

## **ATIVIDADE DA PARAOXONASE 1 ASSOCIADA AO CONSUMO DE GORDURAS, ADIPOSIDADE E NÍVEIS DE HDL EM CRIANÇAS.**

TAINÁ DA SILVA SIGALES<sup>1</sup>; CAROLINE SILVA MACIEL<sup>2</sup>; GABRIELA DE LEMOS ULIANO<sup>3</sup>; DENISE MARQUES MOTA<sup>4</sup>; AUGUSTO SCHNEIDER<sup>5</sup>; SANDRA COSTA VALLE<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Nutrição - Universidade Federal de Pelotas – [tainasigales@hotmail.com](mailto:tainasigales@hotmail.com)

<sup>2</sup> Faculdade de Nutrição - Universidade Federal de Pelotas – [karol-maciel@hotmail.com](mailto:karol-maciel@hotmail.com)

<sup>3</sup> PPG Nutrição e Alimentos - Universidade Federal de Pelotas – [gabiuliano@hotmail.com](mailto:gabiuliano@hotmail.com)

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Pelotas - [denisemmota@gmail.com](mailto:denisemmota@gmail.com)

<sup>5</sup> Faculdade de Nutrição - Universidade Federal de Pelotas – [augustoschneider@gmail.com](mailto:augustoschneider@gmail.com)

<sup>6</sup> Faculdade de Nutrição - Universidade Federal de Pelotas – [sandracostavalle@gmail.com](mailto:sandracostavalle@gmail.com)

### **1. INTRODUÇÃO**

A ocorrência cumulativa de fatores de risco para doença cardiovascular (DCV) em crianças não é mais um evento raro. A exposição a fatores de risco como uma alimentação habitual de má qualidade, a presença de dislipidemia e de obesidade relacionam-se ao aumento do risco para lesões endoteliais precoces. Um importante fator preventivo da DCV, em evidência na área clínica, é uma maior atividade da enzima paraoxonase 1 (PON1) (KIM et al., 2013). A PON1 é uma esterase cálcio dependente, expressa no fígado que circula no sangue associada às apolipoproteínas A e J (Apo A e Apo J). A enzima hidrolisa de forma eficaz os lipídios oxidados presentes na lipoproteína de baixa densidade (LDL), retardando seus efeitos pró-inflamatórios (THOMAS-MOYÀ et al., 2007). Sabe-se que tanto o teor de gordura da dieta como os ácidos graxos isoladamente podem afetar a atividade da PON1 de maneira expressiva (KIM et al., 2013 e BOSHTAM et al., 2013).

Grande parte dos alimentos industrializados consumidos pelas crianças possui elevado valor energético e são ricos em gordura total, ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 e ácidos graxos *trans*-esterificados (KOTA et al., 2013). Estudos experimentais recentes têm sugerido que os ácidos graxos influenciam de maneira diferente a atividade da PON1 (KIM et al., 2013 e KONCSOS et al., 2010). Embora os ácidos graxos saturados não alterem a atividade da PON1, sua ingestão frequente associa-se a um perfil inflamatório pouco favorável para síntese e atividade da enzima (BOSHTAM et al., 2013). Já os ácidos graxos poli-insaturados mostraram um considerável efeito inibidor sobre a atividade da PON1 (BOSHTAM et al., 2013). Em contraste, os ácidos graxos monoinsaturados melhoram a atividade da enzima (BOSHTAM et al., 2013).

Estudos de coorte confirmam os resultados experimentais ao verificarem uma associação positiva entre o consumo de ácidos graxos monoinsaturados (ácido gadoleico) e a atividade da PON1 (KIM et al., 2013). Frente ao consumo de ácidos graxos poli-insaturados houve uma tendência a redução da atividade enzimática (KIM et al., 2013). O consumo de ácidos graxos *trans* está relacionado ao aumento do risco de DCV, provavelmente devido a seus efeitos sobre as lipoproteínas séricas (De Ross et al., 2010). A relação entre a má qualidade da alimentação das crianças e o risco cardiovascular precoce tem sido amplamente investigada. Entretanto, são escassos os estudos sobre a relação entre o consumo alimentar na infância e a atividade arilesterase da PON1. Baseado nisso, este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre a atividade da PON1 e o consumo de alimentos ricos em gorduras, o estado nutricional e o perfil lipídico de crianças entre 5 e 7 anos de idade.

