresentado excreção elevada de magnésio, essa não foi decorrente da influência da leptina. No entanto, nesse estudo, o tamanho reduzido da amostra com dados de magnésio urinário pode ter contribuído para inviabilizar a obtenção de resultados mais consistentes na análise estatística.

Considerando a complexidade dos mecanismos envolvidos em alterações evidenciadas no comportamento metabólico de minerais em pacientes obesos, bem como a participação de diversos hormônios, a exemplo da leptina nesses distúrbios, torna-se evidente a necessidade de se avançar na identificação de biomarcadores mais sensíveis na avaliação do magnésio e ainda buscar esclarecer a real participação da leptina, com ênfase nos possíveis mecanismos envolvidos.

## **CONCLUSÃO**

---

## 7 CONCLUSÃO

- O estudo aponta a existência de inadequação no estado nutricional relativo ao magnésio nas mulheres obesas, sendo essa caracterizada pelas concentrações reduzidas no plasma e nos eritrócitos e elevadas na urina;
- As mulheres obesas avaliadas nesse estudo apresentam concentrações séricas elevadas de leptina;
- O estudo não evidencia a provável participação da leptina sobre o metabolismo do magnésio nas mulheres obesas avaliadas nesse estudo.

## ***REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUS, Z. S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 25, n. 4, p. 301-307, 2016.
- AMITANI, M.; ASAKAWA, A. AMITANI, H. INUI, A. The role of leptina in the control of insulin-glucose axis. **Frontiers in Neuroscience**, v.7, n.51, p.12, 2013.
- AMORIM, A.G.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da relação entre exercício físico, estresse oxidativo e magnésio. **Revista de Nutrição**, v. 21. n. 5, p. 563-575, 2008.
- ANÇÃO, M. S.; CUPPARI, L.; DRAINE, A. S.; SINGULEM, D. **Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5**. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, Unifesp/EPM, 2002. 1 CD-ROM.
- ARAGONES, G.; ARDID-RUIZ, A.; IBARS, M.; SUARÉZ, M.; BLADÉ, C. Modulation of leptina resistance by food compounds. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.60, n.8, p.1789-1803, 2016.
- ATABEK, M. E.; KURTOGLU, S.; PIRGON, O. Possible effect of leptina on renal magnesium excretion in adolescent patients with type 1 diabetes. **Pediatrics International**, v.48, n.4, p.393-397, 2006.
- AYINA, C. N. A.; NOUBIAP, J. J. N.; NGOA, L. S. E.; BOUDOU, P.; GAUTIER, F.; MENGNO, M. K., MBANYA, J. C.; SOBNGWI, E. Association of serum leptin and adiponectin with anthropomorphic indices of obesity, blood lipids and insulin resistance in a Sub-Saharan African population. **Lipids in Health and Disease**, v. 15, n. 96, p. 96-107, 2016.
- BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, G. J. J.; BINDELS, R. J. M. Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiological Reviews**, v. 95, p. 1-46, 2015.
- BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L. Magnesium and Aging. **Current Pharmaceutical Design**, v.16, n.7, p.832-839, 2010.
- BERGER, S.; POLOTSKY, V. Leptin and Leptin Resistance in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea: A Possible Link to Oxidative Stress and Cardiovascular Complications. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1-8, 2018.
- BERGLUND, E.D.; VIANNA, C. R.; DONATO, J. J. R.; KIM, M. H.; CHUANG, J. C.; LEE, C. E. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. **The Journal of Clinical Investigation**, v.122, n.3, p.1000–1009, 2012.
- BLAINE, J.; CHONCHOL, M.; LEVI, M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 7, p. 1257–1272, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução nº466 de 12 de dezembro de 2012. Conselho Nacional de Pesquisa com Seres Humanos. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 13 jun. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: Orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

BROOKS, A. J.; DAÍ, W.; O'MARA, M. L.; ABANKWA, D.; CHHABRA, Y.; PELEKANOS, R. A.; GARDON, O.; TUNNY, K. A.; BLUCHER, K. M.; MORTON, C. J.; PARKER, M. W.; SIERECKI, E.; GAMBIN, Y.; GOMEZ, G. A.; ALEXANDROV, K.; WILSON, I. A.; DOXASTAKIS, M.; MARK, A.E; WATERS, M. J. Mechanism of activation of protein kinase JAK2 by the growth hormone receptor. **Science**, v. 344, n.6185, 2014.

CABRAL, M. J.; VIEIRA, K. A.; SAWAYA, A. L.; FLORENCIA, T. M. M. T. Perfil socioeconômico, nutricional e de ingestão alimentar de beneficiários do Programa Bolsa Família. **Estudos avançados**. v. 27, n. 78, 2013.

CHAN, K. H. K.; CHACKO, S. A.; SONG, Y.; EATON, C. B.; WU, W. C.; LIU, S. Genetic variations in magnesium-related ion channels may affect diabetes risk among African American and Hispanic American women. **Journal of Nutrition**, v.145, n.3, p.418-24, 2015.

CATTEAU, A.; CAILLON, H.; BARRIERE, P.; DENIS, M. G.; MASSON, D.; FRÉOUR, T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. **Human Reproduction Updates**, v.22, n.3, p.320-341, 2016.

CINTRA, D. E.; ROPPELLE, E. R.; PAULI, J. R. **Obesidade e Diabetes-Fisiopatologia e sinalização celular**. SARVIER, Ed 1ª, p.424, 2011.

