



VII Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG
V Salão de Extensão

<http://ojs.fsg.br/index.php/pesquisaextensao>

ISSN 2318-8014



GENES DO METABOLISMO ASSOCIADOS A OBESIDADE

Alexandra Mewius de Morais^a, Kaoma Carvalho^a, Maria Fernanda Manica-Cattani^{a*}

a) FSG Centro Universitário, Caxias do Sul/RS-Brasil

Informações de Submissão

*Autor correspondente (Orientador)
Maria Fernanda Manica-Cattani,
Endereço: Rua Os Dezoito do Forte, 2366 -
Caxias do Sul - RS - CEP: 95020-472

Palavras-chave:

Obesidade. Polimorfismos. Genética.
Metabolismo.

Resumo

A obesidade é caracterizada como uma doença metabólica-inflamatória crônica com etiologia multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais e comportamentais. Estudos têm mostrado que mais de 250 genes podem estar envolvidos no processo de obesidade. Por isso este trabalho teve por objetivo revisar os genes da interleucina 1, molécula com papel-chave na inflamação; genes de hormônios como leptina e adiponectina, os quais aumentam proporcionalmente com a massa de gordura e diminuem com o ganho de peso, respectivamente; e o gene da Grelina, o chamado hormônio da fome também tem papel destaque junto da lipase hepática. Assim, além dos fatores ambientais, os genes do metabolismo contribuem na patogênese da obesidade, influenciando deste do diretamente o desenvolvimento e manutenção da doença.

1 INTRODUÇÃO

Obesidade é problema de caráter pandêmico, multiétnico, ocorrendo em países de alta, média e baixa renda (particularmente em áreas urbanas), em homens e mulheres e em todas as faixas etárias¹. Mudanças no estilo de vida, caracterizadas pelo consumo calórico excessivo e pela redução da atividade física, associadas à susceptibilidade ou predisposição genética para o excesso de peso²⁵ determinaram um aumento mundial da prevalência da obesidade.³ Em dados globais a obesidade em adultos aumentou de 100 milhões em 1975 para 671 milhões em 2016, e em crianças nas idades entre cinco e 19 anos, passou de 11 milhões para 124 milhões no mesmo período¹.

A obesidade tem por base um processo inflamatório que é iniciado com o aumento das reservas de tecido adiposo, levando a uma hipertrofia e hiperplasia desse tecido, que acabam por induzir a produção de várias moléculas pró-inflamatórias, tanto pelos próprios adipócitos como pela matriz extracelular que o envolve, que, por sua vez, levam a um desenvolvimento de um processo inflamatório sistêmico de baixo grau.¹⁷

Assim, a obesidade é caracterizada como uma doença metabólica-inflamatória crônica com etiologia multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais, endócrinos, sociais e também psicológicos e psiquiátricos.³

Estudos de genômica nutricional, demonstram importantes associações entre polimorfismos genéticos e o consumo de nutrientes como a gordura, em especial.^{34,35} Dentre os genes estudados está o da Interleucina 1 beta, uma molécula com papel-chave na inflamação da doença da obesidade, pois possui efeito pró-inflamatório e é secretada por vários tipos de células, incluindo leucócitos e células endoteliais, tecido adiposo e muscular.^{14,40} Além deste polimorfismo, estão também associados a obesidade genes de hormônios como leptina e adiponectina, os quais aumentam proporcionalmente com a massa de gordura e diminuem com o ganho de peso, respectivamente.¹⁵ Grelina, o chamado hormônio da fome também tem papel destaque junto da lipase hepática.

Baseado no apresentado acima, este estudo tem como principal objetivo descrever os principais genes e seus polimorfismos que estão associados a obesidade, explicando brevemente os mecanismos pelos quais atuam dentro do metabolismo humano.

2. METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão de literatura científica, no qual se realizou consulta de artigos, tendo como fontes primárias as bases de dados dos sites científicos: Scielo, PubMed e Ministério da Saúde. Foram encontrados e selecionados 6 artigos. Com problemas e diferenças nos processos de indexação nas bases de dados bibliográficas, optou-se pela busca por termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores), utilizando os seguintes termos livres: obesidade, genética da obesidade, genes do metabolismo, gene leptina, gene lipase, grelina. Essa estratégia permitiu obtenção de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos. Também foram utilizados 3 livros da biblioteca da universidade sobre o tema obesidade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A patogênese da obesidade sofre influência de fatores genéticos. Estudos mostram que mais de 250 genes estão envolvidos na etiologia desta doença. No metabolismo, existem polimorfismos que tem atuação destacada no processo da obesidade, alguns destes serão descritos a seguir para demonstrar a atuação entre gene e nutriente na obesidade.