## 2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo transversal, no período de janeiro a outubro de 2014, com crianças entre 5 e 7 anos de idade, de ambos os sexos, atendidas no Ambulatório de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), na cidade de Pelotas – RS e no Ambulatório de Pediatria da Secretaria Municipal de Saúde de Pinheiro Machado – RS. Foram excluídas aquelas que apresentaram doenças hepáticas, paralisia cerebral, displasia óssea ou neoplasias, portadoras de necessidades especiais, fossem elas físicas ou motoras, e alterações genéticas com Síndrome de Down e talassemia. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da UFPEL (504.362/2013). As crianças encaminhadas ao serviço durante o período da coleta de dados foram avaliadas quanto aos critérios de exclusão. Após esta triagem, os responsáveis e as crianças foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa. O assentimento da criança foi obtido oralmente e respeitado antes do início das avaliações. Os responsáveis legais pelas crianças selecionadas, e que concordaram em participar do estudo, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Aqueles que aceitaram participar responderam a um questionário contendo informações sobre o consumo alimentar e a presença de fumante ativo na residência. Neste momento foram realizadas medidas antropométricas e solicitada a coleta de sangue em laboratório de análises clínicas. Os dados de peso e altura foram coletados utilizando balança plataforma digital (Welmy®, capacidade de 200kg e precisão de 100g), com estadiômetro acoplado (altura máxima de 200cm e precisão de 0,5cm). As medidas foram padronizadas e realizadas em duas aferições sequenciais. Para avaliação do estado nutricional utilizou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) para idade em escore-z, segundo recomendação da Organização Mundial da Saúde de 2007 (WHO 2007). As medidas foram coletadas por entrevistadores treinados, sempre com os mesmos equipamentos. O consumo alimentar foi avaliado utilizando-se o formulário de marcadores do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN), proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil. Neste estudo analisou-se somente o consumo de frituras, embutidos e salgadinhos, considerando-se as frequências  $\leq 3$  ou  $\geq 4$  dias de consumo na semana anterior à entrevista. Após jejum de 12 horas, amostras de 7ml de sangue foram coletadas em laboratório de análises clínicas, entre 8:00h e 10:00h da manhã. O colesterol total (CT), o colesterol ligado às lipoproteínas de alta densidade (HDL-C) e os triglicerídeos (TAG) foram determinados por método colorimétrico enzimático, seguindo as instruções do fabricante. O LDL-C foi calculado pela fórmula de Friedewald:  $LDL-C = CT - HDL-C - (TAG/5)$ . Foram considerados adequados os valores de referência propostos na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. O soro obtido foi mantido a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a análise da atividade arilesterase da PON1 medida a partir da velocidade de formação de fenol através do aumento da absorbância a 270nm, temperatura de  $25^{\circ}\text{C}$ , em espectrofotômetro e o resultado obtido foi expresso em kU/L. Os dados foram analisados com o software BioEstat 5.0. A descrição das variáveis foi realizada usando frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e média e desvio padrão (DP) ou mediana e valores extremos (mínimo-máximo) para as numéricas. As variáveis assimétricas foram comparadas por meio do teste de Mann-Whitney. O grau de associação entre as variáveis bioquímicas e a atividade da PON1 segundo estado nutricional foi avaliado por meio do coeficiente de correlação de *Spearman*. Adotou-se um nível de significância de 5%.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra inicial de 120 indivíduos teve 32,5% de perdas (39 crianças), compreendidas como as crianças que não completaram integralmente o processo de coleta de dados. Dentre os motivos para as perdas encontram-se o não comparecimento ao laboratório para coleta de sangue ( $n=34$ ) e amostras coletadas em quantidade insuficiente para o conjunto de análises bioquímicas previamente definidas ( $n=5$ ).

Na amostra final observou-se uma distribuição equânime entre os sexos e uma média de idade de 5,4 anos. A maioria das crianças eram eutróficas (56,8%). Em relação aos dados bioquímicos, apenas o CT situou-se 5% acima do limite adequado para crianças. As médias de HDL-C, LDL-C e TAG se mostraram adequadas para a faixa etária (SBC 2005). Já a atividade arilesterase da PON1 na fração HDL-C representou 39,7% ( $37 \pm 18,4$  kU/L) da atividade enzimática constatada no soro total ( $89,4 \pm 27,1$  kU/L). A correlação da atividade enzimática com a concentração de HDL-C foi positiva e moderada entre os pacientes eutróficos ( $r=0,310$  e  $p=0,03$ ) quando comparados aos obesos ( $r=0,178$  e  $p=0,45$ ). A média da PON1 nas crianças eutróficas ( $n=46$ ) foi de  $83,03 \pm 3,66$  kU/L e nas crianças não eutróficas ( $n=35$ ) foi de  $96,61 \pm 4,45$  kU/L ( $p=0,01$ ).