COMINETTI, C.; ROGERO, M. M.; HORST, M. A. **Genômica nutricional: dos fundamentos à nutrição molecular**. 1º ed. Barueri: Manole, 2017.

COZZOLINO, S.M.F. **Biodisponibilidade de nutrientes**. 5ª ed. São Paulo: Manole, 2016. 1334 p.

CRUZ, K.J.; OLIVEIRA, A.R.; PINTO, D.P.; MORAIS, J.B.S.; LIMA, F.S.; COLLI, C.; TORRES-LEAL, F.L.; MARREIRO, D.N. Influence of magnesium on insulin resistance in obese women. **Biological Trace Element Research**, v.160, n.3, p.305-10, 2014.

DEEPTI, R.; NALINI, G. Magnesium plays a salient role in the cells. **Journal of Biomedical Science**, v. 4, n. 4, p. 341-45, 2014.

DEVAUX, S.; ADRIAN, M.; LAURANT, P.; BERTHELOT, A.; QUIGNARD-BOULANGÉ, A. Dietary magnesium intake alters age-related changes in rat adipose tissue cellularity. **Magnesium Research**, v.29, n.4, p.175-183, 2016.

DHAR-MASCARENO, M.; RAMIREZ, S. N.; ROZENBERG, I.; ROUILLE, Y.; KRAL, J. G.; MASCARENO, E. J. Hexim1, a novel regulator of leptina funtion, modulates obesity and glucose disposal. **Molecular Endocrinology**, v.30, n.3, p.314-324, 2016.

DUBIELLA, U.; SEYBOLD, H.; DURIAN, G.; KOMANDER, E.; LASSIG, R.; WITTE, C. P.; SCHULZE, W. X.; ROMEIS, T. Calcium-dependent protein kinase/NADPH oxidase activation circuit is required for rapid defense signal propagation. **Proceedings of the National Academic of Sciences**, v.110, n.21, p. 8744-8749, 2013.

ELIN, R. J. Assessment of magnesium status. **Clinical Chemiastry**, v. 33, n. 11, p. 1965-1970, 1987.

ELRAHMAN, T. N. A.; YOUSRY, M. A. The Impact of Single Low Dose IV Magnesium Sulphate Adjuvant to Ultrasound Guided Transverses Abdominis Plain Block for Control of Postcesarean Pain. **Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.7, p. 269-280, 2017.

ESTEBAN, N. R.; FERRE, M. G.; ALONSO, P. H.; SALVADÓ, J. S.; Dietary Magnesium and Cardiovascular Disease: A Review with Emphasis in Epidemiological, **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 168, 2018.

ESTRELA, K. C. A.; ALVES, A. C. C.; GOMES, T. T. ISOSAKI, M. Adesão às orientações nutricionais. **Demetra**, v. 12, n. 1, p. 249-274, 2017.

FLIER, J. S.; MARATOS-FLIER, E. Leptin's Physiologic Role: Does the Emperor of Energy Balance Have No Clothes? **Cell Metabolic**, v.26, n.1, p.24-26, 2017.

FONTENELLE, L. C.; FEITOSA, M. M; MORAIS, J. B. S.; SEVERO, J. S.; FREITAS, T. E. C.; BESERRA, J. B.; SIMEONE, G. H; MARREIRO D. N. The role of selenium in insulin resistance. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 54, n. 1, p. 1-11, 2018.

GARNIER, A.S.; DUVEAU, A.; PLANCHAIS, M.; SUBRA, J. F.; SAYEGH, J.; AUGUSTO, J. F. Serum Magnesium after Kidney Transplantation: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 10, n. 6, p. 729, 2018.

GERMAN, J.P.; WISSE, B.E.; THALER, J.P.; OH-I, S.; SARRUF, D.A.; OGIMOTO, K. Leptin deficiency causes insulin resistance induced by uncontrolled diabetes. **Diabetes**, v.59, n.1, p.1626–34, 2010.

GIBSON, R. S. **Principles of nutrition assessment**. Oxford University Press, 2004.

GUERRERO-ROMERO, F.; RASCÓN-PACHECO, R. A.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; DE LA PEÑA, J. E.; WACHER, N. Hypomagnesaemia and risk for metabolic glucose disorders: a 10-year follow-up study. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 38, n. 6, p. 389-396, 2008.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Magnesium improves the beta-cell function to compensate variation of insulin sensitivity: double-blind, randomized clinical Trial. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 41, n. 4, p. 405-410, 2011.

HAUBROCK, J.; NÖTHLINGS, U.; VOLATIER, J. L.; DEKKERS, A.; OCKÉ, M.; HARTTIG, U.; ILLNER, A. K.; KNÜPPEL, S.; ANDERSEN, L. F.; BOEING, H.; EFCOVAL, C. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. **The Journal of Nutrition**, v. 141, n. 5, p. 914-920, 2011.

HE, L. Y.; ZHANG, X. M.; LIU, B.; TIAN, Y.; MA, W. H. Effect of magnesium ion on human osteoblast activity. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, v.49, n.7, p.5257, 2016.

HILL, J. W.; ELIAS, C. F.; FUKUDA, M.; WILLIAMS, K. W.; BERGLUND, E. D.; HOLLAND, W. L. Direct insulin and leptin action on pro-opiomelanocortin neurons is required for normal glucose homeostasis and fertility. **Cell Metabolism**, v.11, n.4, p.286–297, 2010.

HOPKINS, M.; BLUNDELL, J. E. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. **Clinical Science**, v.130, n.18, p.1615-1628, 2016.

