



Ministério da Educação e Cultura – MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-reitoria de Ensino e Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição - PPGAN

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO
COM PARÂMETROS DA RESISTÊNCIA À
INSULINA EM MULHERES COM OBESIDADE**

Nilmara Cunha da Silva

TERESINA

2024

NILMARA CUNHA DA SILVA

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DA
RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADORA: Dra. DILINA DO NASCIMENTO MARREIRO

TERESINA

2024

Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Setorial do CCS
Divisão de Representação da Informação

S586b Silva, Nilmara Cunha da.
Biomarcadores do cobre e sua relação com parâmetros da
resistência à insulina em mulheres com obesidade / Nilmara
Cunha da Silva. – – Teresina, 2024.
77 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Piauí,
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, 2024.
“Orientadora: Dra. Dilina do Nascimento Marreiro”

1. Obesidade. 2. Cobre. 3. Resistência à Insulina. 4. Estado
Nutricional. I. Marreiro, Dilina do Nascimento. II. Título.

CDD 616.398

NILMARA CUNHA DA SILVA

**BIOMARCADORES DO COBRE E SUA RELAÇÃO COM PARÂMETROS DA
RESISTÊNCIA À INSULINA EM MULHERES COM OBESIDADE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestre em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA: 24/06/2024

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dra. Dilina do Nascimento Marreiro
Presidente

Documento assinado digitalmente
 **WALLACE RODRIGUES DE HOLANDA MIRANDA**
Data: 26/06/2024 09:16:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Wallace Rodrigues de Holanda Miranda
1º Examinador

Documento assinado digitalmente
 **POLIANA CRISTINA DE ALMEIDA FONSECA VIOL**
Data: 09/07/2024 09:54:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Poliana Cristina de Almeida Fonseca Viola
2º Examinador

Documento assinado digitalmente
 **IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES**
Data: 26/06/2024 09:13:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dra. Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes
Suplente

AGRADECIMENTOS

À Deus, que todos os dias da minha vida me deu forças para superar e alcançar meus objetivos ao longo da minha vida e ao longo da caminhada acadêmica. Obrigada, meu Senhor, por estar sempre presente no meu coração e conduzir o meu caminho, que seja feita a sua vontade sempre.

À minha mãe, Antônio, pois ao longo de toda minha vida sempre foi uma grande incentivadora nos meus estudos, sempre me apoiando e acreditando no meu potencial apesar de todos os obstáculos e desafios que surgiram ao longo desses anos. Agradeço, ao meu querido irmão por estar comigo e me apoiar ao longo desses anos em que tivemos de superar muitos desafios.

À Universidade Federal do Piauí, por meio do Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição (PPGAN), agradeço pela oportunidade de crescimento acadêmico e vivência da docência e pesquisa científica, e ao corpo docente do PPGAN e do departamento de Nutrição, pelos conhecimentos transmitidos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida.

Agradeço imensamente ao Prof. Dr. Gilberto Simeone, por ter conduzido as análises de minerais. Também ao Laboratório Dex Lab representado pelo bioquímico Francisco Erasmo de Oliveira, pelas contribuições nas análises bioquímicas. Obrigada pela confiança e colaboração, de todas as participantes das pesquisas, que tornaram possível a realização desse trabalho.

À minha orientadora professora Dr. Dilina do Nascimento Marreiro por todos os ensinamentos repassado na área da pesquisa acadêmica, desde da iniciação científica, orientação de TCC e mestrado. Sob sua orientação, pude aprender como redigir um trabalho científico, montar e ministrar uma aula, o que com toda certeza irá contribuir para minha carreira profissional.

Às doutoras maravilhosas e inspiradoras Stéfany e Loanne, por me ajudarem tanto, por serem parcerias essenciais nessa caminhada, pelos momentos divertidos durante as análises no laboratório, muito obrigada por tudo. Agradeço também, as doutoras Jennifer, Ana Raquel, Kyria e Larissa que sempre estiveram à disposição para tirar qualquer dúvida, sempre como muito carinho e paciência.

Às minhas companheiras de laboratório e pesquisa desde do início dessa jornada, Bianca, Thyanne, Emyle, Tamires e Vitória pelo acolhimento, pelas risadas, pelos choros, pelas trocas de experiências de vida, vocês com toda certeza estão no meu coração e nunca vou esquecer nenhuma. Obrigada por tudo, sem vocês a caminhada seria muito mais difícil.

À minha grande companheira de jornada acadêmica e de vida, Lyandra, obrigada por ser a minha pessoa favorita nesse mundo, por meu ajudar sempre, por nunca deixar eu desistir, por estar sempre ao meu lado, só nós sabemos o que tivéssemos que passar ao longo desses anos, os desafios e obstáculos que traçamos, mas sempre estivemos uma com a outra e sempre será assim. Obrigada por ser essa amiga incrível, maravilhosa, paciente, cheia de vida, por ser a minha alma gêmea de amizade!

Agradeço a todos os meus amigos, pelo apoio e incentivo em todos os momentos, e que torceram para que essa etapa fosse concluída! Obrigada por fazerem parte da minha vida.

Aos funcionários do Departamento de Nutrição Sra. Maísa, Sr. Osvaldo, Gerciane e Karol pelo carinho e disponibilidade em todos os momentos.

À todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho, meus sinceros agradecimento!

RESUMO

SILVA, N. C. **Biomarcadores do Cobre e sua Relação com Parâmetros da Resistência à Insulina em Mulheres com Obesidade.** 2024. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI.

INTRODUÇÃO: A disfunção do tecido adiposo na obesidade contribui para a manifestação de desordens metabólicas, a exemplo da resistência à insulina e alteração no metabolismo de nutrientes, como o cobre. A ação pró-oxidante do cobre tem sido apontada como fator contribuinte para alteração da via de sinalização da insulina, no entanto, ainda com resultados inconclusivos. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o estado nutricional relativo ao cobre e sua relação com parâmetros do controle glicêmico em mulheres com obesidade. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo clínico observacional, do tipo caso-controle, com mulheres na faixa etária entre os 20 a 50 anos de idade, as quais foram distribuídas em dois grupos: controle (mulheres eutróficas = 119) e caso (mulheres com obesidade = 84). Foram realizadas as aferições de peso corporal, estatura, circunferências da cintura, quadril e pescoço e a determinação da relação cintura-quadril, cintura-estatura e índice de conicidade. A avaliação do consumo alimentar foi obtida a partir do registro de alimentos de três dias e analisados utilizando-se o programa *Nutwin* versão 1.5. A análise do cobre no plasma e nos eritrócitos foi realizada por espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente e a atividade da ceruloplasmina foi determinada em espectrofotômetro. Para análise dos parâmetros do controle glicêmico, a glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina de jejum foram analisados segundo os métodos enzimático calorimétrico, cromatografia de troca iônica e quimioluminescência, respectivamente. O índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) foi determinado por meio de cálculo matemático. Os dados foram analisados por meio do programa estatístico SPSS for Windows 22.0. **RESULTADOS:** Na avaliação do consumo alimentar, pôde-se verificar que não houve diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$), em relação ao consumo de energia, macronutrientes e cobre. Na avaliação dos parâmetros bioquímicos referentes ao cobre, as mulheres com obesidade apresentaram concentrações de cobre superiores no plasma ($114,33 \pm 6,13 \mu\text{g/dL}$) e inferiores nos eritrócitos ($54,99 \pm 5,69 \mu\text{g/dL}$) quando comparado ao grupo controle, porém dentro do padrão de normalidade. A análise dos parâmetros de controle glicêmico revelou diferença estatística significativa para glicemia de jejum ($p < 0,05$) entre os grupos. O estudo identificou uma correlação fraca positiva significativa entre o cobre plasmático e os valores de insulina de jejum ($r = 0,329$; $p = 0,003$) e índice de HOMA-IR ($r = 0,341$; $p = 0,002$). **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo demonstram que as mulheres com obesidade apresentam concentrações de cobre elevadas no plasma e inferiores nos eritrócitos. Além disso, a correlação positiva significativa entre o cobre plasmáticos e a insulina de jejum e índice de HOMA-IR sugere influência desse mineral nos parâmetros de controle glicêmico nas mulheres com obesidade.

Palavras -Chaves: Obesidade; Cobre; Resistência à Insulina; Estado Nutricional.

ABSTRACT

SILVA, N. C. **Copper biomarkers and their relationship with parameters of insulin resistance in obese women.** 2024. 76 p. Dissertation (Masters) - Postgraduate Program in Food and Nutrition, Federal University of Piauí, Teresina, PI.

INTRODUCTION: Adipose tissue dysfunction in obesity contributes to the manifestation of metabolic disorders, such as insulin resistance and changes in the metabolism of nutrients, such as copper. The pro-oxidant action of copper has been identified as a contributing factor to changes in the insulin signaling pathway, however, the results are still inconclusive. Thus, the objective of this study was to evaluate the nutritional status related to copper and its relationship with parameters of glycemic control in women with obesity. **METHODOLOGY:** This is an observational clinical study, of the case-control type, with women aged between 20 and 50 years old, who were distributed into two groups: control (eutrophic women = 119) and case (women with obesity = 84). Body weight, height, waist, hip and neck circumferences were measured and the waist-hip ratio, waist-height and conicity index were determined. The assessment of food consumption was obtained from three-day food records and analyzed using the Nutwin version 1.5 program. Copper analysis in plasma and erythrocytes was performed using inductively coupled plasma optical emission spectrometry and ceruloplasmin activity was determined using a spectrophotometer. To analyze glycemic control parameters, fasting blood glucose, glycated hemoglobin and fasting insulin were analyzed using the enzymatic calorimetric, ion exchange chromatography and chemiluminescence methods, respectively. The HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) was determined through mathematical calculation. The data were analyzed using the statistical program SPSS for Windows 22.0. **RESULTS:** When evaluating food consumption, it was possible to verify that there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$), in relation to the consumption of energy, macronutrients and copper. In the evaluation of biochemical parameters related to copper, obese women had higher copper concentrations in plasma ($114.33 \pm 6.13 \mu\text{g/dL}$) and lower concentrations in erythrocytes ($54.99 \pm 5.69 \mu\text{g/dL}$) when compared to the control group, but within the normal range. Analysis of glycemic control parameters revealed a statistically significant difference in fasting blood glucose ($p < 0.05$) between the groups. The study identified a significant positive weak correlation between plasma copper and fasting insulin ($r = 0.329$; $p = 0.003$) and HOMA-IR index values ($r = 0.341$; $p = 0.002$). **CONCLUSION:** The results of this study demonstrate that obese women have high copper concentrations in plasma and lower concentrations in erythrocytes. Furthermore, the significant positive correlation between plasma copper and fasting insulin and HOMA-IR index suggests the influence of this mineral on glycemic control parameters in obese women.

Keywords: Obesity; Copper; Insulin Resistance; Nutritional status.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Absorção de cobre nos eritrócitos	16
Figura 2. Metabolismo do cobre nos hepatócitos	17
Figura 3. Vias de sinalização da insulina.....	21
Figura 4. Fatores envolvidos nas alterações da homeostase do cobre na obesidade	25
Figura 5. Mecanismo envolvido na relação do cobre sérico e resistência à insulina na obesidade	27
Figura 6. Fluxograma das etapas de recrutamento de participantes e coleta de dados	29
Figura 7. Fluxograma da análise estatística dos dados.....	40
Figura 8. Análise de correlação linear simples entre indicadores de controle glicêmico e os as concentrações plasmáticas, eritrocitárias e de atividade da ceruloplasmina nas mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina - PI, Brasil, 2024	44
Figura 9. Análise de correlação linear simples entre indicadores de controle glicêmico e cobre dietético nas mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina - PI, Brasil, 2024	45
Quadro 1. Classificação do estado nutricional, segundo o índice de massa corpórea em adultos	30
Quadro 2. Valores de referência de risco cardiovascular segundo a medida da circunferência da cintura	31
Quadro 3. Valores de referência para avaliação da circunferência do pescoço e risco cardiometabólico	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão da idade e parâmetros antropométricos das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.	41
Tabela 2. Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia, macronutrientes e cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024	42
Tabela 3. Valores médios e desvios padrão dos parâmetros bioquímicos do cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024	42
Tabela 4. Valores médios e desvios padrão dos parâmetros bioquímicos do controle glicêmico das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024	43

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMDR – Faixa de Distribuição Aceitável de Macronutrientes

Akt - Proteína Quinase B

ATOX1 – Chaperona Antioxidante 1

ATP – Adenosina Trifosfato

ATP7A – ATPase Transportadora de Cobre Alfa

ATP7B – ATPase Transportadora de Cobre Beta

CCO – Citocromo C Oxidase

COX17 – Chaperona de Cobre da Citocromo C Oxidase

CRT - Transportador de Cobre

CCS - Chaperona de Cobre da Superóxido Dismutase

Cu⁺¹ - Cobre Cuproso

Cu²⁺ - Cobre Cúprico

DcytB - Redutase Citocromo B Duodenal

DMT1 - Transportador de Metal Divalente

ICP-OES - Espectrometria de Emissão Atômica por Plasma Acoplado Indutivamente

GDP - Grupo Guanosina Difosfato

GLUT-4 - Transportador de Glicose 4

GTP - Grupo Guanosina Trifosfato

HBA1c - Hemoglobina Glicada

HOMA-IR - *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

IL - Interleucina

IRS – Substrato do Receptor de Insulina

MAPK - Proteína Quinase Ativada por Mitógeno

MT - Metalotioneína

NADPH oxidase - Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato

PI3K - Fosfatidilinositol-3-Quinase

SSAO - Amina Oxidase Sensível à Semicarbazida

Steaps 2, 3, 4 - Antígenos Epiteliais Transmembrana de Próstata-2,3, 4

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 Aspectos Metabólicos e Fisiológicos do Cobre	16
3.2 Obesidade e Resistência à Insulina	20
3.3 Impacto da Obesidade no Cobre	24
3.4 Influência do Cobre na Resistência à Insulina	26
4 METODOLOGIA.....	29
4. 1 Caracterização Do Estudo E Protocolo Experimental	29
4.2 Avaliação Antropométrica.....	30
4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm)	30
4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC).....	31
4.2.3 Circunferência da Cintura (CC)	31
4.2.4 Circunferência do Quadril (CQ).....	32
4.2.5 Razão Circunferência da Cintura - Quadril (RCQ).....	32
4.2.5 Circunferência do Pescoço (CP)	33
4.2.6 Relação Cintura-Estatura (RCEst)	33
4.2.7 Índice de Conicidade (ICON)	33
4.3 Avaliação Do Consumo Alimentar.....	34
4.4 Coleta Do Material Biológico.....	37
4.5 Determinação Dos Parâmetros Bioquímicos Do Cobre.....	37
4.5.1 Controle da Contaminação e Preparo dos Reagentes.....	37
4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue	37
4.5.3 Determinação do Cobre Plasmático e Eritrocitário	38
4.6 Determinação Da atividade de Ceruloplasmina.....	38
4.7 Determinação Do Controle Glicêmico	40
4.7.1 Concentração Sérica de Glicose de Jejum.....	40
4.7.2 Avaliação da Hemoglobina Glicada	40
4.7.3 Concentração Sérica de Insulina de Jejum	40
4.7.4 Caracterização da Resistência à Insulina	40
4.8 Análise Estatística	41

5 RESULTADOS	42
5.1 Caracterização individual das participantes do estudo	42
5.2 Avaliação Do Consumo Alimentar.....	42
5.3 Parâmetros Bioquímicos De Avaliação Do Cobre E Controle Glicêmico	43
5.4 Correlação Entre Parâmetros De Avaliação Do Cobre E Marcadores Do Controle Glicêmico.....	44
5.5 Correlação Entre o cobre dietético e parâmetros do controle glicêmico	46
6 DISCUSSÃO	47
7 CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES	62
APÊNDICE A - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA	63
APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	64
APÊNDICE C - REGISTRO ALIMENTAR	67
ANEXOS	71
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	72

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública, caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, resultante do desequilíbrio entre o consumo de calorias e o balanço energético. Estudos epidemiológicos realizados no Brasil apontam aumento na prevalência dessa doença ao longo dos anos, como por exemplo os dados da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) que revelam prevalência de 22,4%, não havendo diferenças entre as mulheres (22,6%) e os homens (22%) com obesidade ^{1,2}.

A disfunção do tecido adiposo presente na obesidade favorece desordens fisiopatológicas importantes, dentre elas o estresse oxidativo, a inflamação crônica de baixo grau e a resistência à insulina. Nesse sentido, a resistência à insulina em particular, é caracterizada pela diminuição ou ausência da resposta biológica desse hormônio aos seus receptores em tecidos-alvos, como fígado, músculo e tecido adiposo. Tal alteração metabólica compromete a captação adequada da glicose, resultando no aumento da produção de insulina pelas células β pancreáticas, o que consequentemente, favorece a hiperinsulinemia e hiperglicemia ^{3,4,5}.

Diversos estudos tem sido desenvolvidos na perspectiva de obtenção de conhecimentos acerca da etiologia da resistência à insulina, sendo que os resultados dessas pesquisas destacam como fatores contribuintes a disfunção do tecido adiposo, inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e ainda alterações na homeostase de alguns micronutrientes, a exemplo do cobre, uma vez que esse mineral participa no sistema de defesa antioxidante, contribuindo para sensibilidade de ação da insulina. O cobre também exerce diversas funções importantes no organismo, como no metabolismo energético, formação de tecido conjuntivo e biossíntese de neurotransmissores ^{6,7}.

No entanto, destaca-se que o cobre, quando em concentrações elevadas no organismo pode atuar como agente pró-oxidante, por meio da reação de *Fenton* e *Haber-Weiss*, e consequentemente contribuir para o desenvolvimento do estresse oxidativo ^{8,9}. Nesse sentido, algumas pesquisas têm demonstrado que indivíduos com obesidade apresentam concentrações plasmáticas elevadas de cobre e que esses valores estão associados com marcadores de resistência insulínica ^{10,11,12}. Nos estudos de Tinkov *et al.* ¹³, e Kim *et al.* ¹⁴ foram observadas correlações positivas entre concentrações séricas elevadas de cobre e marcadores de resistência

à insulina, a exemplo da insulina e índice de *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) em indivíduos com obesidade.