Apenas 2,5% ( $n=2$ ) das crianças relataram consumir frituras com frequência igual ou superior a 4 dias na semana. Não foi verificada associação do consumo deste grupo de alimentos com as variáveis analisadas. O consumo de embutidos  $\geq 4$  vezes na semana prevaleceu para 12,5% ( $n=10$ ) das crianças e também não afetou os parâmetros analisados. Por outro lado, 43% ( $n=35$ ) das crianças consumiram salgadinhos com frequência igual ou superior a 4 dias na semana. Nesse caso, a concentração de HDL-C foi significativamente maior ( $p<0,05$ ) do que entre as crianças que consumiram estes alimentos menos de 3 dias na semana. O impacto dos lipídios dietéticos sobre a atividade da PON1 parece estar relacionado ao seu potencial de oxidação e ao tempo de exposição ao lipídio oxidado. Moyá et al. (2008) verificaram que refeições ricas em lipídios poli-insaturados oxidados, associados a frituras realizadas em imersão a elevadas temperaturas, podem causar aumento na atividade da PON1 até 12h posteriores ao seu consumo. No entanto, o consumo habitual desses lipídios associa-se a redução na atividade enzimática (KIM et al. 2012).

### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se que apesar da atividade da enzima ter sido significativamente maior entre crianças com excesso de peso a relação entre a atividade enzimática e o HDL-C foi significativa apenas entre as crianças eutróficas e que o consumo de alimentos ricos em gorduras não alterou a atividade da PON1. Estudos adicionais são necessários para avaliar o impacto do consumo alimentar sobre a atividade da PON1 em crianças.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- KIM, D.; MADEN, S.; BURT, A.; RANCHALIS, J.; FURLONG, C.; JARVIK, G. Dietary fatty acid intake is associated with paraoxonase 1 activity in a cohort based analysis of 1,548 subjects. **Lipids Health Dis**, v.12, n.12, p.183, 2013.
- 2- MOYÀ, E.; GIANOTTI, M.; PROENZA, A.; LLADÓ, I. Paraoxonase 1 Response to a High-Fat Diet: Gender Differences in the Factors Involved. **Mol Med** v.13, n.3 – 4, p. 203 - 209, 2007.
- 3- KOTA, S.; MEHER, L.; JAMMULA, S.; KRISHNA, S.; MODI, K. Implications of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus, and dyslipidemia. **Indian J Endocrinol Metab**, v.17, n.3, p.402, 2013.
- 4- BOSHTAM, M.; RAZAVI, A.; POURFAEZAM, M.; ANI, M.; NADERI, G.; BASATI, G.; MANSOURIAN, M.; DINANI N.; ASGARY, S.; ABDI, S. Serum Paraoxonase 1 Activity Is Associated with Fatty Acid Composition of High Density Lipoprotein. **Dis Markers**, V.35, n.4, p. 273–280, 2013.
- 5- KONCSOS, P.; SERES, I.; HARANGI, M.; ILLYÉS, I.; JÓZSA, L.; GÖNCZI, F., et al. Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels. **Pediatric res**, v.67, n.3, p.309-13, 2010.
- 6- DE ROOS, N.; SCHOUTEN, E.; SCHEEK, L.; VAN TOL, A.; KATAN, M. Replacement of dietary saturated fat with *trans* fat reduces serum paraoxonase activity in healthy men and women. **Metabolism**, v.51, n.12, p.1534-37, 2002.
- 7- World Health Organization. Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years) < [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/) >. Acesso em 10 de março de 2015.
- 8- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portal da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional. Disponível em: [http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/marcador\\_consumo\\_maiores\\_5\\_anos.pdf](http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/marcador_consumo_maiores_5_anos.pdf) > Acesso em 10 de março de 2015.
- 9- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.85, Suplemento VI, 2005.
- 10- MOYÀ, E.; PÉREZ, Y.; FIOL, M.; GIANOTTI, M.; LLADÓ, I.; PROENZA, A. Gender Related Differences in Paraoxonase 1 Response to High-fat Diet– induce Oxidative Stress. **Obesity**, v.16, n.10 p. 2232–2238, 2008.
- 11- KIM, D.; BURT, A.; RANCHALIS, J.; RICHTER, R.; MARSHALL, J.; NAKAYAMA, K.; JARVIK, E.; EINTRACHT, J.; ROSENTHAL, E.; FURLONG, C.; AND JARVIK, G. Dietary cholesterol increases paraoxonase 1 enzyme activity. **J lipid Res** v 53, n11, p. 2450–2458, 2012.