3.1 Leptina:

A leptina é uma molécula integral do complexo de sistema fisiológico composto por 167 aminoácidos, que regula o armazenamento, equilíbrio e o uso de energia pelo nosso organismo. Ela sinaliza e modula o estado nutricional do organismo para outros sistemas fisiológicos.³² O tecido adiposo é o principal encarregado por produzir a maior parte de leptina do corpo, todavia, outros órgãos também a produzem, mas em menor quantidade como o estômago, placenta e tecido adiposo marrom.^{5,7} Uma das funções mais importantes da leptina é ser uma aferência para o sistema nervoso central dentro de uma alça de retroalimentação negativa que regula a massa de tecido adiposo. Isto é, o componente informa ao cérebro que os estoques de energia em forma de gordura estão propícios e reflete um sinal de saciedade.

A partir do momento em que é produzida, entra na circulação sanguínea e é transportada e ligada ao seu receptor solúvel (Ob-Re) para os órgãos alvo.³² A interação entre leptina e seu receptor (Ob-Re) se dá no contexto dos neurônios que produzem neuropeptídeos e neurotransmissores que elevam (orexígenos) ou diminuem (anorexígenos) a ingestão alimentar.³² Existem cinco variantes de receptores de leptina (Ob-Ra/e), porém só Ob-Rb (forma longa), que possui um número maior de aminoácidos, dispõe de um domínio intracelular que é capaz de transmitir o sinal de ligação com a leptina para dentro da célula.⁴² Uma significativa presença deste receptor é encontrada nos diversos núcleos hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o controle do gasto energético.²⁹ Este receptor é sinalizado principalmente via rota JAK-STAT, rota em que a leptina é sinalizada.

Os efeitos da leptina sobre o apetite e o gasto energético pressupõem que exista um defeito na atividade do hormônio em pacientes obesos.⁹ Segundo Heo M et al,¹⁹ em seres humanos, valores elevados de leptina plasmática podem caracterizar a obesidade, o que sugere que obesos tenham resistência á leptina. Porém, para Considine RV. et al,⁹ e Maffei M. et al,²⁶ a maior parte das pessoas com obesidade tem níveis séricos de leptina proporcionais á sua massa de tecido adiposo, o que significa que não sofrem de uma deficiência de leptina. A obesidade comumente encontrada na população, é um estado onde há uma resistência a leptina, e levando tal fato em consideração, a exposição a ela rapidamente induz a expressão do sinalizador da supressão da citocina-3 (SOCS3) que inibe a sinalização do receptor de leptina, inibindo, conseqüentemente, a estimulação da leptina na rota JAK-STAT.²⁰

Os mecanismos de resistência à leptina são essencialmente centrais, isto é, ocorrem alterações na sinalização do receptor ob-Rb no sistema nervoso central e um transporte ineficiente

da mesma através de uma superexpressão da SOCS3, que é a molécula que inibe a sinalização da leptina.²⁷

Levando em consideração a resistência aos efeitos da leptina, postula-se que um acúmulo excessivo do componente a curto prazo poderia levar a um "down-regulation" dos receptores centrais e a um reajuste do seu efeito inibidor sobre o apetite.⁶ Outros diferentes polimorfismos do LEPR (gene da leptina) tem sido estudados, mas o mais importante que associado, até o momento, á obesidade é o Lys656Asn.¹⁹

3.2 Grelina:

A grelina é conhecido como hormônio da fome, foi descoberta em 1999 por pesquisadores japoneses. A grelina é responsável pelo aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH).²³ É um hormônio polipeptídico, produzido predominantemente pelo estômago, por células pancreáticas (células épsilon), pelo hipotálamo e também produzida em menores quantidades nos rins, placenta e coração.^{12,16,21,22} Está envolvido na regulação central da ingestão alimentar e no balanço energético, estimulando o apetite, a lipogênese, a adipogênese e reduzindo a taxa metabólica.^{10,21} Outras importantes atividades são a estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica, atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; controle da secreção ácida e da motilidade gástrica, influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e ainda ações cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas.^{4,11,36,38}