Diversos mecanismos têm sido investigados para fundamentar a possível correlação positiva entre os valores de cobre e parâmetros da resistência à insulina, dentre eles, destaca-se a contribuição desse mineral no aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, fato esse que compromete a via de sinalização da insulina. Esses compostos alteram a transdução do sinal de insulina, por meio do aumento da oxidação mitocondrial de substratos como glicose e ácidos graxos, além de maior produção do ânion superóxido pelo sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH oxidase), o quais por sua vez, reduzem a atividade a moléculas sinalizadoras de insulina, a exemplo dos substratos receptores de insulina (IRS) e diminuem a fosforilação da proteína quinase (Akt), contribuindo para resistência ação da insulina^{15,16,17}.

Diante da complexidade dos mecanismos na gênese da resistência à insulina, a participação do cobre em vias de sinalização de ação da insulina, bem como, a escassez de dados consistentes na literatura acerca da condição relativa desse mineral, sobretudo em indivíduos com obesidade, foi o que motivou a condução deste estudo, que teve como objetivo investigar o estado nutricional relativo ao cobre e sua correlação com marcadores da resistência à insulina. Os dados desse estudo poderão contribuir para o entendimento sobre a influência da obesidade na homeostase do cobre, e ainda esclarecer se tais alterações podem constituir fator contribuinte para manifestação da resistência a ação desse hormônio.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o estado nutricional relativo ao cobre e sua relação com parâmetros do controle glicêmico em mulheres com obesidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar o consumo alimentar de energia, macronutrientes e cobre, assim como sua adequação nas dietas;
- Determinar as concentrações de cobre plasmático, eritrocitário e ceruloplasmina em mulheres com obesidade e grupo controle;
- Analisar as concentrações séricas de glicemia de jejum, hemoglobina glicada e insulina de jejum;
- Determinar a presença de resistência à insulina por meio do cálculo do *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 ASPECTOS METABÓLICOS E FISIOLÓGICOS DO COBRE

O cobre é um metal de transição que desempenha diversas funções no organismo, principalmente devido aos estados de oxidação: cuproso (Cu^{+1}) e cúprico (Cu^{2+}), conferindo a capacidade de atuar como receptor e doador de elétrons. Além disso, esse mineral atua como cofator e componente estrutural de diversas enzimas a exemplo, da citocromo-c-oxidase, lisil-oxidase, dopamina beta-hidroxilase, superóxido dismutase e ceruloplasmina, essenciais para diversos processos metabólicos^{18,19,20}.

Diante da atuação metabólica do cobre, ressalta-se o importante papel desse mineral na produção de energia, formação de tecido conjuntivo, formação de neurotransmissores, defesa antioxidante e oxidação e transporte de ferro, além da participação na regulação das concentrações séricas de colesterol e glicose^{7,21}.

Estima-se que no organismo de indivíduo adulto saudável com 70 kg a quantidade de cobre seja aproximadamente 110 mg, sendo o fígado o principal local de armazenamento do mineral, além também de ser encontrado nos ossos e medula óssea (46 mg), no músculo esquelético (26 g), cérebro (8 mg) e no sangue (6 mg). Além disso, no plasma, cerca de 97% do cobre encontra-se ligado à ceruloplasmina^{22,23}.

A absorção do cobre ocorre predominantemente na porção proximal do duodeno, principalmente na forma de íon cúprico (Cu^{2+}). Inicialmente, esse mineral é reduzido para forma cuprosa (Cu^{+1}), pela reação mediada pelas redutases citocromo B duodenal (DcytB) e pelos antígenos epiteliais transmembrana de próstata-2,3,4 (Steaps 2, 3, 4) encontradas na membrana apical dos enterócitos. Em seguida, íon cuproso é absorvido por meio sua ligação ao transportador de cobre 1 (CRT1), uma proteína transmembrana formando um canal de íons que facilita o transporte de cobre presente nas microvilosidades dos enterócitos. Além disso, outros transportadores também podem estar envolvidos na absorção do cobre, a exemplo dos transportadores de cobre adicionais (CRT2) e o transportador de metal divalente (DMT1), apesar de terem uma menor afinidade por esse mineral^{24,25,26}.

No interior dos enterócitos, o cobre pode ser retido no citoplasma por uma proteína de baixo peso molecular, denominada de metalotioneína, fundamental para prevenir a toxicidade do mineral e ocorrência de danos oxidativos. Destaca-se que o cobre também é captado por proteínas transportadores, chaperonas, responsáveis por entregar o mineral para os diversos

compartimentos celulares presentes nos enterócitos, onde o mesmo atua como cofator de cupoenzimas^{20,27}.

Uma vez dentro do citoplasma, o cobre pode ser ligado às chaperonas e ser direcionado para formação de diversos componentes celulares, a exemplo chaperona de cobre da superóxido dismutase (CCS), para síntese da enzima antioxidante cobre/zinco superóxido-dismutase 1 (Cu/Zn SOD1). Além disso, o mineral pode ser direcionado para as mitocôndrias, por meio da chaperona COX17 (chaperona de cobre do citocromo-c-oxidase), responsável pela síntese de citocromo- c-oxidase (CCO), importante para a cadeia transportadora de elétrons^{28,29}.

Destaca-se o papel da chaperona antioxidante 1 (ATOX1), responsável por transportar íons de cobre para os transportadores ATP7A (ATPase Transportadora de Cobre Alfa) e ATP7B (ATPase Transportadora de Cobre Beta), presentes na rede *trans*-Golgi na membrana dos enterócitos e nas células de diversos tecidos. Essas ATPases catalisam a translocação transmembrana do mineral dependente de ATP, promovendo a exportação de cobre para o meio intracelular^{28,30}.

Após a exportação do cobre das células intestinais pelo transportador ATP7A, o mineral liga-se de forma reversível às proteínas transcupreínas e albumina, assim como a alguns aminoácidos, a exemplo da histidina, glutamina, treonina e cisteína, que transportam o mineral para os tecidos, em particular o fígado, por meio da circulação porta, conforme mostra a Figura 1^{20,30}.

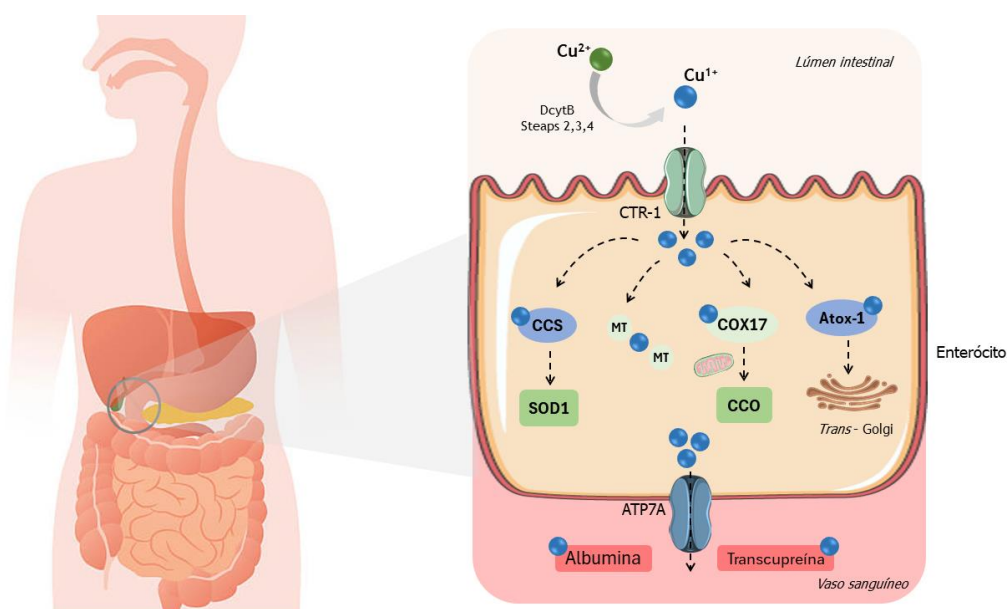


Figura 1. Absorção do cobre nos enterócitos. Fonte: elaborada pela autora, 2024.

Atox1: chaperona de cobre antioxidante 1; ATP7A: ATPase Transportadora de Cobre Alfa; CTR1: transportador de cobre 1; CCS1: chaperona de cobre da superóxido dismutase 1; Cu²⁺: cobre cúprico; Cu⁺: cobre cuproso; COX17:

chaperona de cobre do citocromo c oxidase 17; CCO: citocromo-c-oxidase; DcytB: redutases citocromo B duodenal; CP: ceruloplasmina; MT: metalotioneína; SOD: superóxido dismutase; Steaps 2, 3, 4: antígenos epiteliais transmembrana de próstata-2,3, 4.

Ressalta-se que o cobre após a absorção, é transportado pela circulação porta e posteriormente absorvido pelos hepatócitos, sendo inicialmente necessário a redução da forma cúprica (Cu^{2+}) para a forma cuprosa (Cu^{1+}) função realizada pelo citocromo B duodenal (Dcyt) e Steap2. Em seguida, esse metal é internalizado pelas células hepáticas pelo CRT1, onde pode se ligar as chaperonas CCS, COX17 e ATOX1, semelhante à absorção nos enterócitos. Ao ligar ao ATOX1, o cobre é transportado para a rede *trans*-Golgi o qual é incorporado à ceruloplasmina por meio da ATP7B, a qual carrega até 6 íons de cobre, conforme demonstrado na Figura 2. Posteriormente, ocorre o efluxo da ceruloplasmina dos hepatócitos que é transportada pela corrente sanguínea para diversos órgãos ^{31,32}.

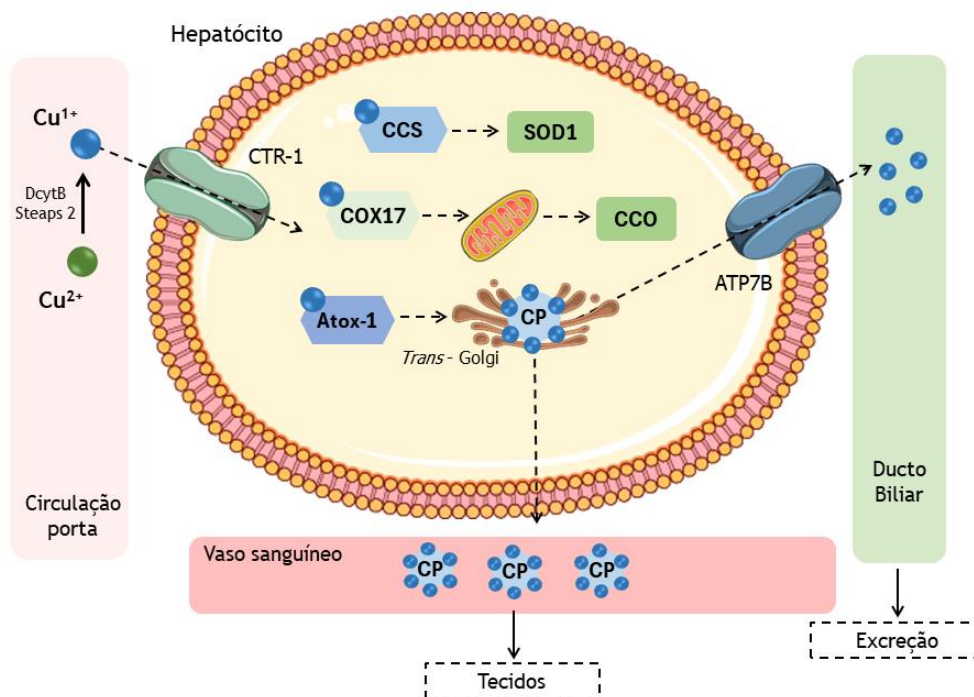


Figura 2. Metabolismo do cobre nos hepatócitos. Fonte: elaborada pela autora, 2024.

Atox1: chaperona de cobre antioxidante 1; ATP7B: ATPase Transportadora de Cobre Beta; CTR1: transportador de cobre 1; CCS: chaperona de cobre da superóxido dismutase; Cu^{2+} : cobre cúprico; Cu^{1+} : cobre cuproso; COX: chaperona de cobre do citocromo c oxidase; CCO: citocromo-c-oxidase; CP: ceruloplasmina; DcytB: redutases citocromo B duodenal; SOD: superóxido dismutase; Steaps 2: antígenos epiteliais transmembrana de próstata-2.

Assim, considerando os aspectos metabólicos do cobre mencionados anteriormente, ressalta-se que o mineral possui rotas distintas no organismo, quais sejam: (1) ser armazenados nos hepatócitos; (2) secretado para corrente sanguínea ligado a ceruloplasmina para os tecidos; e (3) excretado na bile, principal mecanismo de envolvido na regulação da homeostase de cobre no fígado ^{31,33}.

Sobre a excreção de cobre, a via biliar é considerada a principal forma de eliminação desse mineral do organismo. Para tanto, esse nutriente é complexado com sais biliares insolúveis, sendo posteriormente eliminado nas fezes em concentrações em torno de 1 mg/dia. Além disso, pode ser excretado na urina (10 a 50µg/dia), saliva (0,1 µg/L) e na respiração (50 a 100 µg/L) ^{34,35}.

A literatura mostra diferentes mecanismos envolvidos na manutenção da homeostase do cobre no organismo, como por exemplo a regulação de genes que codificam proteínas que participam do metabolismo do mineral, em particular os envolvidos no influxo e desintoxicação. Nesse sentido, destaca-se o transportador CRT1, que possui redução da sua expressão em condições de excesso de cobre. Em contrapartida, em situações de deficiência de cobre, o CRT1 pode retornar a membrana plasmática e favorecer a captação de cobre para o citoplasma dos eritrócitos ^{19,33}. É oportuno ressaltar que, concentrações elevadas de cobre no meio intracelular contribuem para o aumento da expressão de metalotioneína (MT1 e MT2), que atuam prevenindo a toxicidade do excesso desse mineral ^{27,36}.

É importante mencionar que alguns fatores dietéticos podem reduzir a biodisponibilidade de cobre, a exemplo do excesso do consumo carboidratos, fruto-oligossarídeos de cadeia curta, ácido ascórbico, alguns aminoácidos e minerais como molibdênio, cádmio, zinco e ferro. Em particular, o zinco e o ferro, ocorre mecanismo de competição pelo transportadores DMT1 e/ou CRT1 e metalotioneína. Além disso, outros fatores que podem influenciar negativamente a absorção de cobre como pH intestinal, sendo esse mineral melhor absorvido em meio ácido, uso de contraceptivos orais, nutrição parenteral e doenças inflamatórias intestinais. Além disso, a absorção de cobre pode ser influenciada pelo sexo, sendo observada concentrações elevadas de cobre plasmático e ceruloplasmina no sexo feminino, em razão das concentrações circulantes de estrogênio ^{30,35,37,38}.

As principais fontes alimentares de cobre são os crustáceos, oleaginosas (castanha de caju e castanha do Brasil), sementes (cacau), vísceras, leguminosas e água. Entretanto, ressalta-se que a quantidade de cobre nos alimentos pode variar em razão de fatores como solo, estação do

ano, localização geográfica, tipo de água e uso de fertilizantes. O Instituto de Medicina (2001) determina a necessidade média estimada (EAR) e a ingestão dietética recomendada (RDA) de cobre de 700 mcg/dia e 900 mcg/dia, respectivamente, para homens e mulheres com idade superior a 19 anos, não devendo ultrapassar o limite superior tolerável de ingestão (UL) de 10.000 mcg/dia ^{19,39}.

É oportuno mencionar que, casos de deficiência e sobrecarga de cobre, relacionados a dieta, são raros. No entanto, existem situações de mutações genéticas, relacionado à sobrecarga e deficiência desse mineral. Na doença de Wilson, observa-se uma mutação da proteína ATP7B, prejudicando o efluxo do cobre do meio intracelular para corrente sanguínea, levando ao excesso de cobre em vários órgãos como fígado e cérebro. Por outro lado, a doença de Menkes é caracterizada pela mutação na expressão do gene da proteína ATP7A, comprometendo a ligação do cobre às cuproenzimas, exportação e distribuição desse mineral para os tecidos, levando a redução da concentração de cobre ^{40,41,42}.

A avaliação do estado nutricional relativo ao cobre pode ser indicada pela combinação de dados dietéticos, clínicos e bioquímicos. Diante disso, a literatura tem destacado a importância da avaliação do cobre sérico ou plasmático e eritrocitário por refletir as alterações do estado nutricional em condições de deficiência e suplementação desse mineral, sendo as concentrações consideradas normais de cobre no plasma entre 70 e 155 µg/dL, e nos eritrócitos de 43 a 91 µg/dL ^{23,41}.

Além disso, concentração plasmática de ceruloplasmina, que se encontra reduzida na deficiência de cobre, é um marcador eficiente para avaliar o estado nutricional relativo do mineral. Destaca-se ainda, a avaliação de algumas enzimas, a exemplo da superóxido dismutase nos enterócitos, visto que, em situações de restrição dietética de cobre, há redução da atividade dessa enzima na célula; bem como a determinação da chaperona de cobre da superóxido dismutase, uma vez que, o cobre pode estar ligado a essa proteína. O cobre também pode ser determinado no cabelo e urina, embora esse último sofra alterações situações de deficiência grave desse nutriente, o que indica a fragilidade deste biomarcador ^{42,43,44}.

3.2 OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

A disfunção do tecido adiposo, característica da obesidade, é resultando de um balanço energético positivo prologando e do acúmulo de adipócitos hipertrofiados. Tal disfunção,

constitui um fator importante para o desenvolvimento de desordens metabólicas, a exemplo da inflamação crônica de baixo grau, estresse oxidativo, dislipidemias e resistência à insulina. A resistência à insulina é caracterizada pela alteração no metabolismo da glicose decorrente da ineficiência da ação e/ou produção desse hormônio, bem como o aumento as secreções hepáticas de glicose ^{4,45}.