HRUBY, A.; NGWA, J. S.; RENSTROM, F.; WOJCZNSKI, M. K.; GANNA, A.; HALLMANS, G.; HOUSTON, D. K.; JACQUES, P. F. KANONI, S.; LEHTIMAKI, R. N. et al. Higher magnesium intake is associated with lower fasting glucose and insulin, with no evidence of interaction with select genetic loci, in a meta-analysis of 15 CHARGE Consortium Studies. **The Journal of Nutrition**, v. 143, n. 3, p. 345-353, 2013.

HUSSAIN, S.S.; BLOOM, S.R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 5, p. 625-633, 2013.

HWANG, M.; GO, Y.; PARK, J.H.; SHIN, S. K.; SONG, S. E.; OH, B. C.; IM, S. S.; HWANG, I.; JEON, Y. H.; LEE, I. K.; SEINO, S.; SONG, D. K. Epac2a-null mice exhibit obesity-prone nature more susceptible to leptin resistance. **International Journal of Obesity**, v. 41, n.2, p.279-288, 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE. FOOD AND NUTRITION BOARD. **Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride**. Washington, DC: National Academy Press: 1997.

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

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. **Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz**. 3. ed. São Paulo: IMESP, 523 p., 1985.

JAHNEN-DECHENT, W.; KETTELER, M. Magnesium basics. **Clinical Kidney Journal**, v. 5, n. 1, p.3-14, 2012.

JASTRZĘBSKA-MIERZYŃSKA, M.; OSTROWSKA, L.; HADY, H. R.; DADAN, J. Assessment of dietary habits, nutritional status and blood biochemical parameters in patients prepared for bariatric surgery: a preliminary study. **Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques**, v. 7, n. 3, p. 156-165, 2012.

JOOSTEN, M. M.; GANSEVOORT, R. T.; MUKAMAL, K. J.; VAN DER HARST, P.; GELEIJNSE, J. M.; FESKENS, E. J.; NAVIS, G.; BAKKER, S.J. Urinary and plasma magnesium and risk of ischemic heart disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 97, n. 6, p.1299-1306, 2013.

JORGENSEN, N.B.; DIRKSEN, C.; BOJSEN-MOLLER, K.N.; JACOBSEN, S.H.; WORM, D.; HANSEN, D.L.; KRISTIANSEN, V.B.; NAVER, L.; MADSBAD, S.; HOLST, J.J. Exaggerated glucagon-like peptide 1 response is important for improved  $\beta$ -cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 62, n. 9, p. 3044-3052, 2013.

KASPER, P.; VOHLEN, C.; DINGER, K.; MOHR, J.; HUCKLENBRUCH- ROTHER, E.; JANOSCHEK, R.; KOTH, J.; MATTHES, J.; APPEL, S.; DOTSCHE, J. Renal Metabolic Programming is Linked to the Dynamic Regulation of a Leptin-Klf15 Axis and Akt/AMPK $\alpha$  Signaling in Male Offspring of Obese Dams. **Endocrinology**, v.10, n.10, p.1-30, 2017.

KIM, D. J.; XUN, P.; LIU, K.; LORIA, C.; YOKOTA, K.; JACOBS, D. R. J.; HE, K. Magnesium Intake in Relation to Systemic Inflammation, Insulin Resistance, and the Incidence of Diabetes. **Diabetes Care**, v.33, n.12, p.26014-2610, 2010.

KNIGHT, Z.A.; HANNAN, K.S.; GREENBERG, M.L.; FRIEDMAN, J.M. Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. **PLoS One**, v.5, n.6, p. 1- 8, 2010.

KNOBELSPIES, H.; ZEIDLER, J.; HEKERMAN, P.; LEMPER-BAMBERG, S.; BECKER, W. Mechanism of attenuation of leptina signaling under chronic ligand stimulation. **BMC Biochemistry**, v.11, n. 2, p. 1-12, 2010.

KUEHNEN P., LAUBNER K., RAILE K., SCHOFEL C., JAKOB F., PILZ I. Protein phosphatase 1 (PP-1)-dependent inhibition of insulin secretion by leptin in INS-1 pancreatic beta-cells and human pancreatic islets. **Endocrinology**, v.152, p.1800–1808, 2012.

KUPAD, A. V.; AEBERLI, I. Low serum magnesium and obesity - Causal role or diet biomarker? **Indian Pediatric**, v.49, n.2, p.100-101, 2012.

LAUREANO, G. H. C.; TORMAN, V. B.; CRISPIM, S. P.; DEKKERS, A. L.; CAMEY, S. A.; Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE methods for estimating usual intake: a simulation study of nutrients consumed daily. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 166, 2016.

LEÃO, A.L.M.; SANTOS, L.C. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.15, n.1, p. 85-95, 2012.

LECUBE, A.; BAENA-FUSTEGUERAS, J. A.; FORT, J. M.; PELEGRÍ, D.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. **PLoS One**, v.7, n.1, p.30599, 2012.

LÓPEZ-JARAMILLO, P.; GÓMEZ-ARBELÁEZ, D.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; LÓPEZ-LÓPEZ, C.; MARTÍNEZ-ORTEGA, J.; GÓMEZ-RODRÍGUEZ, A.; TRIANA-CUBILLOS, S. The role of leptin/adiponectin ratio in metabolic syndrome and diabetes. **Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation**. v.18, n.1, p.37-45, 2014.