Nakazato M et al,³¹ mostraram estudos em modelos animais que indicavam que o hormônio desempenha importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético. A taxa pela qual a grelina periférica ultrapassa a barreira hematoencefálica parece ser muito baixa; assim, a grelina deve ativar regiões hipotalâmicas próprias via uma rota indireta. A detecção de receptores para grelina em neurônios aferentes vagais de ratos sugere que ela é transmitida ao cérebro via nervo vago.^{13,44}

Quando o estômago está vazio, a produção de grelina é ativada e então encaminhada ao cérebro gerando os estímulos da fome. Quando o estômago ocupado por alimentos, o indivíduo tem a grelina inativada e sua sensação de fome é eliminada.²¹ A concentração de grelina, é sensível ao tipo de refeição: diminui com uma refeição hiperlipídica e aumenta com uma refeição hiperproteicas.²⁴ De modo singular a quantidade de grelina produzida em obesos é menor, porém estes possuem maior sensibilidade a esse hormônio.²¹

3.2 Adiponectina:

A adiponectina, codificada pelo gene ADIPO Q, é uma proteína de produção específica pelos adipócitos, sua principal função é anti-inflamatória, mas também que possui uma função antiaterogênica envolvida com a regulação dos níveis de glicose e com a degradação de ácidos graxos. Tem ação reguladora em uma série de atividades metabólicas como a potencialização da ação da insulina no fígado e redução da produção de glicose hepática, e ainda induz a oxidação de gorduras diminuindo os trigliceróis em nível hepático e muscular.^{18,21}

O gene adipoQ fica localizado no cromossomo 3q27 e seus polimorfismos mais comuns associados a obesidade são: -11391G > A, -11377C > G, e 276G > T.²⁸ As gorduras viscerais depositadas no estômago e na barriga determinam uma diminuição da adiponectina. Níveis baixos deste hormônio estão associados com níveis elevados de insulina e de resistência insulínica, constituindo um quadro que favorece a obesidade e também a Diabetes Mellitus II.²¹

Os níveis de adiponectina no plasma na obesidade diminuem com o ganho de peso¹⁵ e contribuem para a manutenção do estado inflamatório agudo. E por ser um hormônio protetor, os exames deste devem ser incluídos na investigação nos casos de sobrepeso.²¹

3.4 Lipase hepática:

A Lipase hepática (LIPC) é uma enzima que tem como função catalisar a hidrólise dos trigliceróis e dos fosfolipídios em todas as classes de lipoproteínas e detém um papel fundamental no metabolismo do HDL colesterol. Alguns indícios sugerem que o nível de colesterol HDL é ao menos parcialmente regulado pelo nível de lipase hepática. Estudos explanam que a lipase hepática não apenas hidrolisa os trigliceróis e os fosfolipídios, mas também estimula a captação de éster de colesterol HDL pelos hepatócitos. Por conseguinte, a lipase hepática, junta das proteínas de transferência lipídica, determinam o nível de colesterol HDL e sua função no transporte reverso de colesterol.⁴³

O polimorfismo mais comum do gene da lipase hepática é o -514C > T, onde a presença do alelo T está relacionado a diminuição da atividade da enzima e o aumento das concentrações de colesterol HDL. Porém, este efeito pode variar dentre as populações.⁸ Estudos insinuam que as concentrações do HDL colesterol podem ser moduladas pela obesidade e o consumo de gordura saturada na presença deste polimorfismo.⁴⁵

Outra possibilidade é que os efeitos decorrentes da presença do polimorfismo 514 > T da LIPC, também possam ser modulados pela ingestão de fibras, além da ingestão de gorduras. A interação entra a gordura e as fibras dietéticas com a lipase hepática ainda não foi totalmente esclarecida.³

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade, doença inflamatória de etiologia multifatorial, não é causada apenas por hábitos inadequados de vida, como má alimentação e ausência de atividades físicas. Por trás do trabalho apresentado, foi identificada a participação significativa de genes do metabolismo na patogênese da obesidade, ou seja, importante influência de fatores genéticos para a origem e desenvolvimento da patologia.

A partir do estudo desenvolvido, fica evidente que a associação de polimorfismos junto do consumo de excessivo de gordura e nutrientes ajuda a determinar o fenótipo de uma pessoa, tendo em vista que este é como o código genético se expressa nos organismos das pessoas, estando intimamente ligado ao modelo de vida do indivíduo.