Com relação aos aspectos fisiopatológicos da resistência à insulina, a literatura tem demonstrado a contribuição do excesso de gordura corporal, da produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, do processo inflamatório crônico e a disfunção hormonal, como por exemplo concentrações elevadas de cortisol em indivíduos com obesidade ^{46,47,48}.

Associado a isso, tem sido amplamente estudado os fatores envolvidos na via molecular de ação da insulina, em particular os eventos sinalizados em cascata que envolvem a atuação desse hormônio e a atividade catalítica do seu receptor. Nessa abordagem, destaca-se, que o receptor transmembrana de insulina é formado por quadro subunidades, sendo duas extracelulares (α), que se ligam ao hormônio, e duas intracelulares (β), onde cada uma contém um domínio de tirosina quinase responsável pela transdução do sinal da insulina na célula. Em condições fisiológicas, apenas uma molécula de insulina se liga e ativa o receptor, induzindo alterações conformacionais nas subunidades β , permitindo a transautofosforilação das tirosinas em um “loop” de ativação. Uma vez ativadas pela trifosforilação, as subunidades β , sofrem mais fosforilação da tirosina nos resíduos, sendo esses eventos adicionais importantes para o recrutamento de substratos do receptor de insulina ^{49,50}.

A sinalização metabólica da insulina é iniciada após a ligação desse hormônio ao seu receptor, que se autofosforila e recruta vários substratos, a exemplo do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1), que ao ativar a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) favorece continuidade na transmissão de sinal desse hormônio, ativando substratos citoplasmáticos, como as serinas quinases, proteína quinase B (Akt) e a proteína quinase C (PCK), que ao serem fosforiladas, também participam da via de sinalização da insulina ^{5,51,52}.

Ainda sobre isso, a insulina ao se ligar as subunidades α do seu receptor promove a autofosforilação da subunidade β e as IRS, incluindo IRS-1, IRS-2, IRS-3 e IRS-4, que induzem a fosforilação da PI3K, que medeiam a ativação da proteína fosfatidilinositol-3, 4-bifosfato (PIP-2). Além disso, esse processo recruta proteínas como Akt, que estimulam a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT-4), presentes nas vesículas intracelulares da membrana

plasmática, para promover a captação de glicose nas células alvos, em particular músculo esquelético e adipócitos ^{5,53,54}

Paralelamente a via de sinalização PI3K/Akt, ocorre a fosforilação do oncogene Cbl, associado à proteína ativadora de genes por catabólicos (CAP) na maioria dos tecidos sensíveis à insulina, formando um complexo CAP/Cbl, na membrana plasmática que por sua vez interage com a proteína CrkII (proto-oncogene CRK, proteína adaptadora), que está associada à proteína C3G, responsável pela conversão da guanosina difosfato inativa (GDP) em guanosina trifosfato ativa (GTP) presentes na proteína TC10. Uma vez ativada, a proteína TC10 estimula a translocação do GLUT-4 para membrana celular, favorecendo a captação de glicose para a célula alvo ^{49,55,56}

A sinalização mitogênica envolve a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), processo iniciado pelo receptor de fator de crescimento 2 (GRB2) e pelo Src homólogo de colágeno (SHC). O GRB2 liga-se a proteína *Son of Sevenless* (SOS), a qual catalisa a conversão do GDP em GTP, favorecendo a ativação da proteína de ligação GTP (RAS) que por sua vez estimula a fosforilação da serina da cascata da MARK, promovendo a proliferação e/ou diferenciação celular, conforme apresentado na Figura 3 ⁴⁹.

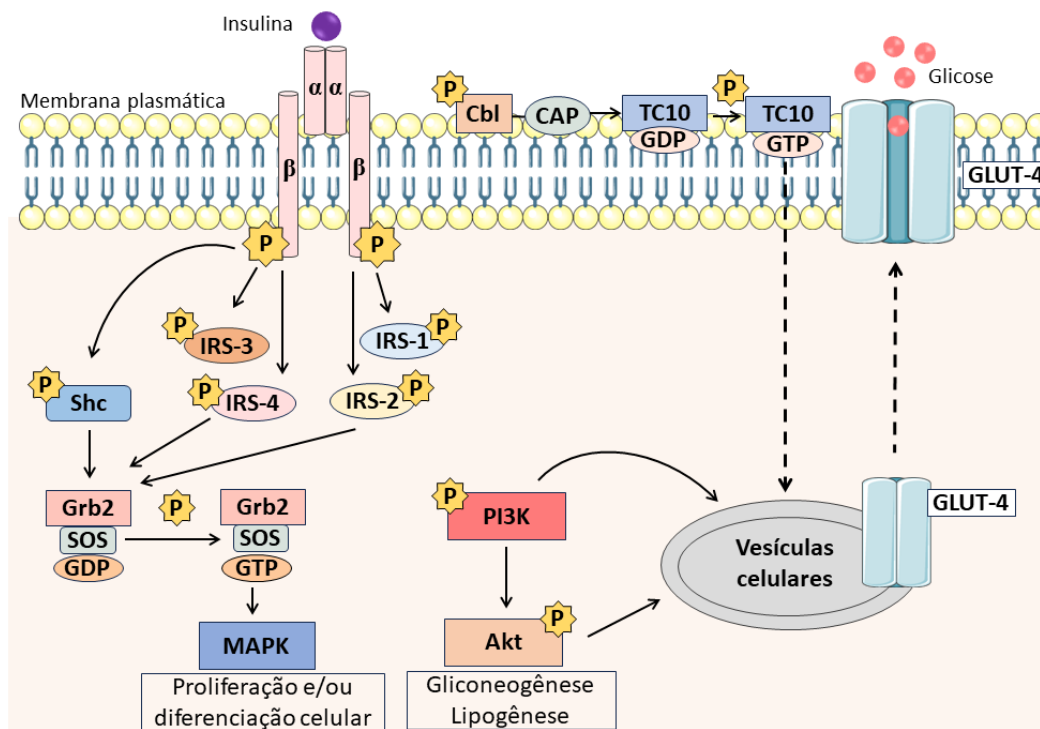


Figura 3. Vias de sinalização da insulina. Fonte: elaborada pela autora, 2024.

IRS-1 à 4: substratos do receptor de insulina; α: subunidade α do receptor da insulina; β: subunidade β do receptor da insulina; Cbl: oncogene Cbl; CAP: proteína associada a Cbl; GLUT-4: transportador de glicose 4; Shc: Src

homóloga de colágeno; Grb2: proteína 2 de ligação ao fator de crescimento; SOS: proteína Son of Sovenless; GDP: grupo guanosina difosfato; GTP: grupo guanosina trifosfato; MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno; PI3K: proteína fosfatidil inositol 3-quinase; Akt: proteína quinase B; P: fosfato.

A literatura tem evidenciado que indivíduos com obesidade apresentam alterações metabólicas que favorecem redução na sensibilidade à insulina, comprometendo suas funções fisiológicas. Nesse sentido, a disfunção do tecido adiposo contribui para hiperinsulinemia, quadro esse que promove o mecanismo de *feedback* negativo caracterizado pela inibição dos substratos IRS-1 e IRS-2, comprometendo a ligação da insulina ao seu receptor de membrana, o que consequentemente favorece a manifestação de resistência à insulina^{5,57}.

A expansão do tecido adiposo na obesidade é caracterizada pelo recrutamento e infiltração de macrófagos com liberação de citocinas pró-inflamatórias, as quais contribuem para a redução da sensibilidade à ação da insulina. A interleucina 6 (IL-6), por exemplo, reduz a interação do receptor de insulina com o substrato IRS-1 e a translocação do GLUT-4, bem como aumenta a degradação das proteínas do IRS, limitando a síntese hepática de glicogênio e a captação de glicose para o músculo esquelético e os adipócitos. A interleucina 1 β (IL-1 β) também ativa a via do fator de transcrição nuclear-kappa β (NF-K β), o qual induz a apoptose de células beta pancreáticas e consequentemente reduz a produção de insulina, contribuindo para a resistência à insulina^{33,57,58,59}.

Alguns marcadores inflamatórios, a exemplo do fibrinogênio, inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) e proteína C reativa (PCR), desencadeiam a ativação de proteínas quinases associadas às vias de sinalização dos receptores do tipo “*Toll*” e receptores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), os quais ao fosforilar o substrato IRS-1, reduzem a interação desse substrato com receptor de insulina, e consequentemente, diminuem a transdução do sinal da insulina^{60,61}.

O estresse oxidativo é outro fator contribuinte para resistência à ação da insulina, sendo já demonstrado que o aumento da ativação do NADPH oxidase favorece a produção de ânions superóxidos, o qual afeta a translocação do GLUT-4, comprometendo a sinalização da insulina. Além disso, a produção excessiva de peróxido de hidrogênio contribui para disfunção mitocondrial das células β pancreáticas, o que limita a secreção de insulina^{15,49,57}.

O acúmulo de ácidos graxos livres nos hepatócitos, em resposta ao catabolismo elevado, aumenta as concentrações de acetil-CoA estimulando a gliconeogênese, resultando em hiperinsulinemia e hiperglicemia. O excesso de os ácidos graxos livres também inibe a

depuração de insulina pelos tecidos e reduz a expressão, transcrição e translocação do GLUT-4, afetando a entrada de glicose nas células alvos^{62,63,64}.

A disfunção do tecido adiposo na obesidade altera a secreção e atividade de diversos hormônios, a exemplo da leptina e cortisol, que também interferem na sensibilidade insulínica. O aumento do cortisol compromete a sinalização de insulina por diversos mecanismos, a exemplo da inibição da translocação do GLUT-4, hipertrofia e hiperplasia das células β -pancreáticas, redução da afinidade e número de receptores de insulina e aumento da expressão de enzimas gliconeogênicas. A leptina por sua vez, quando em concentração elevada, limita a sinalização da PI3K, reduzindo a captação de glicose e consequentemente contribuindo para resistência à insulina^{65,66}.

Diante da temática abordada, verifica-se que existem alterações em diversas etapas nas vias sinalização da ação da insulina, com por exemplo a redução da fosforilação dos resíduos de serina no IRS-1 e da ativação das proteínas PI3K e Akt. Além disso, já foi demonstrado redução da translocação do GLUT-4 das vesículas intracelulares para membrana plasmática, o que limita a captação de glicose em particular pelo músculo esquelético^{49,60}.

3.3 IMPACTO DA OBESIDADE NO COBRE

A disfunção do tecido adiposo na obesidade contribui para diversas desordens endócrinas, metabólicas e bioquímicas as quais favorecem alterações na homeostase de alguns micronutrientes, a exemplo do cobre. Nesse sentido, a literatura tem evidenciado que indivíduos com obesidade apresentam concentrações séricas elevadas desse mineral^{10,33}.

Nessa perspectiva Thillan *et al*¹¹. e Nug *et al*.¹² observaram correlação positiva entre os valores de cobre sérico e a quantidade de gordura corporal em indivíduos com obesidade. Semelhantemente, Tinkov *et al*.¹³ verificaram concentrações séricas de cobre significativamente superior em mulheres com obesidade quando comparadas indivíduos eutróficos.

Diversas pesquisas vêm sendo realizadas afim de elucidar os fatores envolvidos nas alterações verificadas nas concentrações do cobre em decorrência da disfunção do tecido adiposo. Dessa forma, destaca-se a importante contribuição da secreção de citocinas pró-inflamatórias, característica da inflamação crônica de baixo grau, na superexpressão de ceruloplasmina nos hepatócitos. Ressalta-se que tal proteína quando na corrente sanguínea, liga-se ao cobre contribuindo para o aumento das concentrações plasmáticas desse mineral^{33,67}.

Destaca-se ainda, que a ceruloplasmina também pode ser expressão diretamente pelo tecido adiposo, fato esse que acentua a sua secreção em situação de disfunção desse tecido ^{68,69}.

É oportuno ressaltar, que estudos têm demonstrado a contribuição dos ácidos graxos em alterações das concentrações de cobre em tecidos ou células específicos, a exemplo dos hepatócitos. Sobre esse aspecto, o excesso de ácidos graxos livres no fígado contribuem para disfunção mitocondrial, estimulando vias de transporte do mineral das mitocôndrias para o citoplasma dessas células, aumentando o seu conteúdo nesse compartimento celular. Esse cenário favorece a ativação de vias intracelulares de exportação do cobre, as quais envolvem à ATOX1 e ATP7B, proteínas que participam do efluxo desse nutriente para a circulação ou à redistribuição para os lisossomos das células hepáticas. Tais moléculas possuem contribuição importante na manutenção de quantidade reduzida do cobre no meio intracelular e aumentada na corrente sanguínea ⁷⁰.

Resultados de estudos nessa temática também apontam a influência da redução das concentrações de zinco no plasma em indivíduos com obesidade no aumento das concentrações séricas de cobre. Já foi evidenciado que a hipozincemia, presente nesses pacientes favorece a expressão de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias, como TNF α , IL-8, IL-6 e IL-1 β , as quais induzem a expressão de proteínas dependentes de cobre, cuproenzimas, aumentando a concentração desse mineral na corrente sanguínea ^{10,71,72}.

O aumento da expressão e atividade da proteína dependente de cobre, amina oxidase sensível à semicarbazida (SSAO), induzido pelo excesso de tecido adiposo e inflamação crônica de baixo grau também contribui para a desregulação da homeostase desse mineral na obesidade. Associado a isso, a hiperleptinemia constitui outro fator contribuinte para o aumento das concentrações plasmáticas de cobre, sendo demonstrado uma correlação positiva entre a concentração desse hormônio e os valores séricos desse mineral, embora com mecanismos ainda não elucidados, conforme apresentado na Figura 4 ^{67, 73,74,75}.

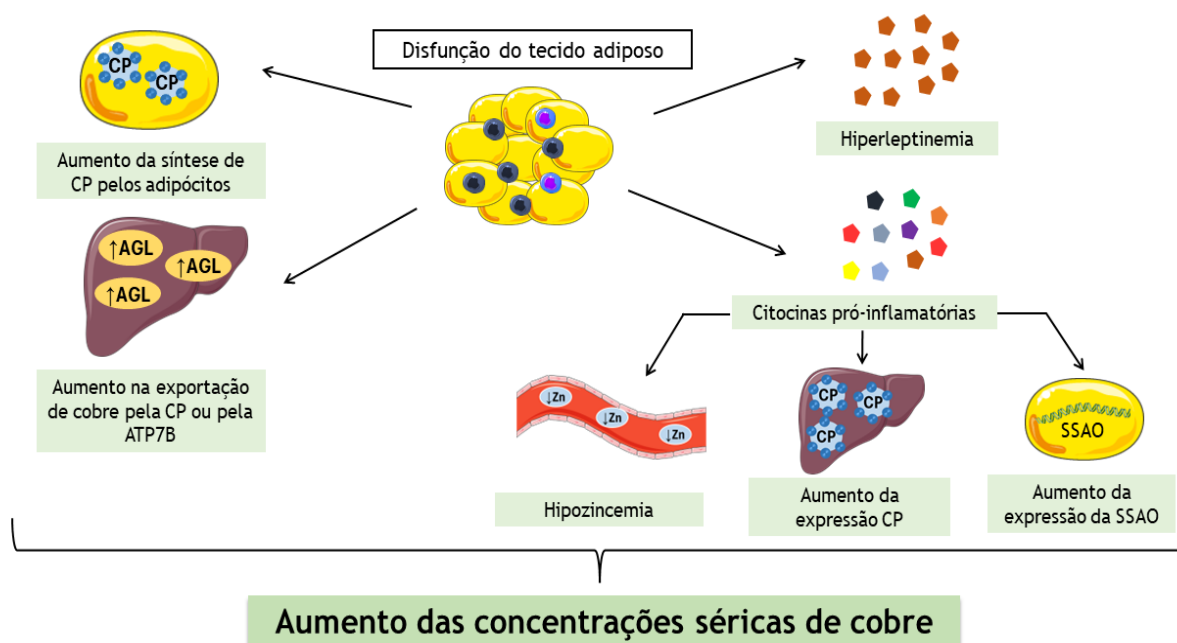


Figura 4. Fatores envolvidos nas alterações da homeostase do cobre na obesidade. Fonte: elaborada pela autora, 2024. ATP7B: ATPase Transportadora de Cobre Beta; CP: ceruloplasmina; SSAO: amina oxidase sensível à semicarbazida; Zn: zinco.

3.4 INFLUÊNCIA DO COBRE NA RESISTÊNCIA À INSULINA

A literatura tem demonstrado que as concentrações elevadas de cobre no soro em indivíduos com obesidade podem contribuir para a resistência à insulina, com mecanismos elucidados, dentre eles, a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio em decorrência do aumento desse mineral. Nesse sentido, é oportuno destacar os dados obtidos na revisão sistemática conduzida por Eljazzar et al.⁷⁶ que demonstraram a contribuição do aumento das concentrações séricas de cobre, por meio da sua ação pró-oxidante, na manifestação da resistência à insulina em indivíduos com obesidade.

O cobre, na forma cuprosa (Cu^{+1}), participa de reações de oxidação e redução (reação de *Fenton* e *Haber-Weiss*) nas quais radicais de hidroxila são formados a partir do peróxido de hidrogênio, que são altamente reativos e que podem interagir com biomoléculas e causar danos oxidativos. Associado a isso, o aumento do cobre no plasma de indivíduos com obesidade favorece redução nas concentrações de glutathiona, o que contribui para ineficiência do sistema de defesa antioxidante endógeno, consequentemente aumentando a citotoxicidade das espécies reativas de oxigênio^{77,78}.

O aumento da secreção de ceruloplasmina, devido a disfunção do tecido adiposo, contribui para a síntese de óxido nítrico, o qual induz a formação de espécies reativas de nitrogênio. A enzima SSAO, também secretada pelo tecido adiposo, por sua vez, ao converter aminas primárias em seus aldeídos correspondentes, libera amônia e peróxido de hidrogênio, também favorece o aumento do estresse oxidativo ^{68,69,79}.