LOURENÇO, B.H.; VIEIRA, L.P.; MACEDO, A.; NAKASATO, M.; MARUCCI, M.F.N.; BOCCHI, E.A. Estado nutricional e adequação da ingestão de energia e nutrientes em pacientes com insuficiência cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 5, 2009.

MA, J.; ZHAO, N. ZHU, D. Biphasic responses of human vascular smooth muscle cells to magnesium ion. **Journal Biomedical Materials Research Part A**, v.104, n.2, p.347-356, 2016.

MACÊDO, E. M. C.; AMORIM, M. A. F.; SILVA, A. C. S.; CASTRO, C. M. M. B. Efeitos da deficiência de cobre, zinco e magnésio sobre o sistema imune de crianças com desnutrição grave. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 329-336, 2010.

MACKENZIE, S. M.; VAN KRALINGEN, C. J.; DAVIES, E. Regulation of Aldosterone Secretion. **Vitamins and Hormones**, v.109, p. 241-263, 2019.

MALTA, D. C.; ANDRADE, S. C.; CLARO, R. M.; BERNAL, R. T.; MONTEIRO, C. A. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, Suppl 1, p. 267–276, 2014.

MARROQUI, L.; GONZALEZ, A.; NECO, P.; CABALLERO-GARRIDO, E.; VIEIRA, E.; RIPOLL, C. Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways. **Journal of Molecular Endocrinology**, v.49, p.9–17, 2012.

MARTINS, M. C.; FALEIRO, L. L.; FONSECA, A. Relationship between leptin and body mass and metabolic syndrome in an adult population. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 31, n. 11, p. 711- 719, 2012.

MAYAN, H.; FARFEL, Z.; KARLISH, S. J. D. Renal Mg handling, FXRD2 and the central role of the Na,K-ATPase. **Physiological Reports**, v. 6, n. 17, 2018.

MENDONÇA, L. S.; MOREIRA, J. A. R. The influence of hormones leptina and insulin in localized fat. **Revista Científica da FHO**, v.3, n.2, p.47-56, 2015.

MONTEIRO, T. H.; VANNUCCHI, H. **Magnésio**. São Paulo: ILSI BRASIL – International Life Sciences Institute do Brasil, 2010.

MORAIS, J. B.; SEVERO, J. S.; SANTOS, L. R.; MELO, S. R. S.; SANTOS, R. O.; OLIVEIRA, A. R. S.; CRUZ, K. J. C.; MARREIRO, D. N. Role of Magnesium in Oxidative Stress in Individuals with Obesity. **Biological Trace Element Research**, v. 176, n.1, p.20-26, 2016.

MORAWIETZ, H.; BORNSTEIN S. R. Leptin, endothelin, NADPH oxidase, and heart failure. **Hypertension**, v. 47, n. 5, p. 20 – 21, 2006.

MORIOKA T.; DISHINGER J. F.; REID K. R.; LIEW C. W.; ZHANG T.; INABA M. Enhanced GLP-1- and sulfonylurea-induced insulin secretion in islets lacking leptin signaling. **Molecular Endocrinology**, v.26, n.6, p.967–976, 2012.

MORTON, G. J.; SCHWARTZ, M. W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. **Physiological Reviews**. v.91, p.389–411, 2011.

MOSLEHI, N.; VAFA, M.; RAHIMI-FOROUSANI, A.; GOLESTAN, B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight women. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 17, n. 7, p. 607-614, 2012.

MOURA, V.; MONTEIRO, R. Papel do Tecido Adiposo na Inflamação e Metabolismo do Doente Obeso. **Revista Sociedade Portuguesa de Ciências da Nutrição e Alimentação**, v.16, n.1, p.15-22, 2010.

**MSM. Multiple Source Method (MSM) for estimating usual dietary intake from short-term measurement data:** user guide. EFCOVAL: Potsdam, 2011. 41p.

NIELSEN, F. H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease. **Nutrit Reviv**, v.68, n.6, p.333-340, 2010.

NIELSEN, F. H.; Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. **Magnesium Research**, v.29, n.4, p.154-160, 2016.

NOLASCO, M. P. B. Diagnóstico Clínico e Laboratorial – Composição Corporal. In: FISBERG, M. **Obesidade na Infância e adolescência**. São Paulo: Fundação BYK, 1995.

OLIVEIRA, A. R. S.; CRUZ, K. J. C.; MORAIS, J. B. S.; SEVERO, J. S.; FREITAS, T. E.; VERAS, A. L.; COLLI, C.; NOGUEIRA, N. N.; TORRES-LEAL, F. L.; MARREIRO, D. N. Magnesium Status and Its Relationship with C-Reactive Protein in Obese Women. **Biological Trace Element Research**, v.168, n.2, p.296-302, 2015.

OLIVEIRA, A. R. S.; CRUZ, K. J. C.; SEVERO, J. S.; MORAIS, J. B. S.; FREITAS, T. E.; ARAÚJO, R. S.; MARREIRO, D. N. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.63, n.2, p.156-163, 2017.

PAGE-WILSON, G.; NGUYEN, K. T.; ATALAYER, D.; MEECE, K.; BAINBRIDGE, H. A.; KORNER, J.; GORDON, R. J.; PANIGRAHI, S. K.; WHITE A.; SMILEY, R.; WARDLAW, S. L Evaluation of CSF and Plasma Biomarkers of Brain Melanocortin

Activity in Response to Caloric Restriction in Humans. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, v.312, n. 1, p.19-26, 2016.