5. REFERÊNCIAS

- ¹ ABELSON P, KENNEDY D. The obesity epidemic. **Science**. 2004;304(5676):1413.
- ² ANDRÉIA, Lucia, PASSOS, Silvana Maria, LIMA, Vanessa RL, OLIVEIRA, Sayonara R. Importância da homeostase entre os limites da leptina e da grelina no controle da obesidade.
- ³ ALVARENGA, Marle; SCAGLIUSI, Fernanda B.; PHILIPPI, Sonia T. **Nutrição e Transtornos Alimentares**. 1 ed. Barueri, SP: Manoele, 2011.
- ⁴ ARVAT E, MACCARIO M, DI VITO L, BROGLIO F, BENSO A, GOTTERO C, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS) in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. **J Clin Endocrinol Metab**. 2001; 86(5):1169-74.
- ⁵ BADO A, LEVASSEUR S, ATTOUB S, KERMORGANT S, LAIGNEAU JP, BORTOLUZZI MN, et al. The stomach is a source of leptin. **Nature** 1998;394:790-3.
- ⁶ CARO JF, KOLACZYNSKY JW, NYCE MR, OHANNESIAN JP, OPENTANOVA I, GOLDMAN WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lancet** 1996;348:159-61.
- ⁷ CINTI S, FREDERICH RC, ZINGARETTI MC, DE MATTEIS R, FLIER JS, LOWELL BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. **Endocrinology** 1997;138:797-804.
- ⁸ COHEN JC, VEGA GL, GRUNDY SM. Hepatic lipase: new insights from genetics and metabolics studies. **Curr Opin Lipidol**. 1999;10(3):259-67.
- ⁹ CONSIDINE RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. **N Engl J Med** 1996;334:292-5.
- ¹⁰ DAMASIO, A.R. et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. **Rev Bras Med Esporte**, Vol. 12, N° 5, 2006.
- ¹¹ DATE Y, KOJIMA M, HOSODA H, SAWAGUCHI A, MONDAL MS, SUGANUMA T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rat and human. **Endocrinology**. 2000; 141(11):4255-61.

- ¹² DATE Y, KOJIMA M, HOSONA H, SAWANGUCHI A, MONDAL MS, SUGANUMA T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rat and human. **Endocrinology**. 2000; **141(11):4255-61**.
- ¹³ DATE Y, NAKAZATO M, HASHIGUCHI S, DEZAKI K, MONDAL MS, HOSODA H et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. **Diabetes** 2002;**51:124-9**.
- ¹⁴ GOYENECHEA E, PARRA D, MARTINEZ JA. Impact of interleukin 6 -174 > C polymorphism on obesity- related metabolic disorders in people with excess in body weight. **Metab Clin Experim**. 2007;**56(12):1643-8**.
- ¹⁵ GRAY SL, VIDAL-PUIG AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. **Nutr Rev**. 2005;**65(6 pt 2):S7-12**.
- ¹⁶ GUALILLO O, CAMINOS J, BLANCO M, GARCIA-CABALLERO T, KOJIMA M, KANGAWA K, et al. Ghrelin, a novel placental-derived hormone. **Endocrinology**. 2001; **142(2):788-94**.
- ¹⁷ HANSEN D, DENDALE P, BEELEN M, JONKERS RA, MULLENS A, CORLUY L, et al. Plasma adipokine and inflammatory marker concentrations are altered in obese, as opposed to non-obese, type 2 diabetes patients. **Eur J Appl Physiol**. 2010;**109(3):397-404**.
- ¹⁸ HAVEL PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. **Diabetes**. 2004;**53 Suppl 1:S143-51**.
- ¹⁹ HEO M, LEIBLE RL, BOYER BB, CHUNG WK, KOULU M, KARVONEN MMK, et al. Pooling analysis of genetic data: the association of leptin receptor (LEPR) polymorphisms with variables related to human adiposity. **Genetics**. 2001;**159(3):1163-78**.
- ²⁰ HOWARD JK, CAVE BJ, OKSANEN LJ, TAZAMELI I, BJORBAEK C, FLIER JS. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of Socs3. **Nat Med** 2004 Jul;**10(7):734-8**.
- ²¹ KARKOW, Francisco J. **Desafiando a Obesidade**. Caxias do Sul, RS; AMZ Editora, 2015.
- ²² KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y. Ghrelin is a growth- -hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**. 1999; **402:656-60**.
- ²³ KOJIMA M, HOSODA H, MATSUO H, KANGAWA K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth-hormone secretagogue receptor. **Trends Endocrinol Metabol**. 2001; **12(3):118-22**.
- ²⁴ KOJIMA M, KANGAWA K. Structure and function of ghrelin. **Results Probl Cell Differ** 2008;**46:89-115**.
- ²⁵ MAES HH, NEALE MC, EAVES LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human obesity. **Behav. Genet**.1997;**27(4):325-51**.
- ²⁶ MAFFEI M, HALLAS J, RAVUSSIN E, PRATLEY RE, LEE GH, ZHANG Y, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nat Med** 1995;**1:1155-61**.
- ²⁷ MARRA F, BERTOLANI C. Adipokines in liver diseases. **Hepatology** 2009 Sep;**50(3):957-69**.
- ²⁸ MENZAGHI C, TRISCHITTA V, DORIA A. Genetics influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. **Diabetes**. 2007;**56(6):1198-209**.
- ²⁹ MERCER JG, HOGGARDH N, WILLIAMS LM, LAWRENCE CB, HANNAH LT, TRAYHURN P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. **FEBS Lett** 1996;**387:113-6**.