Assim, as concentrações séricas elevadas de cobre, por aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, contribui para a resistência à insulina, pois esses compostos comprometem a sinalização da insulina, limitando a translocação do GLUT-4. Essas moléculas pró-oxidantes também contribuem para transcrição de mediadores inflamatórios, afetando a cascata de fosforilação das proteínas IRS em serinas, e consequentemente resistência a ação de insulina. Além disso, induzem a disfunção mitocondrial nas células β pancreáticas, reduzindo a secreção de insulina ^{80,81}.

Ainda, pesquisas têm sugerido que a presença de íons de cobre no plasma pode favorecer a agregação do polipeptídeo amilina, proteína sintetizada e armazenada com a insulina nos grânulos citoplásticos das células β , que ao formar amilóides contribuem para diminuição da massa das células β juntamente com a falha progressiva dessas células das ilhotas pancreáticas e consequentemente alteração na secreção de insulina ^{76, 82}.

Além disso, estudos apontam que na obesidade ocorre aumento da expressão da síntese do citocromo-C-oxidase 1, o qual favorece o efluxo de cobre das células, como adipócitos e hepatócitos, levando a deficiência desse mineral nessas células e aumento das suas concentrações plasmáticas. A redução desse mineral nos adipócitos favorece o aumento da atividade da fosfatase homóloga à tensina (PTEN), proteína que regula negativamente a via de sinalização da insulina, por promover a desfosforilação do fosfatidilinositol 3,4,5 – trifosfato (PIP-3) e a inibição da proteína Akt, contribuindo para resistência insulínica ^{83,84,85}.

Nessa perspectiva, é importante chamar atenção que alguns estudos têm sido realizados em humanos, como por exemplo a pesquisa de Yang *et al.* ⁶⁷, que verificou associação positiva entre as concentrações séricas de cobre e os valores de insulina e hemoglobina glicada (HbA1c) em indivíduos com obesidade. De forma semelhante, Viktorinovaa *et al.* ⁸⁶ e Pujar *et al.* ⁸⁷, também verificaram uma correlação positiva entre os valores de cobre plasmático e hemoglobina glicada em indivíduos com obesidade e diabéticos.

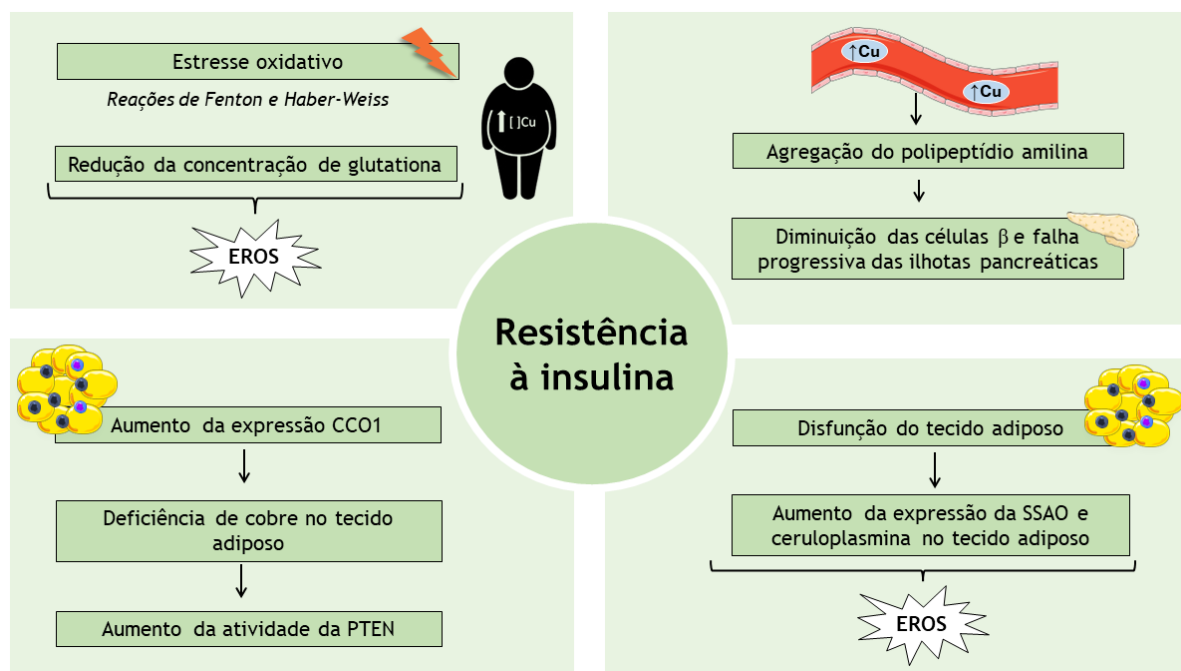


Figura 5. Mecanismo envolvido na relação do cobre sérico e resistência à insulina na obesidade. **Fonte:** elaborada pela autora, 2024. Cu: cobre; EROS: espécies reativas de oxigênio; PTEN: fosfatase homóloga à tensina; CCO1: citocromo C oxidase 1; SSAO: amina oxidase sensível à semicarbazida.

Diante da complexidade da temática, torna-se evidente que a disfunção do tecido adiposo contribui para o aumento na concentração do cobre em indivíduos com obesidade, o que, por meio de diversos mecanismos ainda não totalmente elucidados, contribui para a manifestação da resistência à insulina. Assim, a realização de estudos dessa natureza pode auxiliar para obtenção de conhecimentos sobre a complexa etiologia da resistência à insulina, a qual pode envolver aspectos relacionados a nutrição, como por exemplo do excesso de cobre na corrente sanguínea.

4 METODOLOGIA

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO E PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Trata-se de um estudo clínico observacional, do tipo caso-controle, desenvolvido a partir de um projeto macro intitulado “Impacto de Minerais em Distúrbios Endócrino-Metabólicos” envolvendo mulheres adultas. As participantes do estudo foram distribuídas em dois grupos: grupo caso (mulheres com obesidade, $n = 84$) e controle (mulheres eutróficas, $n = 119$). A definição da amostra do estudo foi baseada na amostragem por conveniência, sendo as participantes recrutadas da demanda espontânea de ambulatórios clínicos de Teresina – PI e por chamada pública em redes sociais.

As participantes foram recrutadas por meio de entrevista, selecionando-as conforme critérios de inclusão previamente estabelecidos: idade entre 20 e 50 anos; índice de massa corpórea a partir de $30,0 \text{ kg/m}^2$ (grupo caso) e entre $18,5$ e $24,9 \text{ kg/m}^2$ (grupo controle); ausência de diabetes, doença renal crônica, doenças cardiovasculares, doenças hepáticas, doenças inflamatórias intestinais, câncer ou infecções recentes; gestação ou lactação; não fumantes; não ingerir álcool de forma crônica; não participação em outro estudo clínico e não fazer uso de suplemento vitamínico-mineral e/ou medicamentos que possam interferir no metabolismo do cobre.

O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, conforme prevê a Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) ⁸⁸, sob Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº 3.774.163 (ANEXO A). As participantes assinaram um termo de consentimento livre esclarecido e descritivo do estudo (APÊNDICE B), 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. As etapas realizadas pelas participantes do estudo estão descritas na figura 4.

Todas as mulheres que aceitaram participar da pesquisa receberam uma ficha de cadastro (APÊNDICE A), após terem conhecimento de informações detalhadas sobre o estudo, com linguagem adequada, conforme estabelecido pela Resolução nº 466/12 do CNS. Em seguida, foi entregue um formulário para o registro alimentar (APÊNDICE C), e explicado a forma de preenchimento, bem como foram agendadas datas para aferição das medidas antropométricas

(peso corporal, estatura, circunferência da cintura, quadril e pescoço), coleta de sangue e devolução do registro alimentar preenchido.

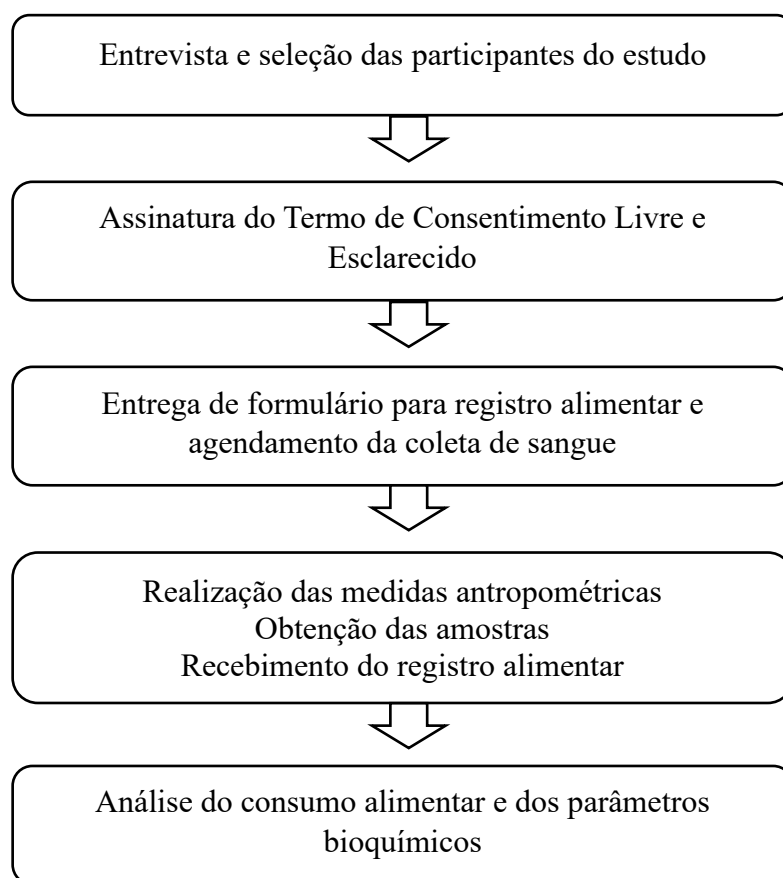


Figura 6. Fluxograma das etapas de recrutamento de participantes e coleta de dados. **Fonte:** Elaborada pela autora, 2024.

4.2 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Para a avaliação antropométrica, foram aferidas peso corporal, estatura, circunferências da cintura, quadril e pescoço das participantes, conforme a metodologia descrita pelo Ministério da Saúde ⁸⁹. Todos os dados antropométricos coletados, assim como demais informações, foram adicionados à ficha de cadastro das participantes da pesquisa (APÊNDICE A).

4.2.1 Peso Corporal (kg) e Estatura (cm)

O peso corporal foi aferido utilizando-se uma balança digital da marca Plenna® e modelo SIM09190, com capacidade máxima para 180 kg, graduada em 100 gramas ⁸⁹. A estatura foi mensurada por meio de estadiômetro da marca Seca®, 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 para cada participante, sendo então obtida a média destas medidas⁹⁰.

4.2.2 Índice de Massa Corpórea (IMC)

O índice de massa corpórea foi obtido a partir do peso da participante do estudo, em quilos, dividido pela estatura, em centímetros, elevada ao quadrado⁹¹, conforme a fórmula a seguir:

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

A classificação do estado nutricional a partir da distribuição do índice de massa corpórea e segundo a recomendação da *World Health Organization*, apresentada no Quadro 1⁹¹.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m ²)
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

Quadro 1. Classificação do estado nutricional, segundo o índice de massa corpórea em adultos.

Fonte: *World Health Organization*⁹¹.

4.2.3 Circunferência da Cintura (CC)

A medida da circunferência da cintura foi realizada estando as participantes de pé, com o auxílio de uma fita métrica flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros, 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^{89,92}.

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

Quadro 2. Valores de referência de risco cardiovascular segundo a medida da circunferência da cintura.

Fonte: *World Health Organization* ⁹².

4.2.4 Circunferência do Quadril (CQ)

Para o cálculo da relação cintura-quadril, foi aferida a circunferência do quadril. A medida da circunferência do quadril foi realizada com as participantes em pé, utilizando uma fita métrica marca Seca® (São Paulo, Brasil), flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros. A fita foi colocada ao redor do quadril, na área de maior diâmetro da região glútea. As participantes ficaram em posição ereta, braços afastados do corpo e com os pés juntos ⁹³.

4.2.5 Razão Circunferência da Cintura - Quadril (RCQ)

A relação cintura-quadril foi calculada a partir da circunferência da cintura da participante dividido pela circunferência do quadril ⁹³, segundo a fórmula abaixo:

$$RCQ = \frac{CC \text{ (cm)}}{CQ \text{ (cm)}}$$

Onde: RCQ = relação cintura-quadril; CC = circunferência da cintura; CQ = circunferência do quadril.

O valor limítrofe da relação cintura-quadril associado ao desenvolvimento de complicações relacionadas a doenças cardiovasculares para mulheres é $RCQ \geq 0,85$ ⁹³.

4.2.5 Circunferência do Pescoço (CP)

A medida foi aferida no ponto médio da coluna cervical até o meio-anterior do pescoço utilizando uma fita métrica marca Seca® (São Paulo, Brasil), flexível e não extensível, com precisão de 0,1 centímetros⁹⁴. O Quadro 4 apresenta os valores de referência para avaliação da circunferência do pescoço e risco cardiometabólico.

Risco para Doenças Cardiometabólicas	Valor de Referência Feminino
Normal	< 34
Risco leve	≥ 34
Risco elevado	≥ 36,5

Quadro 3. Valores de referência para avaliação da circunferência do pescoço e risco cardiometabólico.

Fonte: Ben-Noun *et al.*⁹⁴.

4.2.6 Relação Cintura-Estatura (RCest)

Para o cálculo da relação cintura-estatura, foi aferida a circunferência da cintura (cm) e dividido pela estatura (cm), conforme a fórmula a seguir:

$$\text{RCest} = \frac{\text{CC (cm)}}{\text{A (cm)}}$$

Onde: RCA = relação cintura-altura; CC = circunferência da cintura; A = altura.

O valor de referência adotado para avaliar o risco de desenvolvimento de complicações relacionadas a doenças cardiometabólicas a partir da relação cintura-estatura foi $\geq 0,5$ para mulheres^{95,96}.

4.2.7 Índice de Conicidade (ICON)

Esse indicador foi determinado com as medidas do peso, estatura e circunferência da cintura, sendo utilizado para avaliação da obesidade e distribuição da gordura corporal. O valor limítrofe para o índice de conicidade associado ao desenvolvimento de complicações relacionadas a obesidade e doenças cardiovasculares é 1,18 para o sexo feminino⁹⁷.

4.3 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR (NÃO TEVE INADEQUAÇÃO ENTÃO PODE

A avaliação do consumo alimentar foi feita 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, porcionamento, medidas caseiras, quantidades e horários de consumo.

As quantidades de energia, macronutrientes e o teor de cobre na dieta foram calculadas com auxílio do programa *Nutwin*, versão 1.5, do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo ⁹⁸. Os alimentos não encontrados no programa foram incluídos com base nas informações da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos ⁹⁹, da Tabela de Composição de Alimentos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ¹⁰⁰.

Após aplicação do registro alimentar de três dias, os valores de ingestão de cobre e de macronutrientes foram ajustados pela variabilidade intrapessoal e interpessoal, corrigida por técnicas de modelagem estatística incorporadas na plataforma online *Multiple Source Method – MSM* (versão 1.0.1) ^{101,102}.

Os dados foram inseridos no programa para estimar o consumo habitual, por meio da análise de regressão logística, verificando a probabilidade de ingerir um alimento ou nutriente em um dia aleatório, incluindo no modelo estatístico as covariáveis consideradas preditivas para a ingestão alimentar, como sexo e idade ^{103,104,105}.

Para avaliar a quantidade habitual consumida de alimentos a partir do registro alimentar de três dias, foi feita regressão linear simples. Em seguida, foi realizada a estimativa da ingestão diária usual dos nutrientes para cada participante, a partir da multiplicação entre a probabilidade do consumo e a quantidade usual de ingestão ^{102,105}.

Os valores dietéticos de macronutrientes e cobre 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 ^{106,107,108}.

Inicialmente, foi feita 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 determinada a quantidade

estimada de nutriente (Y_e) que o indivíduo deve consumir em conformidade à média individual de consumo de energia.

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

Onde:

β_0 = intercepto da regressão linear simples;

β_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.

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

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 e Kushi¹⁰⁹ propõem que a constante seja o consumo do nutriente estimado para a média do total de energia consumida pela população de estudo.

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

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.

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

Após o ajuste por energia, os valores de cobre foram corrigidos pela variabilidade intrapessoal e interpessoal. Foi realizada a análise de variância *One-way* ANOVA, para se obter o coeficiente de correlação corrigido pela variação intrapessoal e interpessoal. Por meio da média quadrática intrapessoal fornecida pela ANOVA têm-se o valor da variância intrapessoal (S_{intra2}), inerentes ao consumo de cobre¹¹⁰.

$$S_{intra}^2 = MQ_{intra}$$

Onde:

MQ_{intra} = Média quadrática intrapessoal

Além da variância intrapessoal, também será calculada a variância interpessoal (S_{inter}^2):

$$S_{inter}^2 = (MQ_{inter} - S_{intra}^2) / K$$

Onde:

MQ_{inter} = Média quadrática interpessoal;

K = número de dias de aplicação de inquérito alimentar.

Em seguida, foi calculado a variância total (S_{obs}) da distribuição observada, que é dada pela diferença das variâncias intra e interpessoal:

$$S_{obs} = S_{inter}^2 - S_{intra}^2 / K$$

Onde:

S_{obs} = variância total;

S_{intra} = variância intrapessoal;

S_{inter} = variância interpessoal

Posteriormente, para remover a variância intrapessoal, será utilizada a equação proposta pelo *US National Academy of Science Subcommittee on Criteria for Dietary Evaluation*:

$$\text{Valor ajustado do nutriente} = \text{média} + (x_1 - \text{média}) \times S_{inter} / S_{obs}$$

Onde:

Média = valor médio de ingestão do grupo;

x_1 = valor de ingestão de cada indivíduo.

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 lipídio¹¹¹. Para verificar a adequação da ingestão alimentar de cobre, foi utilizado como referência a EAR, contida nas DRI's, sendo 700 µg/dia para mulheres com idade a partir de 19 anos³⁹.