PASCOAL, L. B.; BOMBASSARO, B.; RAMALHO, A. F.; COOPE, A.; MOURA, R. F.; CORREA-DA-SILVA, F.; IGNACIO-SOUZA, L.; RAZOLLI, D.; OLIVEIRA, D.; CATHARINO, R.; VELLOSO, L. A. Resolvin RvD2 reduces hypothalamic inflammation and rescues mice from diet-induced obesity. **Journal of Neuroinflammation**, v. 14, n.5, p. 1-12, 2017.

PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P.; TAIOLI, E. Genetics of leptin and obesity: a HuGE review. **American Journal of Epidemiology**, v.162, n.2, p.101-14, 2005.

PAZ-FILHO, G.; MASTRONARDI, C.; WONG, M. L.; LICINIO, J. Leptin therapy, insulin sensitivity, and glucose homeostasis. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v.16, n.3, p.549-55, 2012.

PICARDIA, P. K.; CARICILLI, A. M.; ABREU, L. L.F.; CARVALHEIRA, J. B. C.; VELLOSO, L. A.; SAAD, M. J. A. Modulation of hypothalamic PTP1B in the TNF- $\alpha$ -induced insulin and leptin resistance. **FEBS Letters**, v. 584, p. 3179-3184, 2010.

PRADO, W. L. LOFRANO, M. C. OYAMA, L. M.; DAMASO, A. R. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. **Rev Bras Med Esp**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

RAWLINGS, J. S.; ROSLER, K. M.; HARRISON, D. A. The JAK/STAT signaling pathway. **Journal of Cell Science**, v.117, n.1, p.1281-1283, 2004.

REISIN, E.; JACK, A.V. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. **Medical Clinics of North America**, v.93, p. 733-51, 2009.

REGINATO, A.; FANTE, T.; PORTOVEDO, M.; COSTA, N. F.; PAYOLLA, T. B.; MIYAMOTTO, J. E.; SIMINO, L. A.; IGNÁCIO-SOUZA, L. M.; TORSONI, M. A.; TORSONI, A. S.; MILANSKI, M. Autophagy proteins are modulated in the liver and hypothalamus of the offspring of mice with diet-induced obesity. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 34, n.1, p. 30-41, 2016.

RIELLA, M. C.; MARTINS, C. **Nutrição e Rim**. 2ª ed, Guanabara Koogan, 2013.

ROCHA, V. S. **Avaliação bioquímica e do consumo alimentar de magnésio em mulheres saudáveis no terceiro trimestre gestacional**. 2009. 97 f. Dissertação (Pós-graduação em Ciência dos Alimentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ROCHA, V.S.; DELLA ROSA, F. B.; RUANO, R.; ZUGAIB, M.; COLLI, C. Association between magnesium status, oxidative stress and inflammation in preeclampsia: A case-control study. **Clinical Nutrition**, p. 1166-1171, 2014.

ROMANI, A. M. P. Cellular magnesium homeostasis. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 512, n. 1, p. 1-23, 2011.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista de Nutrição**, v.19, n.1, p.85-91 2006.

ROMERO, A. B. R.; LIMA, F. S.; COLLI, C. Mg status in inflammation, insulin resistance, and associated conditions. **Nutrire**, v. 42, n. 6, 2017.

SALES, C. H.; PEDROSA, L. F. C. Magnesium and diabetes mellitus: Their relation. **Clinical Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 554-562, 2006.

SALES, C. H.; PEDROSA, L. F. C.; LIMA, J. G.; LEMOS, T. M. A. M.; COLLI, C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. **Clinical Nutrition**, v. 30, n.3, p. 359-364, 2011.

SARTORELLI, D. S.; BARBIERI, P.; PERDONÁ, G. C. S. Fried food intake estimated by the multiple source method is associated with gestational weight gain. **Nutrition Research**, v. 34, n. 8, p. 667-673, 2014.

SEARS, B. **The Anti-Inflammation Zone**. Regan Books. New York, NY. 2005.

SEVERO, J. S.; MORAIS, J. B. S.; FREITAS, T. E. C.; CRUZ, K. J. C.; OLIVEIRA, A. R. S.; POLTRONIERI, F.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e nutricionais do magnésio. **Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria**, v. 35, n. 2, p. 67-74, 2015.

SEYBERTH, H.W.; SCHLINGMANN, K.P. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. **Pediatric Nephrology**. v.26, n.10, p.1789-1802, 2011.

SONG, Y.; LI, T. Y.; VAN DAM, R. M.; MANSON, J. E.; HU, F. B. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 85, n.4, p.1068-1074, 2007.

STOPPA, G. R.; CESQUINI, M.; ROMAN, E. A. R.; PRADA, P. O.; TORSONI, A. S.; ROMANATTO, T.; SAAD, M. J.; VELLOSO, L. A.; TORSONI, M. A. Intracerebroventricular injection of citrate inhibits hypothalamic AMPK and modulates feeding behavior and peripheral insulin signaling. **Journal of Endocrinology**, v. 198, n.1, p. 157-168, 2008.

SU, N. Y.; PENG, T. C.; TSAI, S.; HUAN, C. J. Phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway is involved in mediating the anti-inflammation effects of magnesium sulfate. **Journal of Surgical Research**, v.185, n.2, p.726-732, 2013.