- ³⁰ Ministério da Saúde: **Promoção da Saúde e da Alimentação Adequada e Saudável: Excesso de peso e obesidade**. Disponível em: <http://dab.saude.gov.br/portaldab/ape_promocao_da_saude.php?conteudo=excesso> Acesso em: 26 de novembro de 2018.
- ³¹ NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. **Nature**. 2001; 409(6817):1948.
- ³² NEGRÃO, André B.; LICINO, Julio. Leptina: o diálogo entre Adipócitos e Neurônios. **Arq Bras Endocrinol Metab vol 44 nº 3. Junho de 2010**.
- ³³ OLIVEIRA, Mariane de; SÍBIO, Maria Tereza de; OLÍMPIO, Regiane M. C; MORETTO, Fernanda Cristina F.; LUVIZOTTO, Renata de A. M.; NOGUEIRA, Celia Regina. Triiodotironina modula a expressão de leptina e adiponectina em adipócitos 3T3-L1. **Einstein**. 2015;13(1):72-8.
- ³⁴ ORDOVAS JM, CORELLA D, DEMISSE S, CUPPLES LA, COUTURE P, COLTELL O, et al. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism. Evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. **Circulation**. 2002;106(18):2315-21.
- ³⁵ ORDOVAS JM, CORELLA D, CUPPLES LA, DEMISSIE LA, KELLEHER A, COLTELL O, et al. Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. **Am J Clin Nutr**. 2002;75(1):38-46.
- ³⁶ POMBO M, POMBO CM, GARCIA A, CAMINOS E, GUALILLO O, ALVAREZ CV. Hormonal control of growth hormone secretion. **Horm Res**. 2001; 55(Suppl 1):11s-6s.
- ³⁷ ROMERO, Carla Eduarda M., ZANESCO, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Rev. Nutr., Campinas**, 19(1):85-91, jan./fev., 2006
- ³⁸ SMITH RG, VAN DER PLOEG LH, HOWARD AD, FEIGHNER SD, CHENG K, HICKEY GJ, et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. **Endocr Rev**. 1997; 18(5):621-45.
- ³⁹ STEEMBURGO, Thais; AZEVEDO, Mirela J.; MARTÍNEZ. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2009;52/5.
- ⁴⁰ STEPHENS JW, HUREL SJ, LOWE GDO, RUMBLEY A, HUMPHRIES SE. Association between plasma IL-6, the IL-6-174-G > C gene variant and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. **Mol Gene Metabol**. 2007;90(4):422-8.
- ⁴¹ TADDEI, José Augusto de Aguiar C.; LANG, Regina Maria F.; LONGO-SILVA, Giovana; TOLONI, Maysa Helena de A.. **Nutrição em Saúde Pública**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011.
- ⁴² TARTAGLIA LA, DAMSKI M, WENG X, DENG N, CULPEPPER J, DEVOS R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. **Cell** 1995;83:1263-71.
- ⁴³ THUREN T. Hepatic lipase and HDL metabolism. **Curr Opin Lipidol**. 2000;11(3):277-83.
- ⁴⁴ ZHANG W, LIN TR, HU Y, FAN Y, ZHAO L, STUENKEL EL, MULHOLLAND MW. Ghrelin stimulates neurogenesis in the dorsal motor nucleus of the vagus. **J Physiol** 2004 Sep 15;559(Pt 3):729-37.
- ⁴⁵ ZHANG C, LOPEZ-RIDAURA RI, RIMM EB, RIFAI N, HUNTER DJ, HU FB. Interactions between the -514C→T polymorphism of the hepatic lipase gene and lifestyle factors in relation to HDL concentrations among US diabetic men. **Am J Clin Nutr**. 2005;81(6):1429-35.