4.4 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Amostras de sangue venoso foram coletadas no período da manhã, entre 7 e 9 horas, estando as participantes em jejum mínimo de 12 horas, sendo utilizadas seringas plásticas descartáveis e agulhas de aço inoxidável, estéreis e descartáveis. O sangue colhido foi distribuído em tubos separados: (1) tubo com citrato de sódio para determinação do cobre; (2) tubo com ativador de coágulo para análise da glicose de jejum e insulina de jejum; (3) tubo com EDTA para determinação da hemoglobina glicada e (4) tubo com ativador de coágulo para determinar a atividade de ceruloplasmina.

4.5 DETERMINAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DO COBRE

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 utilizados para as análises foram desmineralizados segundo metodologia do Instituto Adolfo Lutz ¹¹². Os reagentes foram preparados e diluídos em água livre de íons processada pelo Milli-Q®Water System (Millipore, Massachusetts, EUA).

4.5.2 Separação dos Componentes do Sangue

O plasma foi separado do sangue total por centrifugação (CIENTEC® 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 -80 °C.

Para separação dos eritrócitos, e subsequente determinação do cobre, foram utilizados os métodos propostos por Whitehouse et al. ¹¹³ A massa eritrocitária foi lavada 3 vezes com 5mL de solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), sendo cuidadosamente homogeneizada por inversão e centrifugada (CIENTEC® 4K15, São Paulo, Brasil) a 2493xg por 10 minutos e o sobrenadante aspirado e descartado. Após a última centrifugação, a solução salina foi descartada e a massa eritrocitária foi extraída cuidadosamente com o auxílio de uma pipeta automática e transferida para microtubos, que foram mantidos à temperatura de -80°C para análise posterior.

4.5.3 Determinação do Cobre Plasmático e Eritrocitário

As análises do cobre plasmático e eritrocitário foram feitas no Laboratório de Espectrometria de Emissão Atômica – Embrapa (Centro Nacional de Pesquisa de Milho e Sorgo). A análise desse mineral foi realizada em espectrômetro de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente (720 ICP/OES, Varian Inc., Estados Unidos)^{114,115,116}. O aparelho foi configurado com as seguintes condições experimentais: 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 amostras de plasma foram diluídas em 1:20 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,05% (v/v) HNO³. As amostras de eritrócitos/papa de hemácias foram diluídas em 1:60 (v/v) da seguinte forma: 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,2% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza), 0,1% (v/v) HNO³. Todos os padrões foram preparados da mesma forma que as amostras. As curvas de calibração foram preparadas nas seguintes concentrações: 1, 5, 10, 20, 50 e 100 µg/L em soluções diluentes contendo 3,0% (m/v) 1-butanol, 0,1% (v/v) TAMA (surfactante de alta pureza) e 0,05% (v/v) HNO³.

A escolha das linhas espectrais de análise foi baseada tanto na sua sensibilidade quanto na interferência espectral. A leitura para o cobre foi realizada no comprimento de onda de 324,760 nm. Os limites de detecção foram determinados a partir da equação: $3 \times \text{desvio padrão de 10 medições do branco}$, dividido pela declividade da curva de calibração. Amostras de material de referência certificado (Seronorm® Oligoelement Serum, Noruega) foram determinadas para validar as medições analíticas em ICP-OES. Foram considerados como valores de referência o intervalo entre 80 e 155 µg/dL para o cobre plasmático¹¹⁷ e 30,5-132,2 µg/dL para o cobre eritrocitário¹¹⁸.

4.6 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE DE CERULOPLASMINA

A atividade da ceruloplasmina foi determinada em espectrofotômetro Bel Photonics UV/Vis (modelo SF200DM, Osasco SP, Brasil) a 490 nm segundo o método proposto por Stepień e Guy¹¹⁹, que se baseia na medida de absorbância do cromóforo o-dianisidina dihidroclorato oxidada em pontos de tempo fixos (5 e 15 minutos). Para o meio de reação, utilizou-se 20 µL de soro, 80 µL de solução tampão de ácido acetato de sódio e ácido acético

glacial (pH 5,0), 25 µL de o-dianisidina dihidroclorato e 230 µL de solução de ácido sulfúrico (9 mol/L).

Inicialmente a solução tampão de acetato (80 µL) foi pipetado em placas de 96 poços separadamente (uma marcada com '5 min' e a outra com 15'min'), seguido pela adição de 20 µL de amostra de soro em cada poço individual. Ambas as placas foram colocadas em banho-maria a 30° C por 5 minutos para a equilibrar a temperatura antes de pipetar 25 µL do reagente o-dianisidina dihidroclorato (pré-incubado a 30° C) em cada poço de ambas as placas, sendo posteriormente colocadas novamente no banho-maria.

Após exatamente 5 minutos, a primeira placa foi retirada do banho-maria e 230 µL de ácido sulfúrico 9 mol/L foram adicionados e misturados imediatamente. E ao final dos 15 minutos, a placa identificada com 15 minutos foi retirada e o mesmo procedimento descrito anteriormente foi realizado. Em seguida a absorbância das soluções (o-dianisidina dihidroclorato oxidada) foram medidas a 490 nm no espectrofotômetro. A atividade enzimática da ceruloplasmina foi expressa em Unidades Internacionais (U/I) em termos de substrato consumidos a partir das seguintes fórmulas matemáticas:

$$\text{Substrato oxidado} = (\text{aumento de absorbância} \times 0,355 \times 50) \times 1 / (9,6 \times 10) \text{ } \mu\text{mol/mL por minuto}$$

$$\text{Atividade da ceruloplasmina} = (A_{15} - A_5) \times 1,85 \text{ U/L}$$

Sendo que A_{15} e A_5 são as absorbâncias medidas das soluções "15 minutos" e "5 minutos", respectivamente e o fator 1,85 foi obtido da seguinte forma: 9,6 = absorvidade molar do cromóforo (o-dianisidina dihidroclorato oxidada) em termos de substrato consumido ($\text{mL mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$); 0,355 mL = fator de correção para o volume final da solução medida; 50 = correção para o volume de soro utilizado (0,02 mL); e 10 = tempo de incubação (minutos); 1 = comprimento do poço de microtitulação. Ainda, considerou-se como valores de referência para atividade de ceruloplasmina o intervalo entre 12 e 166 U/L.

4.7 DETERMINAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO

A análise das concentrações séricas de glicemia e insulina de jejum, bem como a avaliação da hemoglobina glicada foram realizadas no Laboratório da DexLab, na cidade de Teresina, Piauí.

4.7.1 Concentração Sérica de Glicose de Jejum

A análise das concentrações plasmáticas da glicose foi realizada por meio do método enzimático colorimétrico, sendo considerados indicativos de diabetes os valores iguais ou superiores a 126 mg/dL, segundo os critérios definidos pela *American Diabetes Association* (ADA) ¹²⁰.

4.7.2 Avaliação da Hemoglobina Glicada

A análise da hemoglobina glicada foi realizada por meio do método de cromatografia de troca iônica e os valores iguais ou superiores a 6,5% foram adotados como ponto de corte para o diagnóstico de diabetes ¹²¹.

4.7.3 Concentração Sérica de Insulina de Jejum

As concentrações de insulina no soro foram analisadas por meio do método de quimioluminescência, tendo como padrão de referência os valores entre 6 a 27 µU/mL ¹²⁰.

4.7.4 Caracterização da Resistência à Insulina

Para caracterização da resistência à insulina, utilizou-se a versão atualizada do modelo matemático de avaliação da homeostase para resistência à insulina (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* – HOMA) calculado a partir das concentrações de glicose de jejum e insulina em jejum. Sendo considerado valores acima de 2,71 como indicados do quadro de resistência à insulina ¹²².

$$\text{HOMAR-IR} = \frac{\text{insulina } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicose } (\text{mmol/L})}{22,5}$$

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram organizados em planilhas do Excel®, para realização de análise descritiva das variáveis observadas nos grupos estudados. Posteriormente, os dados foram exportados para o programa SPSS (for Windows® versão 22.0) para análise estatística expressos em média (desvio-padrão).

A pressuposição de normalidade das variáveis foi avaliada por meio do teste de *Kolmogorov-Sminorv*. Para fins de comparação entre os grupos estudados, o teste “t” de *Student* foi utilizado para as variáveis com distribuição normal entre os parâmetros antropométricos, consumo alimentar, parâmetros bioquímicos do controle glicêmico e o teste de *Mann-Whitney* para aquelas com distribuição não paramétrica em relação aos parâmetros antropométricos, consumo alimentar do cobre e parâmetros bioquímicos do cobre. Para o estudo de correlações entre os parâmetros de controle glicêmico e concentrações de cobre plasmático, eritrocitário, ceruloplasmina e cobre dietético, foi utilizado o coeficiente de correlação linear de *Pearson* para os dados com distribuição normal e o coeficiente de correlação de *Spearman* para aqueles com distribuição não paramétrica. Todos os testes foram considerados significativos quando o $p < 0,05$, adotando-se um intervalo de confiança de 95%.

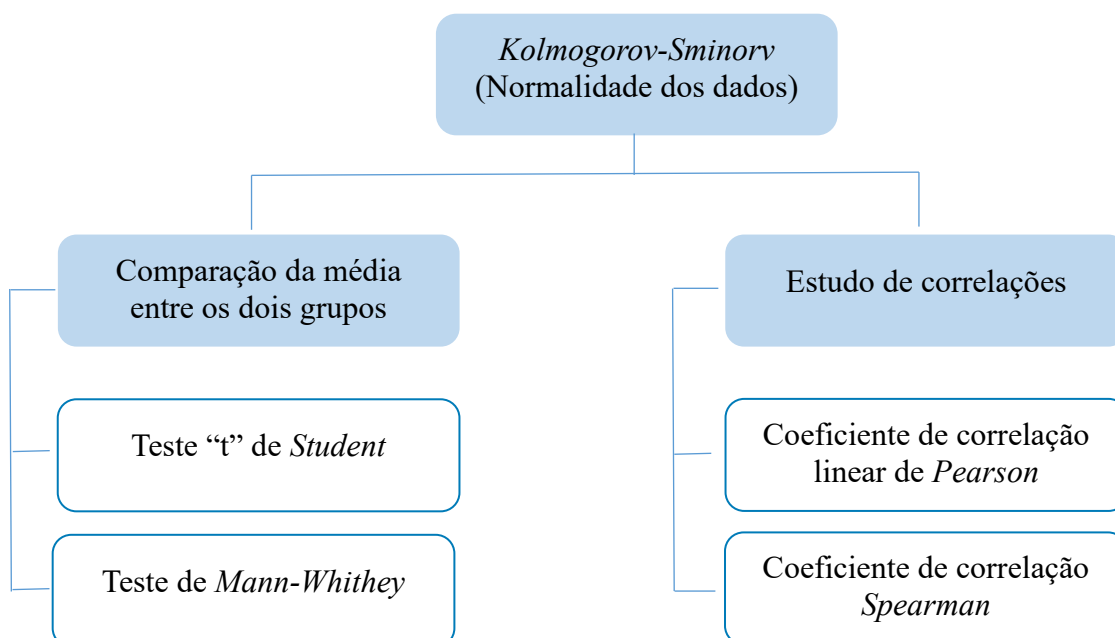


Figura 7. Fluxograma da análise estatística dos dados. Fonte: Elaborada pela autora, 2024.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO INDIVIDUAL DAS PARTICIPANTES DO ESTUDO

Na Tabela 1 estão apresentados os valores de médios e desvios-padrões da idade e dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional. Observou-se diferença estatística significativa em relação ao peso, índice de massa corpórea, circunferência da cintura, circunferência do pescoço, razão cintura/quadril, razão cintura/altura e índice de conicidade ($p < 0,05$).

Parâmetros	Caso (n = 84) Média ± DP	Controle (n= 119) Média ± DP	p
Idade (anos) ^b	33,26 ± 7,47	32,29 ± 8,50	0,224
Peso (Kg) ^a	103,49 ± 18,37	56,76 ± 5,73	<0,001*
Altura (cm) ^a	159,93 ± 6,45	159,03 ± 6,44	0,326
IMC (Kg/m ²) ^b	40,42 ± 6,61	22,43 ± 1,63	<0,001*
CC (cm) ^a	110,17 ± 14,51	72,93 ± 5,73	<0,001*
CP (cm) ^b	39,46 ± 3,33	31,77 ± 1,94	<0,001*
RCQ ^b	0,85 ± 0,06	0,76 ± 0,05	<0,001*
RCA ^b	0,69 ± 0,09	0,46 ± 0,04	<0,001*
ICON (cm) ^a	1,26 ± 0,09	1,12 ± 0,07	<0,001*

Tabela 1. Valores médios e desvios padrão da idade e parâmetros antropométricos das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Os dados são apresentados em: Média (Desvio padrão). ^aTeste *t Student*; ^bTeste de *Mann-Whitney*; Negrito: $p < 0,05$. IMC: índice de massa corpórea; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-circunferência do quadril (caso = 82); CP: circunferência do pescoço (caso = 82); RCA: relação cintura-altura; ICON: índice de conicidade.

5.2 AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR

Os resultados obtidos da avaliação do consumo alimentar em relação à quantidade de energia, macronutrientes e cobre das mulheres com obesidade e do grupo controle estão descritos na Tabela 2. Verificou-se que não houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação a energia, macronutrientes e cobre ($p < 0,05$).

Parâmetros	Caso (n = 53) Média ± DP	Controle (n = 99) Média ± DP	p
Energia (Kcal) ^a	1568,96 ± 547,40	1695,26 ± 427,21	0,118
Carboidratos (%) ^a	52,59 ± 17,56	52,61 ± 16,30	0,994
Proteínas (%) ^a	21,58 ± 8,71	20,50 ± 6,95	0,406
Lipídeos (%) ^a	28,3 7±10,86	29,97 ± 9,68	0,355
Cobre dietético (mg) ^b	0,71 ± 0,22	0,69 ± 0,23	0,464

Tabela 2. Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia, macronutrientes e cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Os dados são apresentados em: Média (Desvio padrão) ^aTeste *t Student*; ^bTeste de *Mann-Whitney*; **Negrito**: $p < 0,05$. Valores de referência: 45 a 65% de carboidratos, 10 a 35% de proteína, e 20 a 35% de lipídio ¹¹¹ (EAR) = 0,7 mg cobre/dia, faixa etária > 19 anos (sexo feminino) ³⁹ (caso=41; controle = 87).

5.3 PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E CONTROLE GLICÊMICO

Na Tabela 3 mostra os valores médios e desvio-padrão das concentrações plasmática e eritrocitárias de cobre e atividade da ceruloplasmina no soro do grupo controle e das mulheres com obesidade. Os resultados obtidos mostram que houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação ao cobre plasmático e eritrocitário ($p < 0,05$).

Parâmetros	Caso (n = 84) Média ± DP	Controle (n = 119) Média ± DP	p
Cobre plasmático (µg/dL)	114,33 ± 6,13	95,44 ± 4,47	<0,001*
Cobre eritrocitário (µg/dL)	54,99 ± 5,69	75,80 ± 4,87	<0,001*
Ceruloplasmina (U/L)	34,20 ± 27,36	35,89 ± 30,08	0,824

Tabela 3. Valores médios e desvios padrão dos parâmetros bioquímicos do cobre das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Os dados são apresentados em: Média (Desvio padrão) Teste de *Mann-Whitney*; **Negrito**: $p < 0,05$. Valores de referência: Cobre plasmático = 80 a 155 µg/dL ¹¹⁷ Cobre eritrocitário = 30,5 a 132,2µg/dL ¹¹⁸ Ceruloplasmina = 12 e 166 U/L ¹¹⁹ (caso = 43; controle = 49).

Os valores de médios e desvio-padrão dos parâmetros de controle glicêmico das participantes com obesidade e do grupo controle, estão dispostas na Tabela 4. A partir da análise desses resultados, observou-se que houve diferença estatística significativa para glicemia de jejum ($p < 0,05$).

Parâmetros	Caso (n = 80) Média ± DP	Controle (n =119) Média ± DP	p
Glicemia de jejum (mg/dL)	87,98 ± 14,42	81,96 ± 10,96	0,003*
Insulina de jejum (Ulu/mL)	10,38 ± 4,48	10,44 ± 3,35	0,738
HOMA-IR	2,22 ± 1,03	2,15 ± 0,82	0,751
HBA1c (%)	5,22 ± 0,57	5,16 ± 0,83	0,423

Tabela 4. Valores médios e desvios padrão dos parâmetros bioquímicos do controle glicêmico das mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

Os dados são apresentados em: Média (Desvio padrão). Teste *t Student*; **Negrito:** $p < 0,05$. HOMA-IR = Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance; HBA1c: hemoglobina glicada. Valores de referência: Glicemia de jejum = <126 mg/dL¹²⁰; Insulina de jejum = 6 a 27 μ U/mL¹²⁰ (controle = 118); HOMA-IR = 2,71¹²² (caso=79); HBA1c = $> 6,5\%$ ¹²¹ (caso = 82; controle = 118).

5.4 CORRELAÇÃO ENTRE PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO COBRE E MARCADORES DO CONTROLE GLICÊMICO

A Figura 8 apresenta a análise de correlação linear entre os parâmetros de avaliação do cobre e os marcadores de controle glicêmico das mulheres com obesidade e grupo controle. Verificou-se que houve uma correlação fraca positiva e significativa entre as concentrações de cobre plasmático com a insulina de jejum e o índice de HOMA-IR no grupo das mulheres com obesidade ($p < 0,05$).