TABUR, S.; OZTUZCU, I.V.; DUZEN, A.; ERAYDIN, S.; EROGLU, M.; OZKAYA, A.T.; DEMIRYÜREK, S. Role of the transient receptor potential (TRP) channel gene expressions and TRP melastatin (TRPM) channel gene polymorphisms in obesity-related metabolic syndrome. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.19, n.8, p. 1388-1397, 2015.

TANG, G. H.; YANG, H. Y.; ZHANG, J. C.; REN, J. J.; SANG, X. T.; LU, X.; ZHONG, S. X.; MAO, Y. L. Magnesium isoglycyrrhizinate inhibits inflammatory response

- through STAT3 pathway to protect remnant liver function. **World Journal of Gastroenterology**, v.21, n.43, p.12370-12380, 2015.
- TIETZ, N.W. **Clinical guide to laboratory test**. 3. ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995.
- THON, M.; HOSOI, T.; CHEA, C.; OZAWA, K. Loss of Stearoyl-CoA Desaturase-1 Activity Induced Leptin Resistance in Neuronal Cells. **Biological and Pharmacology Bulletin**, v.40, n.8, p.1161–1164, 2017.
- TOPF, J. M.; MURRAY, P. T. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 4, n. 2, p. 195-206, 2003.
- TRAYHURN, P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. **Physiological Reviews - American Journal of Physiology**. v. 93, n. 1, p. 1–21, 2013.
- TRAYHURN, P. Origins and early development of the concept that brown adipose tissue thermogenesis is linked to energy balance and obesity. **Biochimie**, v.134, n.1, p.62-70, 2017.
- TSAI, J. P. The association of serum leptin levels with metabolic diseases. **Tzu Chi Medical Journal**, v. 29, n. 4, p. 192-196. 2017.
- VARELA, L.; HORVATH, T. L. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. **EMBO Reports**, v. 13, n. 12, p. 1079-86, 2012.
- VOLPE, S. L. Magnesium in disease prevention and overall health. *Advances in Nutrition*, **Bethesda**, v. 4, n. 3, p. 378S–383S, 2013
- YADAV, A.; KATARIA, M. A.; SAINI, V.; YADAV, A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinical Chimica Acta**, v.417, n.18, p.80-84, 2013.
- YAMADA, S.; OTA, Y.; OBATA, A.; KASUGA, T. Osteoblast-like cell responses to ion products released from magnesium- and silicate-containing calcium carbonates. **Biomedical Materials and Engineering**, v.28, n.1, p.47-56, 2017.
- YANG, Z. M.; HULVER, R. P.; MCMILLAN, L.; CAI, E. E, KERSHAW, L. SHI, H. Regulation of insulin and leptin signaling by muscle suppressor of cytokine signaling (SOCS3). *PloS One*, v.7, n.10, 2012.
- WHITEHOUSE, R. C.; PRASAD, A. S.; RABBANI, P. I.; COSSACK, Z. T. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. **Clinical Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 475-480, 1982.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. **Technical report series**, Geneva, n. 894, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Waist Circumference and Waist–Hip Ratio:** Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 2008.

ZAAKOUK, A. M.; HASSAN, M. A.; TOLBA, O. A. Serum magnesium status among obese children and adolescents. **Egyptian Pediatric Association Gazette**, v.64, n.1, p. 32–37, 2016.

ZHANG, H.; QIN, G.; ZHANG, Y.; LI, S.; LIN, Q. The leptin system and its expression at different nutritional and pregnant stages in lined seahorse (*Hippocampus erectus*). **Biology Open**, v.5, p. 1508-1515, 2016.

ZHONG, W.; FANG, F.; CHENG, X.; LI, C. Influence of magnesium supplementation on insulin receptor affinity in erythrocytes of type 2 diabetes rats. **Journal of Hygiene Research**, v. 42, n. 2, p. 217-220, 2013.

## ***APÊNDICES***

---

**APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO**  
Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina/PI

CEP: 64049-550 - *Fone* (86) 3215 5437.

***E-mail: ppgan@ufpi.edu.br***

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do projeto:** Impacto dos Minerais nos Distúrbios Endócrino-Metabólicos  
**Pesquisador responsável:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro  
**Instituição/Departamento:** UFPI/ Departamento de Nutrição  
**Pesquisadores participantes:** Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, Loanne Rocha dos Santos, Stéfany Rodrigues de Sousa Melo.  
**Telefone para contato (inclusive a cobrar):** (86) 9427-5492 (claro); (86) 99800-6466 (tim)

Você está sendo convidada para participar, como voluntária, em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo será conduzido pelas Mestrandas Loanne Rocha dos Santos, Stéfany Rodrigues de Sousa Melo, sob orientação da Profa. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro. Após ser esclarecida sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será penalizada. Em caso de dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone (086) 3237-2332.

## DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo avaliar o estado nutricional relativo ao magnésio e sua relação com distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas. Para tanto, a voluntária será submetida à suplementação medicamentosa e à coleta de sangue venoso para análise do magnésio, colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, leptina, glicose, insulina, bem como à coleta de urina para determinação de magnésio urinário, além disso, será determinado o consumo alimentar por meio de registros alimentares. Não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Ao participar da pesquisa, a voluntária não sofrerá nenhum prejuízo, no entanto, as perguntas presentes na ficha de cadastro e no registro alimentar, poderá trazer possível constrangimento da participante. Além disso, em vista da coleta do material biológico requerido para realização desta pesquisa, a participante poderá sentir leve desconforto, ocorrência de eventuais hematomas, dor e sangramento e, em casos mais raros, infecção. A fim de minimizar esses riscos, a coleta será realizada por profissional de enfermagem experiente, utilizando materiais estéreis e descartáveis, e a equipe estará preparada para auxiliar a participante diante de qualquer intercorrência.

As participantes do estudo terão como benefícios os resultados dos exames bioquímicos das amostras de sangue e de urina, que serão fornecidos após a realização dos mesmos, e orientação nutricional. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Pró Reitoria de Pesquisa – PROPESQ, CEP: 64.049-550, Teresina, Piauí, Brasil; telefone: (86) 3237-2332.

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo. A menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o pesquisador, a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo. O projeto terá duração de dois anos, com término previsto para o primeiro semestre de 2018.

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

Loanne Rocha dos Santos

---

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

---

Dilina do Nascimento Marreiro

---

## CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Impacto dos Minerais nos Distúrbios Endócrino-Metabólico”, como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com as mestrandas Loanne Rocha dos Santos e Stéfany Rodrigues de Sousa Melo sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais serão os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos.

Teresina

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Assinatura do participante

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Observações complementares** \_\_\_\_\_

## APÊNDICE B – FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA

### IDENTIFICAÇÃO

Nº Formulário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_ Celular 1: \_\_\_\_\_ Celular 2: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Ocupação: \_\_\_\_\_

Renda familiar: \_\_\_\_\_ Número de pessoas em casa: \_\_\_\_\_

### HISTÓRIA CLÍNICA

a) Fumante: Sim ( ) Não ( )

b) Consumo de Bebidas alcoólicas: Sim ( ) Não ( ) Frequência? \_\_\_\_\_

O que bebe? \_\_\_\_\_

Quantidade? 1 copo ( ) 2 copos ( ) 3 copos ( ) 4 copos ( ) 5 copos ( ) mais de 5 copos ( )

c) Uso de medicamentos: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_

d) Uso de Suplementos: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_

e) Presença de doenças: Sim ( ) Não ( ) Qual ?

IRC ( ) DM ( ) Doença Hepática ( ) Câncer ( ) DII ( ) DC ( ) Outras: \_\_\_\_\_

f) Pratica exercício físico? Sim ( ) Não ( ) Tipo de exercício físico: \_\_\_\_\_

Quantas vezes por semana?

<1 ( ) 1 - 2 ( ) 2 - 3 ( ) 3 - 4 ( ) 4 - 5 ( ) 5 - 6 ( ) Todos os dias ( )

Quanto tempo se exercita:

30 min ( ) 45 min ( ) 1 h ( ) 1 h 30 min ( ) 2 h ( ) 2 h 30 min ( ) > 2 h ( )

### PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Peso (kg)	
Estatura (m)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
Circunferência da Cintura (cm)	
Estado Nutricional	
Volume Urinário (mL)	

## APÊNDICE C - REGISTRO ALIMENTAR

### Registro diário de sua alimentação



Número do Formulário: \_\_\_\_\_

- ❖ Nós vamos avaliar sua alimentação. Pedimos que anote neste registro alimentar **tudo** que você **comer e beber** durante todo o dia e à noite. Você deverá anotar todos os alimentos consumidos, sendo 2 dias durante a semana e um dia no final de semana, totalizando 3 dias.
  - ❖ Durante o preenchimento deste registro alimentar, alguns aspectos são importantes:
    1. Preencher logo **após o consumo** do alimento;
    2. Especificar as **marcas** dos alimentos industrializados;
    3. Procurar identificar o **tamanho** das frutas, vegetais, pedaços de carne, ou a **quantidade** que cada alimento é consumido, bem como o tipo de preparação (**frito, cozido, assado**) e caso haja molho, que tipo foi utilizado.
    4. Diferenciar qual o **utensílio** é usado, por exemplo:
      1. Colher – de chá, de sobremesa, de sopa, de servir ou concha
      2. Xícara – de chá ou de café
      3. Copo – grande ou de requeijão (americano)
      4. Prato de sobremesa
- 5. Consumo mensal de óleo e sal da família:** \_\_\_\_\_





## **APÊNDICE D – INSTRUÇÕES ÀS PARTICIPANTES QUANTO À OBTENÇÃO DE URINA DE 24 HORAS**

Para se obter exatidão do resultado é muito importante que a urina seja coletada cuidadosamente. A obtenção da urina será realizada em frasco plástico de 5 litros, previamente desmineralizado, sem conservante e deve ser mantida REFRIGERADA até o horário da entrega.

A urina deverá ser obtida da seguinte forma: pela manhã, ao acordar, a paciente irá esvaziar a bexiga (desprezar a primeira urina, ou seja, não deverá guardá-la no frasco) e marcar rigorosamente este horário. Daí por diante, coletar todas as urinas do dia e da noite, integralmente a cada micção, colocando-as no frasco de coleta e mantido em geladeira (não congelar) entre as micções.

No dia seguinte coletar a 1ª urina da manhã, no mesmo horário que desprezou a 1ª urina do dia anterior e no mesmo frasco completando assim o período de 24 horas.