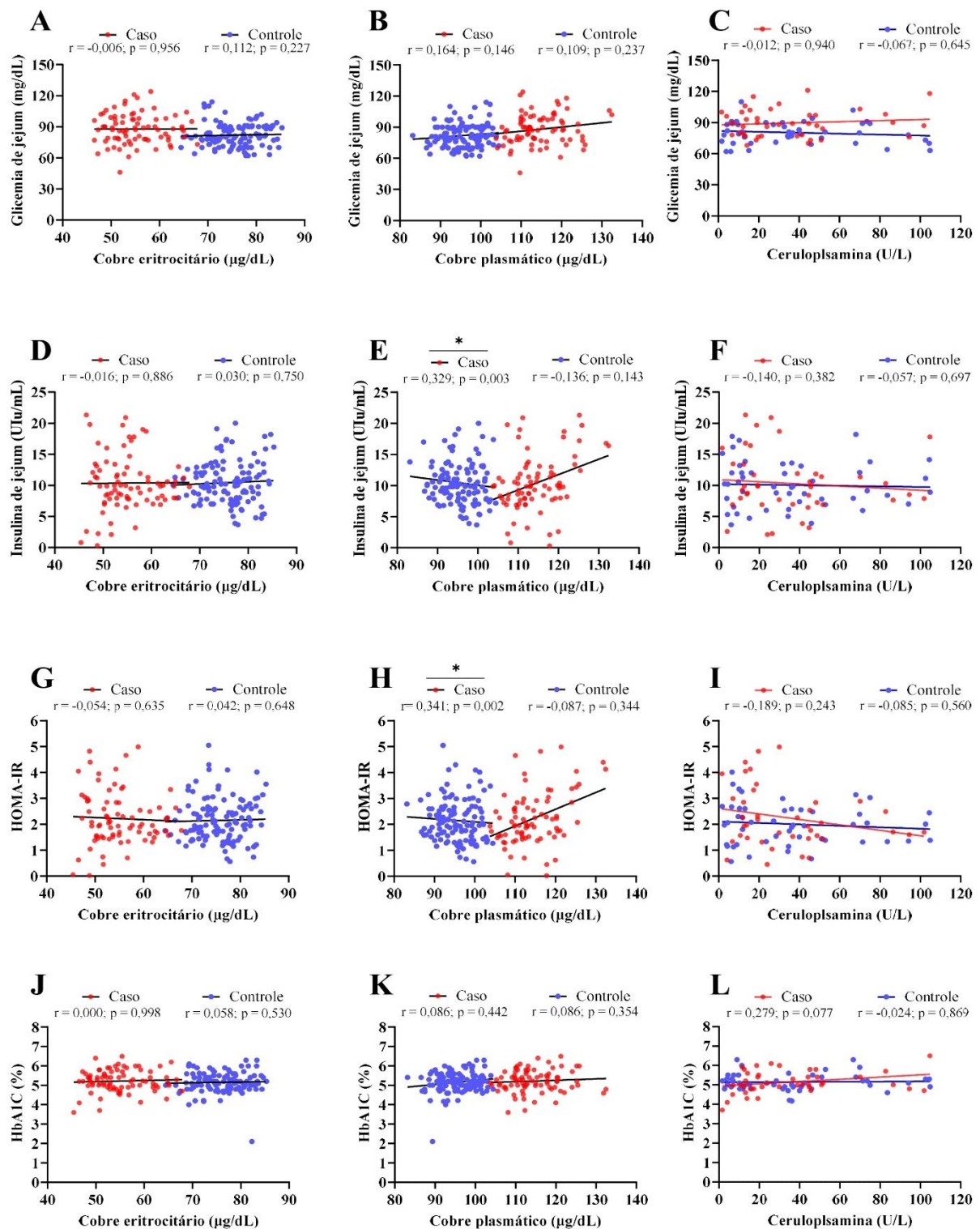


Figura 8. Análise de correlação linear simples entre indicadores de controle glicêmico e os as concentrações plasmáticas, eritrocitárias e de atividade da ceruloplasmina nas mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina-PI, Brasil, 2024.

(A) cobre eritrocitário e glicemia de jejum; (B) cobre plasmático e glicemia de jejum, (C) ceruloplasmina e glicemia de jejum, (D) cobre eritrocitário e insulina de jejum, (E) cobre plasmático e insulina de jejum, (F) ceruloplasmina e insulina de jejum, (G) cobre eritrocitário e HOMA-IR, (H) cobre plasmático e HOMA-IR, (I) ceruloplasmina e HOMA-IR, (J) cobre eritrocitário e HbA1C, (K) cobre plasmático e HbA1C, (L) ceruloplasmina e HbA1C. *Significância foi encontrada em E e H, com $p < 0,05$. Correlação de *Spearman* foi utilizada para valores de R e p.

5.5 CORRELAÇÃO ENTRE O COBRE DIETÉTICO E PARÂMETROS DO CONTROLE GLICÊMICO

A análise de correlação linear entre o cobre dietético e os parâmetros de controle glicêmico das participantes do estudo é apresentada na Figura 9. Os resultados obtidos não revelam correlação entre o consumo de cobre e os parâmetros de controle glicêmico nos grupos avaliados.

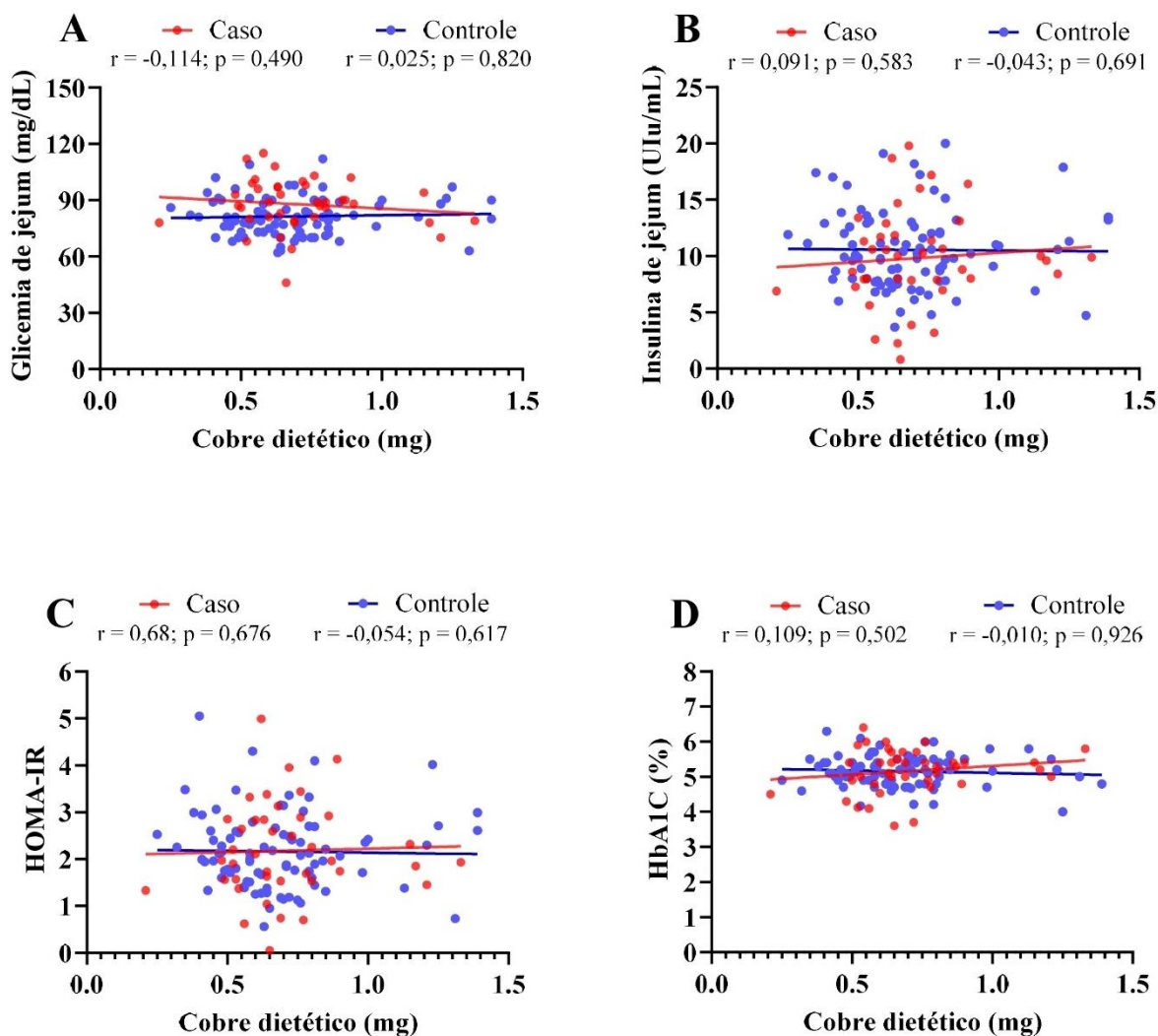


Figura 9. Análise de correlação linear simples entre indicadores de controle glicêmico e cobre dietético nas mulheres com obesidade e grupo controle. Teresina - PI, Brasil, 2024.

(A) cobre dietético e glicemia de jejum, (B) cobre dietético e insulina de jejum, (C) cobre dietético e HOMA-IR, (D) cobre dietético e HbA1C. Correlação de *Spearman* foi utilizada para valores de R e p.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo foram avaliados parâmetros de avaliação do estado nutricional relativo ao cobre e marcadores do controle glicêmico, bem como foi investigada a existência de correlação entre essas variáveis em mulheres com obesidade e um grupo controle. Os resultados da análise do consumo alimentar não apresentaram diferenças estatísticas significativa com relação à ingestão de energia, carboidratos, proteínas, lipídeos e cobre entre os grupos avaliados. Sobre o consumo energético, em particular, destaca-se que a semelhança nos dados obtidos entre os grupos possa ser decorrente de alguns fatores como por exemplo, falha do preenchimento do registro alimentar, uma vez que indivíduos com obesidade tendem a sub-relatar a quantidade e a qualidade dos alimentos comumente presentes nas dietas consumidas ¹²³.

Com relação aos valores encontrados de cobre nas dietas avaliadas, pode-se verificar que não houve diferença entre os grupos, sendo que as quantidades do mineral estavam adequadas de acordo com a recomendação do *Institute of Medicine* ³⁹ para essa faixa etária. No entanto, destaca-se que a literatura mostra teor de cobre elevado em dietas consumidas por mulheres com obesidade, sendo provavelmente em decorrência do consumo de alimentos fontes do mineral, como tubérculos, pães e massas, chocolates, achocolatados, amendoins e castanhas, conforme dados dos estudos realizados por Jiang *et al.* ¹²⁴, Lin *et al.* ¹²⁵ e Phelan *et al.* ¹²⁶.

Os resultados obtidos da análise dos biomarcadores do cobre demonstraram concentrações elevadas desse mineral no plasma nas mulheres com obesidade quando comparado ao grupo controle, sendo que esses dados estão de acordo com as pesquisas de Gu *et al.* ¹⁰, Tinkov *et al.* ¹³ e Wu *et al.* ¹²⁷. Sobre tal resultado, destaca-se a influência da disfunção do tecido adiposo caracterizada pelo aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, as quais acentuam a expressão de ceruloplasmina hepática e a cuproenzima SSAO, com consequente aumento das concentrações desse mineral na corrente sanguínea ^{128,129}.

A hipozincemia presente na obesidade constitui outro fator contribuinte para o aumento dos valores de cobre no plasma, uma vez que em situação de redução do zinco ocorre um mecanismo de competição por substratos entre o zinco e cobre durante o transporte desses minerais na corrente sanguínea, resultando no aumento das concentrações de cobre no soro. Além disso, as concentrações reduzidas de zinco também induzem a liberação de citocinas inflamatórias, as quais contribuem para o aumento da expressão de ceruloplasmina pelo fígado e consequentemente para as quantidades desse mineral no sangue ^{10,130}.

Os resultados da avaliação das concentrações de cobre nos eritrócitos revelaram valores reduzidos nas mulheres com obesidade quando comparadas ao grupo controle, embora dentro do padrão de normalidade, sendo tal fato decorrente da possível redução da enzima superóxido dismutase nessas células, uma vez que aproximadamente 60% da quantidade de cobre presente desse compartimento sanguíneo estão ligadas a essa enzima ^{131,132}. De forma semelhante Sousa *et al.* ¹³¹ e Brito *et al.* ¹³³ observaram concentrações eritrocitárias reduzidas de cobre em mulheres com obesidade. Por outro lado, as pesquisas realizadas por Lima *et al.* ¹³⁴ e Jardim-Botelho *et al.* ¹³⁵, não evidenciaram associação entre as concentrações do mineral nos eritrócitos entre indivíduos com obesidade e eutróficos.

Nesse estudo foi realizada a análise da atividade da proteína ceruloplasmina, objetivando avançar na compreensão da homeostase do cobre em indivíduos com obesidade, sendo que não foi verificado diferença estatística significativa entre os grupos. Nesse mesmo sentido, Safavi, Ziaei, Maracy ¹³⁶, realizaram um estudo de associação entre as concentrações de ceruloplasmina e parâmetros de adiposidade e não identificaram associação entre essas variáveis.

Sobre os dados obtidos dos marcadores do controle glicêmico, pôde-se verificar diferença estatística significativa em relação as concentrações da glicose em jejum entre os grupos, com valores superiores nas mulheres com obesidade, embora atendendo os valores de normalidade. Nesse aspecto, destaca-se que não foi verificado significativa entre as médias da hemoglobina glicada em ambos os grupos. Assim, as concentrações da glicose elevadas no grupo caso, possam ser decorrente fatores que comumente alteram esse parâmetro, como por exemplo exercício físico, estresse, medicamentos e alimentação ingerida no dia anterior do exame ^{137,138}. Em consonância com este resultado, Zhang *et al.* ¹³⁹ e Arket *et al.* ¹⁴⁰, também observaram concentrações elevadas de glicemia de jejum em indivíduos com obesidade.

Na perspectiva de obter um melhor entendimento sobre a participação do cobre na resistência à insulina, conduziu-se a análise de correlação entre os parâmetros relativos ao estado nutricional do mineral com os marcadores do controle glicêmico. Pôde-se identificar um resultado positivo significativo entre as concentrações de cobre plasmático e insulina de jejum e o índice HOMA-IR nas mulheres com obesidade. Uma justificativa para tal resultado trata do fato de que o cobre atua como agente pró-oxidante, quando em concentrações elevadas, favorecendo a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio.

Ressalta-se que esses compostos pró-oxidantes comprometem a translocação do GLUT-4, bloqueiam a cascata de fosforilação das proteínas IRS em serinas e induzem a disfunção

mitocondrial das células β pancreáticas, contribuindo para alterações na síntese e sinalização da insulina^{80,81}. Nessa discussão, é oportuno chamar atenção para dados de outros estudos que revelaram resultados significativos com outros marcadores diferentes daqueles verificados neste estudo, como por exemplo os estudos Kerkadi *et al.*¹⁴¹ e Zhang *et al.*¹⁴² observaram correlação positiva entre as concentrações de cobre no plasma e os valores de glicemia de jejum e hemoglobina glicada.

Nessa abordagem, ressalta-se que embora a obesidade seja marcada pela presença de desordens metabólicas, as mulheres avaliadas neste estudo não apresentaram diferenças estatísticas significativas nos parâmetros de controle glicêmico quando comparadas às eutróficas. Sobre esse aspecto, a literatura destaca possíveis justificativas para valores adequados dos parâmetros bioquímicos comumente encontrados na população com obesidade, como por exemplo a presença de um fenótipo metabolicamente saudável, composição da dieta consumida pelas participantes do estudo, em particular, no que diz respeito aos tipos de carboidratos, bem como o nível de exercício físico e a influência genética.

Diante da complexidade da temática, é importante chamar atenção para alguns aspectos que podem ter limitado uma discussão mais aprofundada, a exemplo da fragilidade na obtenção de informação sobre o consumo alimentar, ausência da análise de outros marcadores do cobre, como por exemplo a proteína SSAO, a proteína CCS nos eritrócitos, a superóxido dismutase eritrocitária e a concentração de cobre nas plaquetas e nos adipócitos, bem como, a análise de parâmetros do estresse oxidativo, pois tais parâmetros certamente poderiam ter contribuindo para uma melhor fundamentação na discussão dos resultados obtidos.

Portanto, considerado a inconsistência e escassez de estudos acerca dos mecanismos envolvidos nas alterações da homeostase do cobre em indivíduos com obesidade, bem como, a possível contribuição desse mineral na manifestação da resistência à insulina, torna-se evidente a importância da realização de pesquisas sobre o tema para melhor fundamentar a relação de nutrientes no desenvolvimento de desordens metabólicas associada a obesidade.

7 CONCLUSÃO

- As mulheres com obesidade deste estudo apresentam ingestão de energia, macronutrientes e cobre dentro da faixa de recomendação;
- O estudo evidência que as mulheres com obesidade possuem alterações no estado nutricional relativo ao cobre, sendo essas caracterizadas por concentrações elevadas desse mineral no plasma e reduzidas nos eritrócitos, entretanto não apresentaram alterações nas concentrações séricas de ceruloplasmina;
- As mulheres com obesidade apresentam concentrações superiores de glicemia de jejum quando comparadas ao grupo controle, porém, dentro da faixa de normalidade;
- O estudo revela correlação positiva significativa entre o cobre plasmático e as concentrações de insulina de jejum e índice de HOMA-IR. Tal resultado sugere a influência desse mineral nos parâmetros de controle glicêmico nas mulheres com obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2020: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2020. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
2. Cuciureanu M, Cătălin-Cezar Caratașu, Gabrielian L, Frasinariu O, Laura Elisabeta Checherita, Laura Mihaela Trandafir, et al. 360-Degree Perspectives on Obesity. *Medicina-lithuania*. 2023 Jun 9;59(6):1119–9.
3. Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020 Feb 25;7(22).
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 May 13;20(9):2358.
5. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*. 2019 Oct 14;234(6):8152–61.
6. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological Reviews* [Internet]. 2018 Oct;98(4):2133–223.
7. Tan PY, Soma Roy M. Dietary copper and selenium are associated with insulin resistance in overweight and obese Malaysian adults. *Nutrition Research*. 2021 Sep;93:38–47.
8. Myint ZW, Oo TH, Thein KZ, Tun AM, Saeed H. Copper deficiency anemia: review article. *Annals of Hematology*. 2018 Jun 29;97(9):1527–34.
9. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, Toxicity and Oxidative Stress. *Current Medicinal Chemistry*. 2005 May 1;12(10):1161–208.
10. Gu K, Li X, Xiang W, Jiang X. The Relationship Between Serum Copper and Overweight/Obesity: a Meta-analysis. *Biological Trace Element Research*. 2019 Jul 12;194(2):336–47.
11. Thillan K, Lanerolle P, Thoradeniya T, Samaranayake D, Chandrajith R, Wickramasinghe P. Micronutrient status and associated factors of adiposity in primary school children with normal and high body fat in Colombo municipal area, Sri Lanka. *BMC Pediatrics*. 2021 Jan 6;21(1).
12. Ngu YJ, Skalny AV, Tinkov AA, Tsai CS, Chang CC, Chuang YK, et al. Association Between Essential and Non-essential Metals, Body Composition, and Metabolic Syndrome in Adults. *Biological Trace Element Research*. 2022 Jan 7;200(12):4903–15.

13. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Shehtman AM, Boev VM, Nikonorov AA. Influence of iron and copper consumption on weight gain and oxidative stress in adipose tissue of Wistar rats. *Interdisciplinary Toxicology*. 2012 Aug 1;5(3):127–32.
14. Kim HN, Song SW. Concentrations of Chromium, Selenium, and Copper in the Hair of Viscerally Obese Adults are Associated with Insulin Resistance. *Biological Trace Element Research*. 2014 Mar 19;158(2):152–7.
15. Panic A, Stanimirovic J, Sudar-Milovanovic E, Isenovic ER. Oxidative stress in obesity and insulin resistance. *Exploration of Medicine*. 2022 Feb 23;58–70.
16. Lowe J, Rosilane Taveira-da-Silva, Hilário-Souza E. Dissecting copper homeostasis in diabetes mellitus. *Iubmb Life*. 2017 Mar 9;69(4):255–62.
17. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*. 2015;6(3):456.
18. Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*. 2005 Aug;26(4-5):268–98.
19. Araújo CC, Horst MA, Cominetti C. Cobre. In: Rossi L, Poltronieri F (Orgs.). *Tratado de nutrição e dietoterapia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2019. pp. 137–42.
20. Pierson H, Yang H, Lutsenko S. Copper Transport and Disease: What Can We Learn from Organoids? *Annual Review of Nutrition*. 2019 Aug 21;39(1):75–94.
21. Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, et al. ESPEN micronutrient guideline. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* [Internet]. 2022 Jun 1;41(6):1357–424.
22. Manto M. Abnormal Copper Homeostasis: Mechanisms and Roles in Neurodegeneration. *Toxics*. 2014 Jun 18;2(2):327–45.
23. Wazir SM, Ghobrial I. Copper deficiency, a new triad: anemia, leucopenia, and myeloneuropathy. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* [Internet]. 2017 Sep 19 [cited 2020 May 20];7(4):265–8.
24. De Feo CJ, Aller SG, Siluvai GS, Blackburn NJ, Unger VM. Three dimensional structure of the human copper transporter hCTR1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106: 4237–4242.
25. Gupta A, Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med. Chem.* v.1; n.6; p.1125–1142, 2009.
26. Öhrvik H, Thiele DJ. How Copper Traverses Cellular Membranes Through the Mammalian Copper Transporter 1, Ctr1. *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. 2014; 1314:32–41.
27. Ruttkay-Nedecky B, Nejdli L, Gumulec J, Zitka O, Masarik M, Eckschlager T, et al. The Role of Metallothionein in Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2013 Mar 15 [cited 2019 Jun 14];14(3):6044–66.

28. Baker ZN, Cobine PA, Leary SC. The mitochondrion: a central architect of copper homeostasis. *Metallomics*. 2017; 9(11): 1501-1512.
29. Pereira TC, Campos MM, Bogo MR. Copper toxicology, oxidative stress and inflammation using zebrafish as experimental model. *J Appl Toxicol*. 2016; 36(7): 876-85.
30. Doguer C, Ha JH, Collins JF. Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Compr Physiol*. 2018; 8(4): 1433-1461.
31. Abou Zeid C, Kaler SG. Normal Human Copper Metabolism. In: Weiss KH, Schilsky M. *Wilson Disease*. Academic Press, 2019. p. 17–22.
32. Linder MC. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update. *Metallomics*. 2016;8(9):887–905.
33. Sousa MP, Sousa TGV, Marreiro DN. Cobre. In: Marreiro, DN, Cozzolino SMF (Orgs.). *Obesidade e Nutrição*. Barueri [SP]: Manole, 2023. pp.357-379.
34. Hordyjewska A, Popiolek Ł, Kocot J. The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals*. 2014 Aug;27(4):611–21.
35. Linder MC. Copper Homeostasis in Mammals, with Emphasis on Secretion and Excretion. A Review. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 13;21(14):4932.
36. Levenson CW. Mechanisms of copper conservation in organs. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1998 May;67(5):978S981S.
37. Hashimoto LL, Pedrosa LFC, Cominetti C, Cozzolino SMF. Cobre. In: Cozzolino SMF.(org.). *Biodisponibilidade de Nutrientes*. São Paulo: Editora Manole, 2016. p. 705-727.
38. Kodama H, Fujisawa C, Bhadhprasit W. Inherited copper transport disorders: biochemical mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Drug Metab*. 2012; 13(3):237–250.
39. Institute Of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy, Washington, DC, p. 650, 2001.
40. Wang X, Garrick MD, Collins JF. Animal Models of Normal and Disturbed Iron and Copper Metabolism. *The Journal of Nutrition* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Dec 12];149(12):2085–100.
41. Członkowska A, Litwin T, Dusek P, Ferenci P, Lutsenko S, Medici V, et al. Wilson disease. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2018 Sep 6;4(1):1–20.
42. Tümer Z, Møller LB. Menkes disease. *European Journal of Human Genetics*. 2009 Nov 4;18(5):511–8.
43. Fukai T, Ushio-Fukai M, Kaplan JH. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2018 Aug 1;315(2):C186–201.
44. Barceloux DG. Copper. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):217–30.

45. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 Sep 6;12(1).
46. da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiological Reports* [Internet]. 2020 Oct 10;8(19).
47. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2023; 14:1149239.
48. Soares, TC, Morais, JBS, Dias, TMS. Obesidade e resistência à insulina. In: Marreiro, DN, Cozzolino, SMF (Orgs.). *Obesidade e Nutrição*. Barueri [SP]: Manole, 2023. pp.48-65.
49. Fontenelle LC, Feitosa MM, Morais JBS, Severo JS, Freitas TEC de, Beserra JB, et al. The role of selenium in insulin resistance. *Braz J Pharm Sci (Online)* [Internet]. 2018 54(1), e00139–9.
50. Kolb H, Kempf K, Röhling M, Martin S. Insulin: too much of a good thing is bad. *BMC Medicine*. 2020 Aug 21;18(1).
51. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *The Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2021 Jan 4;131(1).
52. Cruz KJC, de Oliveira ARS, Morais JBS, Severo JS, Mendes PMV, de Sousa Melo SR, et al. Zinc and Insulin Resistance: Biochemical and Molecular Aspects. *Biological Trace Element Research*. 2018 Mar 21;186(2):407–12.
53. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [Internet]. 2014 Jan 1;6(1):a009191–1.
54. Nagappan A, Shin J, Jung MH. Role of Cannabinoid Receptor Type 1 in Insulin Resistance and Its Biological Implications. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2019 Apr 29;20(9):2109.
55. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences* [Internet]. 2018;14(11):1483–96.
56. Hirabara SM, Gorjão R, Vinolo MA, Rodrigues AC, Nachbar RT, Curi R. Molecular Targets Related to Inflammation and Insulin Resistance and Potential Interventions. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012; 2012:1–16.
57. Ahmed B, Sultana R, Greene M. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021 May 1; 137:111315.
58. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? *Journal of Cellular Biochemistry* [Internet]. 2017 May 31; 118(11):3577–85.

59. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, Hepatic and Inflammatory Biomarkers and Incidence of Type 2 Diabetes. The CoLaus Study. Herder C, editor. PLoS ONE. 2012 Dec 12;7(12):e51768.
60. Rogero M, Calder P. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018 Mar 30;10(4):432.
61. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014 Mar;1842(3):446–62.
62. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2016 Jan 4;126(1):12–22.
63. Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, Jelic-Ivanovic Z, Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism* [Internet]. 2019 Mar; 92:71–81.
64. Nandipati KC, Subramanian S, Agrawal DK. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2016 Nov 21;426(1-2):27–45.
65. Morais JBS, Severo JS, Beserra JB, de Oliveira ARS, Cruz KJC, de Sousa Melo SR, et al. Association Between Cortisol, Insulin Resistance and Zinc in Obesity: a Mini-Review. *Biological Trace Element Research* [Internet]. 2019 Jan 7;191(2):323–30.
66. Martins LM, Oliveira ARS, Cruz KJC, Torres-Leal FL, Marreiro D do N. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Dec 13];50(4):677–92.
67. Yang H, Liu CN, Wolf RM, Ralle M, Dev S, Pierson H, et al. Obesity is associated with copper elevation in serum and tissues. *Metallomics: Integrated Biometal Science* [Internet]. 2019 Aug 1;11(8):1363–7.
68. Kim OU, Shin MJ, Moon J, Chung JH. Ceruloplasmina plasmática como biomarcador da obesidade: uma abordagem proteômica. *Clin Biochem*. 2011; 44:351–356.
69. Arner E, Forrest AR, Ehrlund A, et al. Ceruloplasmin is a novel adipokine which is overexpressed in adipose tissue of obese subjects and in obesity associated cancer cells. *PLoS One*. 2014; 9(3):e80274.
70. Nathaniel, Lee HP, Flood VJ, San JA, Gillette SK, Heffern MC. Fatty Acid Uptake in Liver Hepatocytes Induces Relocalization and Sequestration of Intracellular Copper. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022 Apr 11;9.
71. Malavolta M, Piacenza F, Basso A, Giacconi R, Costarelli L, Mocchegiani E. Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mech Ageing Dev*. 2015; 151: 93-100. doi: 10.1016/j.mad.2015.01.004.

72. Olechnowicz J, Tinkov A, Skalny A, Suliburska J. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *J Physiol Sci*. 2018; 68(1): 19-31. doi: 10.1007/s12576-017-0571-7.
73. Abella A, García Vicente S, Viguerie N, Ros Baró A, Camps M, Palacín M, Zorzano A, Martí L. Adipocytes release a soluble form of VAP 1/SSAO by a metalloprotease dependent process and in a regulated manner. *Diabetologia*. 2004; 47(3):429 438. doi: 10.1007/s00125004 1346 2.
74. Olusi S, Al Awadhi A, Abiaka C, Abraham M, George S. Serum copper levels and not zinc are positively associated with serum leptin concentrations in the healthy adult population. *Biol Trace Elem Res*. 2003 Feb;91(2):137 44. doi: 10.1385/BTER:91:2:137.
75. Bahrami E, Mirmoghtadaee P, Ardalan G, Zarkesh Esfahani H, Tajaddini MH, Haghjooy Javanmard S, Najafi H, Kelishadi R. Insulin and leptin levels in overweight and normal weight Iranian adolescents: The CASPIAN III study. *J Res Med Sci*. 2014 May;19(5):387 90.
76. Eljazzar S, Abu-Hijleh H, Alkhatib D, Sokary S, Ismail S, Al-Jayyousi GF, et al. The Role of Copper Intake in the Development and Management of Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2023 Jan 1; 15(7):1655.
77. Gaetke L. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2003; 189(1 2):147 163.
78. Guaratini T, Medeiros, MHG, Colepicolo P. Antioxidants in the skin: applications and evaluation of their efficacy. *Química Nova* [online]. 2007; 30(1)
79. Yang H, Ralle M, Wolfgang MJ, Dhawan N, Burkhead JL, Rodriguez S, Kaplan JH, Wong GW, Haughey N, Lutsenko S. Copper dependent amino oxidase 3 governs selection of metabolic fuels in adipocytes. *PLoS Biol*. 2018 Sep 10;16(9):e2006519.
80. Hurre S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal* [Internet]. 2017 Oct;40(5):257–62.
81. Gembillo G, Labbozzetta V, Giuffrida AE, Peritore L, Calabrese V, Spinella C, et al. Potential Role of Copper in Diabetes and Diabetic Kidney Disease. *Metabolites* [Internet]. 2023 Jan 1;13(1):17.
82. Masad A, Hayes L, Tabner BJ, Turnbull S, Cooper LJ, Fullwood NJ, et al. Copper-mediated formation of hydrogen peroxide from the amylin peptide: A novel mechanism for degeneration of islet cells in type-2 diabetes mellitus? *FEBS Letters*. 2007 Jul 2;581(18):3489–93.
83. Wei XB, Guo L, Liu Y, Zhou SR, Liu Y, Dou X, et al. Synthesis of cytochrome c oxidase 1 (SCO1) inhibits insulin sensitivity by decreasing copper levels in adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* [Internet]. 2017 Sep 23 ;491(3):814–20.
84. Stiles BL, Wang Y, Stahl A, Bassilian S, W. Paul Lee, Yun Joong Kim, et al. Liver-specific deletion of negative regulator Pten results in fatty liver and insulin hypersensitivity.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004 Feb 9;101(7):2082–7.

85. Hlynialuk Christopher J, Ling B, Baker Zakery N, Cobine Paul A, Yu Lisa D, Boulet A, et al. The Mitochondrial Metallochaperone SCO1 Is Required to Sustain Expression of the High-Affinity Copper Transporter CTR1 and Preserve Copper Homeostasis. *Cell Reports*. 2015 Feb;10(6):933–43.

86. Viktorínová A, Tošerová E, Křižko M, Ďuračková Z. Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 2009 Oct;58(10):1477–82.

87. Pujar S, Pujar L, Ganiger A, Hiremath K, Mannangi NB, Bhuthal M. Correlation of serum zinc, magnesium and copper with HbA1c in type 2 diabetes mellitus patients among Bagalkot population-A case control Study [Internet]. *Semantic Scholar*. 2015.

88. 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. 2013.

89. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde : Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

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

91. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical Report Series, Geneva, n. 894, 2000.

92. World Health Organization. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 2011.

93. World Health Organization. Waist Circumference and Waist Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 2008.

94. Ben-Noun L. Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *American Journal of Hypertension*. 2004 May;17(5):409–14.

95. Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão Cintura/Estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009; 55(6): 705-711.

96. Hsieh S, Muto T. The superiority of waist-to-height ratio as an anthropometric index to evaluate clustering of coronary risk factors among non-obese men and women. *Preventive Medicine*. 2005 Feb;40(2):216–20.

97. Pitanga FJG, Lessa I. Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade como discriminador do risco coronariano de adultos em Salvador, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2004 Sep;7(3):259–69.
98. Anção MS, Cuppari L, Draine AS, Singulem D. Programa de apoio à nutrição Nutwin: versão 1.5. São Paulo: Departamento de Informática em Saúde, SPDM, Unifesp/EPM, 2002. 1 CDROM.
99. Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação – NEPA. Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO. 4. ed. Campinas: NEPA; 2011. 164 p.
100. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008–2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento, 2011.
101. Haubrock J, Nöthlings U, Volatier JL, Dekkers A, Ocké M, Harttig U, Illner AK, Knüppel S, Andersen LF, Boeing H; European Food Consumption Validation Consortium. Estimating usual food intake distributions by using the multiple source method in the EPIC-Potsdam Calibration Study. *J Nutr*. 2011 May;141(5):914-20. doi: 10.3945/jn.109.120394
102. MSM. Multiple Source Method (MSM) for estimating usual dietary intake from short-term measurement data: user guide. EFCOVAL: Potsdam, 2011. 41p.
103. Laureano GH, Torman VB, Crispim SP, Dekkers AL, Camey SA. Comparison of the ISU, NCI, MSM, and SPADE Methods for Estimating Usual Intake: A Simulation Study of Nutrients Consumed Daily. *Nutrients*. 2016; 8(3): 166. doi: 10.3390/nu8030166.
104. Souverein OW, Dekkers AL, Geelen A, Haubrock J, de Vries JH, Ocké MC, Harttig U, Boeing H, van 't Veer P; EFCOVAL Consortium. Comparing four methods to estimate usual intake distributions. *Eur J Clin Nutr*. 2011 Jul;65 Suppl 1:S92-101. doi: 10.1038/ejcn.2011.93.
105. Sartorelli DS, Barbieri P, Perdoná GC. Fried food intake estimated by the multiple source method is associated with gestational weight gain. *Nutr Res*. 2014; 34(8): 667-73. doi: 10.1016/j.nutres.2014.07.008.
106. Fisberg RM, Marchioni DML, Slater B, Martini LA. Inquéritos alimentares: Métodos e Bases Científicas. São Paulo: Manole, 2005.
107. Jaime PC, Latorre MRDO, Fornés NS, Zerbini CAF. Comparative study among two methods for energy adjustment for nutrient intake. *Nutrire*. 2003; 26(1): 11-8.
108. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol*. 1986; 124(1): 17-27. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114366.
109. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65(4 Suppl): 1220-28. doi: 10.1093/ajcn/65.4.1220S.
110. Slater B, Marchioni DL, Fisberg RM. Estimando a prevalência da ingestão inadequada de nutrientes. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38 (4): 599 605.