**ATENÇÃO: Todo o material será fornecido pelo pesquisador.**

***ANEXO***

---

## ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos

**Pesquisador:** Dilina do Nascimento Marreiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 66921117.7.0000.5214

**Instituição Proponente:** Universidade Federal do Piauí - UFPI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.014.100

#### Apresentação do Projeto:

Estudo de natureza transversal, analítico, com caso e controle, envolvendo 300 mulheres, na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade. As participantes do estudo serão distribuídas em três grupos: grupo experimental I (obesas bariátricas, n=100), grupo experimental II (obesas não bariátricas, n=100) e controle (eutróficas, n=100). Serão realizadas avaliação antropométrica, coleta de material biológico e registro alimentar. A avaliação antropométrica será realizada por meio do índice de massa corpórea, da circunferência da cintura e do pescoço, e da relação cintura-quadril. A análise da ingestão de macronutrientes, zinco, magnésio e selênio será realizada por meio do registro alimentar de três dias, utilizando o programa Nutwin. A análise dos minerais no plasma, eritrócito e urina será realizada por espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente. As concentrações séricas de glicose e insulina serão determinadas por meio do método enzimático colorimétrico e quimioluminescência, respectivamente. A resistência à insulina será avaliada por meio do cálculo do índice HOMA-IR. A avaliação das concentrações de cortisol sérico e urinário será realizada segundo o método de quimioluminescência. As concentrações séricas de colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicérides serão determinadas segundo método enzimático colorimétrico, por analisador bioquímico automático. A determinação da concentração sérica de zinco-2-glicoproteína será realizada de acordo com o método ELISA do tipo sanduíche. Serão analisados os hormônios TSH, T3 e T4 livres, e T3 e T4 totais pelo método

<b>Endereço:</b> Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa			
<b>Bairro:</b> Ininga		<b>CEP:</b> 64.049-550	
<b>UF:</b> PI	<b>Município:</b> TERESINA		
<b>Telefone:</b> (86)3237-2332	<b>Fax:</b> (86)3237-2332	<b>E-mail:</b> cep.ufpi@ufpi.edu.br	



UFPI - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS  
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



Continuação do Parecer: 2.014.100

de imunoensaio por quimioluminescência. Os anticorpos tireoideanos antitireoperoxidase (TPOAb) e antitireoglobulina (TgAb) serão determinados pelo método de quimioluminescência. As concentrações plasmáticas do malondialdeído serão determinadas pela produção das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). A atividade da enzima superóxido dismutase eritrocitária e glutatona peroxidase eritrocitária serão determinadas nos eritrócitos pelo método *in vitro* e da oxidação da glutatona reduzida por um hidroperóxido, respectivamente. A determinação da atividade da enzima catalase será realizada conforme metodologia descrita por Takahara et al. A análise de isoprostanos urinários será determinada por ELISA. A determinação da concentração plasmática de TNF-, IL-6, IL-1, IL-18, IL-10, TGF-, adiponectina e leptina será realizada de acordo com o método Luminex xMAP. A concentração sérica da proteína C reativa será realizada por imunoturbidimetria. A creatinina sérica e a creatininúria de 24h serão determinadas pelo método Lustosa-Basques. Serão coletadas amostras de tecido adiposo visceral e subcutâneo das pacientes obesas durante o intraoperatório de cirurgia bariátrica para investigar o padrão de expressão dos marcadores Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, adiponectina, zinco-2-glicoproteína, Selenoproteína P, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, SREBP-1c, Receptores B3-adrenérgicos, NFkB, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicorticoides, 11-HSD1, superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase.

#### Objetivo da Pesquisa:

##### Objetivo Primário:

- Avaliar o impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas.

##### Objetivo Secundário:

1. Determinar as concentrações de zinco, magnésio e selênio plasmático, eritrocitário e urinário;
2. Estimar o consumo alimentar de energia, macro e micronutrientes e sua adequação na dieta;
3. Determinar as concentrações de cortisol, cortisona, ACTH, zinco-2-glicoproteína, adiponectina, leptina, proteína C reativa, hormônios e anticorpos tireoidianos, TNF-, IL-6, IL-1, IL-18, IL-10 e TGF-, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e isoprostanos;
4. Avaliar o perfil lipídico, o controle glicêmico, a resistência à insulina e a função renal;
5. Determinar a atividade da enzima superóxido dismutase, glutatona peroxidase e catalase;
6. Quantificar a expressão de genes codificantes para Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina,

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550  
UF: PI Município: TERESINA  
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br



UFPI - UNIVERSIDADE  
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS  
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



Continuação do Parecer: 2.014.100

adiponectina, zinco-2-glicoproteína, Selenoproteína P, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, SREBP-1c, Receptores B3-adrenérgicos, NFkB, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicorticoides, 11-HSD1, superóxido dismutase, glutationaperoxidase e catalase.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco: a participante poderá sentir leve desconforto, ocorrência de eventuais hematomas, dor e sangramento e, em casos mais raros, infecção. A fim de minimizar esses riscos, a coleta será realizada por profissional de enfermagem experiente, utilizando materiais estéreis e descartáveis, e a equipe estará preparada para auxiliar a participante diante de qualquer intercorrência.

#### Benefícios:

As pacientes terão acesso aos resultados dos seus exames bioquímicos, que serão fornecidos após a realização dos mesmos pelos pesquisadores, além de orientação nutricional.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para o processo ensino/aprendizado.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação foram anexados.

#### Recomendações:

Sem Recomendações.

#### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto apto a ser iniciado pois encontra-se elaborado em consonância com a Resolução Nº 466/2012.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO 885107.pdf	10/04/2017 16:26:00		Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa  
Bairro: Ininga CEP: 64.049-550  
UF: PI Município: TERESINA  
Telefone: (86)3237-2332 Fax: (86)3237-2332 E-mail: cep.ufpi@ufpi.edu.br