111. Institute Of Medicine. Food And Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, DC: National Academy Press: 2005.
112. Instituto Adolfo Lutz. Normas Analíticas do Instituto Adolfo Lutz: métodos químicos e físicos para análise de alimentos. 3a. ed. São Paulo, 1985, v.1 , p. 57-59.
113. Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes, and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. Clin Chem. 1982; 28(3): 475-80.
114. Błażewicz A, Klatka M, Astel A, Korona Glowiniak I, Dolliver W, Szwerc W, et al. Serum and urinary selenium levels in obese children: a cross sectional study. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2015; 29(1):116 22.
115. Harrington JM, et al. Analysis of human serum and whole blood for mineral content by ICP MS and ICP OES: development of a mineralomics method. Biol Trace Elem Res. 2014; 160(01):132 42.
116. Niedzielski P, Siepak M. Analytical methods for determining arsenic, antimony and selenium in environmental samples. Pol J Environ Stud. 2003; 12(06): 653 667.
117. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentos de química clínica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
118. Vitoux D, Arnaud J, Chappuis P. Are copper, zinc and selenium in erythrocytes valuable biological indexes of nutrition and pathology? J Trace Elem Med Biol. 1999 Nov;13(3):11328. doi: 10.1016/S0946 672X(99)80001 7.
119. Stepien KM, Guy M. Ceruloplasmin oxidase activity: measurement in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride on a microplate reader. Annals of clinical biochemistry. 2017 Feb 6;55(1):149–57.
120. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care. 2023; 46: S19–S40.
121. Matthews DR, Hosker JP, Rudenki AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28: 412-419.
122. Geloneze B, Vasques ACJ, Camargo CF, Pareja JC, Rosado LEFPL, Queiroz EC, Tambascia MA. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2009; 53: 281-287.
123. Göen, T., & Greiner, A. Human Biomonitoring of Selenium Exposure. in Selenium. Molecular and Integrative Toxicology (eds. Michalke, B.) 467–494 (Springer, Cham, 2018).
124. Jiang S, Ma X, Li M, et al. Association between dietary mineral nutrient intake, body mass index, and waist circumference in U.S. adults using quantile regression analysis NHANES 2007 2014. PeerJ. 2020;8:e9127. Published 2020 May 4. doi:10.7717/peerj.9127.

125. Lin Z, Gao H, Wang B, Wang Y. Dietary Copper Intake and Its Association With Telomere Length: A Population Based Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:404. doi:10.3389/fendo.2018.00404.
126. Phelan S, Abrams B, Wing RR. Prenatal Intervention with Partial Meal Replacement Improves Micronutrient Intake of Pregnant Women with Obesity. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1071. doi: 10.3390/nu11051071.
127. Wu H, Li Q, Zhang K, Zhao J. The association between serum copper and obesity and all-cause mortality: the NHANES 2011–2016. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022 Nov 30;30(11):31395–407.
128. Soto-Sánchez J, Martínez-Navarro I, Mandujano-Lázaro G, Rios-Lugo MJ, Hernández-Mendoza H. Serum levels of anti-inflammatory/proinflammatory adipocytokines, and copper levels in overweight and obese women in an adult Mexican population. *Hormones (Athens, Greece)* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 15];22(4):647–54.
129. González-Domínguez A, Millán-Martínez M, Domínguez-Riscart J, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM, González-Domínguez R. Altered Metal Homeostasis Associates with Inflammation, Oxidative Stress, Impaired Glucose Metabolism, and Dyslipidemia in the Crosstalk between Childhood Obesity and Insulin Resistance. *Antioxidants*. 2022 Dec 10;11(12):2439–9.
130. Martins LM, Soares de Oliveira AR, Clímaco Cruz KJ, Borges de Araújo CG, de Oliveira FE, Santos de Sousa G, et al. Influence of cortisol on zinc metabolism in morbidly obese women. *Nutricion Hospitalaria* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2024 Apr 15];29(1):57–63.
131. Sousa Paiva M, Larissa Cristina Fontenelle, de V, Santos, Cruz, da T, et al. Relationship Between Markers of Chronic Inflammation and Copper Nutritional Status in Obese Women. *Biological trace element research*. 2022 Sep 14;201(7):3133–43.
132. Torkanlou K, Bibak B, Abbaspour A, Abdi H, Saleh Moghaddam M, Tayefi M, Mohammadzadeh E, Safarian Bana H, Aghasizade M, Ferns GA, Avan A, Ghayour Mobarhan M. Reduced Serum Levels of Zinc and Superoxide Dismutase in Obese Individuals. *Ann Nutr Metab*. 2016; 69(3-4): 232-236. doi: 10.1159/000454894
133. Brito GHR., Tajra VEF, Rocha dos Santos L, Melo SRDS, Morais JBS, Soares Severo, J, Batista Beserra J. Concentrações de cobre em mulheres obesas e sua relação com marcador da peroxidação lipídica. *Nutr. clín. diet. Hosp*. 2018: 134-139.
134. Lima SC, Arrais RF, Sales CH, Almeida MG, de Sena KC, Oliveira VT, de Andrade AS, Pedrosa LF. Assessment of copper and lipid profile in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res*. 2006; 114(1-3): 19-29. doi: 10.1385/BTER:114:1:19.
135. Jardim-Botelho A, Queiroz Gurgel R, Simeone Henriques G, Dos Santos CB, Afonso Jordão A, Nascimento Faro F, Silveira Souto FM, Rodrigues Santos AP, Eduardo Cuevas L. Micronutrient deficiencies in normal and overweight infants in a low socio-economic population in north-east Brazil. *Paediatr Int Child Health*. 2016; 36(3): 198-202. doi: 10.1179/2046905515Y.0000000035.

136. Safavi SM, Ziaei R, Maracy MR. Association of Serum Ceruloplasmin Level with Obesity: Some Components of Metabolic Syndrome and High-Sensitive C-Reactive Protein in Iran. *Journal of Obesity* [Internet]. 2012;2012:951093.4.
137. Garonzi C, Maguolo A, Maffei C. Pros and cons of current diagnostic tools for risk-based screening of prediabetes and type 2 diabetes in children and adolescents with overweight or obesity. *Hormone Research in Paediatrics*. 2022 Dec 12;96(4).
138. Chung JKO, Xue H, Pang EWH, Tam DCC. Accuracy of fasting plasma glucose and hemoglobin A1c testing for the early detection of diabetes: A pilot study. *Frontiers in Laboratory Medicine* [Internet]. 2017 Jun 1;1(2):76–81.
139. Zhang R, Dong SY, Wang F, Ma C, Zhao XL, Zeng Q, et al. Associations between Body Composition Indices and Metabolic Disorders in Chinese Adults: A Cross-Sectional Observational Study. *Chinese Medical Journal* [Internet]. 2018 Feb 20;131(4):379–88.
140. Akter R, Nessa A, Husain MF, Wahed F, Khatun N, Yesmin M, et al. Effect of Obesity on Fasting Blood Sugar. *Mymensingh medical journal: MMJ* [Internet]. 2017 Jan 1;26(1):7–11.
141. Kerkadi A, Alkudsi DS, Hamad S, Alkeldi HM, Salih R, Agouni A. The Association between Zinc and Copper Circulating Levels and Cardiometabolic Risk Factors in Adults: A Study of Qatar Biobank Data. *Nutrients*. 2021 Aug 9;13(8):2729.
142. Zhang H, Yan C, Yang Z, Zhang W, Niu Y, Li X, et al. Alterations of serum trace elements in patients with type 2 diabetes. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)* [Internet]. 2017 Mar 1;40:91–6.

APÊNDICES

APÊNDICE A - FICHA DE CADASTRO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA – MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

*Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bloco 06 – Bairro Ininga
Cep: 64049-550 – Teresina-PI – Brasil – Fone (86) 3215-5863 – Fone/Fax (86)3215-5560*

IDENTIFICAÇÃO

Nº Formulário: _____
Nome: _____ Data: _____
_____/_____/_____ DN: ____/____/_____ Idade: _____ anos
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: _____
Telefone: _____ Celular 1: _____ Celular 2: _____
Ocupação: _____ Número de pessoas em casa: _____

HISTÓRIA CLÍNICA

- a) Tempo de obesidade: _____
b) Fumante? _____
c) Grávida ou Amamentando? _____
d) Menopausa: Sim () Não () Se sim, há ____ anos.
e) Uso de medicamentos: Sim () Não () Quais? _____
f) Consumo de Bebidas alcoólicas: Sim () Não () Frequência? _____
g) Uso de Suplementos: Sim () Não () Quais? _____
h) Presença de doenças: Sim () Não () Qual? _____
() Diabetes () DRC () Doença Hepática () DCV () Câncer () Disf. Tireoide
f) Pratica exercício físico? Sim () Não () Tipo de exercício físico: _____

PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E BIOQUÍMICOS

Peso (kg)	
Estatura (m)	
IMC (kg/m²)	
Circunferência da Cintura (cm)	
Circunferência do Quadril (cm)	
Circunferência do Pescoço (cm)	

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Bairro Ininga – Teresina/PI
CEP: 64049-550 - Fone (86) 3215 5437.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Impacto de minerais em Distúrbios Endócrino-Metabólicos em Mulheres Obesas Mórbidas

Pesquisador responsável: Dra. Dilina do Nascimento Marreiro

Instituição/Departamento: UFPI/ Departamento de Nutrição

Pesquisadores participantes: Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, Emyle Horrana Serafim de Oliveira, Lyandra Dias da Silva, Nilmara Cunha da Silva, Tamires Cunha Soares, Thyanne Gabryelle Visgueira de Sousa.

Telefone para contato (inclusive a cobrar): (86) 99473-6724 (claro)/ (86) 99434-8898

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 Doutorandas Tamires Cunha Soares e Thyanne Gabryelle Visgueira de Sousa e pelos Mestrandos Emyle Horrana Serafim de Oliveira, Lyandra Dias da Silva, Nilmara Cunha da Silva, 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, selênio, zinco e cobre e sua relação com distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas mórbidas. Para tanto, a participante será submetida à coleta de sangue venoso para análise do zinco, magnésio, selênio, cobre, colesterol total, HDL-colesterol, triglicerídeos, TSH, T3 e T4 livres, T3 e T4 totais, anticorpos tireoideanos antitireoperoxidase e antitireoglobulina, zinco- α 2-glicoproteína, leptina, glicose, insulina, cortisol, cortisona, selenoproteína P, adiponectina, proteína C reativa, IL-6, IL-8, IL-12, IL-10, IL-1 β e TNF- α , substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, isoprostanos, creatinina sérica, malondialdeído, bem como à coleta de urina para determinação de zinco, magnésio e selênio urinário, cortisol urinário e creatininúria de 24h e, além disso, será determinado o consumo alimentar por meio de registros alimentares. Não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Será também quantificado a expressão dos genes codificantes para: Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina, zinco- α 2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR- γ , CEBP α , SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicorticoides, 11 β -HSD1, 11 β -HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase; quantificar a concentração de zinco, magnésio e selênio no tecido adiposo, bem como quantificar a expressão de microRNAs envolvidos nos distúrbios metabólicos na obesidade.

Ao participar da pesquisa, a participante 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 quatro anos, com término previsto para o ano de 2024.

Nomes e assinaturas dos pesquisadores

Nilmara Cunha da Silva

Lyandra Dias da Silva

Emyle Horrana Serafim de Oliveira

Thayanne Gabryelle Visgueira de Sousa

Tamires Soares da Cunha

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo “*Impacto de Minerais em Distúrbios Endócrino-Metabólicos em Mulheres Obesas Mórbidas*”, como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com as Mestrandas Lyandra Dias da Silva e Nilmara Cunha da Silva 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 da 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 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:**



A: Colher de servir; **B:** Colher de sopa; **C:** Colher de sobremesa; **D:** Colher de chá; **E:** Concha de servir



Copo americano



G: Xícara cheia; **H:** Xícara nivelada; **I:** Xícara média

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° _____

1º DIA

NÚMERO DO FORMULÁRIO: _____ Data ____ / ____ / ____

Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta () Sábado () Domingo ()

REFEIÇÕES (Hora)	ALIMENTOS	QUANTIDADES (Medidas caseiras)	MARCA

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° _____
2º DIA

NÚMERO DO FORMULÁRIO: _____ Data ____/____/____

Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta () Sábado () Domingo ()

REFEIÇÕES (Hora)	ALIMENTOS	QUANTIDADES (Medidas caseiras)	MARCA

REGISTRO ALIMENTAR DE 3 DIAS - N° _____
3º DIA

NÚMERO DO FORMULÁRIO: _____ Data ____/____/____

Segunda () Terça () Quarta () Quinta () Sexta () Sábado () Domingo ()

REFEIÇÕES (Hora)	ALIMENTOS	QUANTIDADES (Medidas caseiras)	MARCA

ANEXOS

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO PETRÔNIO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

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

Pesquisador: Dilina do Nascimento Marreiro

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 66921117.7.0000.5214

Instituição Proponente: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.774.163

Apresentação do Projeto:

Segundo os autores, atualmente, os minerais têm sido alvo de pesquisas com intuito de esclarecer a influência destes nos distúrbios endócrino-metabólicos presentes em obesos. O zinco é importante por sua atuação como nutriente antioxidante, anti-inflamatório, indutor da secreção de insulina e sensibilizador da ação desse hormônio. O magnésio destaca-se por sua ação no metabolismo de ácidos nucleicos, manutenção da membrana plasmática, metabolismo energético e controle da inflamação crônica, estresse oxidativo e resistência à insulina. Outro elemento com ação importante é o selênio por possuir funções fisiológicas relevantes, com atividade antioxidante e anti-inflamatória, sendo essencial para síntese e função de selenoproteínas. Portanto, esse estudo objetiva avaliar o impacto de minerais em distúrbios endócrino-metabólicos em mulheres obesas. Estudo de natureza transversal, analítico, com caso e controle, envolvendo 400 mulheres, na faixa etária entre 20 e 50 anos de idade. 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 e da impedância bioelétrica. 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, urina e tecido será realizada por espectrômetria de emissão óptica com plasma

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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



acoplado indutivamente. A determinação da ferritina sérica será realizada segundo o método de quimioluminescência. A determinação do Ferro sérico será conduzida segundo o método colorimétrico. A determinação da ferritina sérica será realizada segundo o método de quimioluminescência. A determinação do Ferro sérico será conduzida segundo o método colorimétrico. A capacidade de ligação ao ferro será determinada no soro pelo o método Goodwin modificado capacidade de ligação ao ferro será determinada no soro pelo o método Goodwin modificado. 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 determinação da concentração sérica da proteína BMP-9 e de selenoproteína P será realizada de acordo com o método ELISA. 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 de imunensaio 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-1Ra, 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 e do grupo controle durante o intraoperatório de cirurgia para hérnia abdominal e colecistectomia para investigar o padrão de expressão dos marcadores Akt,IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina,

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, CEBP, SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicocorticoides, 11-HSD1, 11-HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase, e microRNAs envolvidos em distúrbios metabólicos na obesidade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

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

Objetivo Secundário:

- Determinar as concentrações de zinco, magnésio e selênio plasmático, eritrocitário e urinário;
- Estimar o consumo alimentar de energia, macro e micronutrientes e sua adequação na dieta;
- Quantificar a concentração de zinco, magnésio e selênio no tecido adiposo;
- Determinar as concentrações de cortisol, cortisona, ACTH, zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, adiponectina, leptina, proteína C reativa, hormônios e anticorpos tireoidianos, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10 e TGF-, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico e isoprostanos;
- Avaliar o perfil lipídico, o controle glicêmico, a resistência à insulina e a função renal;
- Determinar a atividade da enzima superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase;
- Quantificar a expressão de genes codificantes para Akt, IRS, GLUT4, PI3K, AMPK, leptina, receptor de leptina, adiponectina, zinco-2-glicoproteína, selenoproteína P, selenoproteína S, SELENBP1, TRPM7, ATGL, LHS, CD36, FAS, UCP, PPAR-, CEBP, SREBP-1c, receptores B3-adrenérgicos, NF-kB, MAPK8, metalotioneína, Zip 14, TNF-, IL-6, IL-1, IL-1Ra, IL-18, IL-10, TGF-, deiodinases, receptores de hormônios tireoidianos e de glicocorticoides, 11-HSD1, 11-HSD2, NADPH oxidase, Nrf2, superóxido dismutase, glutathione peroxidase e catalase;
- Quantificar a expressão de microRNAs envolvidos nos distúrbios metabólicos na obesidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos (forma de contorná-los) e benefícios:

Ao participar da pesquisa, a participante não sofrerá nenhum prejuízo, no entanto, as perguntas presentes na ficha de cadastro e no registro alimentar, poderá trazer possível constrangimento à participante. Para minimizar este constrangimento, o preenchimento da ficha de cadastro e a conferência do registro alimentar serão realizados em ambiente reservado na presença apenas da

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

participante e pesquisadoras. 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 (coleta de sangue) e médico cirurgião responsável (biópsia de gordura), utilizando materiais estéreis e descartáveis, e a equipe estará preparada para auxiliar a participante diante de qualquer intercorrência. Não será realizada entrevista gravada ou filmada. 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.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a ciência da nutrição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Conclusões ou pendências:

Pendência anterior: anexar declaração do Hospital Getúlio Vargas (instituição coparticipante), uma vez que não é possível realizar coleta de dados em uma instituição sem autorização formal.

Resposta: os pesquisadores anexaram um documento do hospital esclarecendo a situação (documento do CEP/HGV).

Diante do exposto, o projeto encontra-se apto a ser executado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_137446	04/12/2019		Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

Básicas do Projeto	_E2.pdf	23:29:47		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta_HGV_atual.pdf	04/12/2019 23:25:53	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_v3.docx	17/11/2019 01:00:46	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	ipaq_PROJETO.docx	17/11/2019 00:59:29	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	fichacadastro_v3.docx	17/11/2019 00:58:24	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_v3.docx	17/11/2019 00:57:41	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Emenda_projeto_v3.pdf	17/11/2019 00:57:08	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_hsm.jpg	16/07/2019 22:41:22	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	05/04/2019 11:57:33	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	cartadeencaminhamento.pdf	10/04/2017 16:24:27	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	curriculo.pdf	10/04/2017 16:21:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodospesquisadores.pdf	10/04/2017 15:59:50	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	21/03/2017 14:50:30	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	Urina.docx	21/03/2017 14:48:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	Registroalimentar.docx	21/03/2017 14:47:58	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.jpeg	21/03/2017 14:43:39	Dilina do Nascimento Marreiro	Aceito

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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
MINISTRO PETRÔNIO



Continuação do Parecer: 3.774.163

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 16 de Dezembro de 2019

Assinado por:

Raimundo Nonato Ferreira do Nascimento
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella.

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