

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia
Mestrado e Doutorado

JAQUELINE DRIEMEYER CORREIA HORVATH

**Genética da Obesidade:
Polimorfismos do LEPR (rs1137101 e rs8179183), FTO (rs9939609)
e suas associações com transtorno alimentar e parâmetros
nutricionais em pacientes obesos**

Porto Alegre, 2017

JAQUELINE DRIEMEYER CORREIA HORVATH

**Genética da Obesidade:
Polimorfismos do LEPR (rs1137101 e rs8179183), FTO (rs9939609)
e suas associações com transtorno alimentar e parâmetros
nutricionais em pacientes obesos**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor em Endocrinologia à Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas Endocrinologia

Orientador: Prof^o Dr. Rogério Friedman

Porto Alegre, 2017.

Agradecimentos

Dedico esse trabalho ao meu esposo, **Nelson Horvath Junior**, a quem agradeço pelo imenso apoio, pelo amor, pela compreensão, por entender as noites em claro e os trabalhos aos fins de semana. Não tenho palavras para expressar tudo que fez e faz por mim, desde o singelo ato de me trazer “aquele café” enquanto estudo até ir a congressos e assistir apresentações que pouco lhe interessam. Tua presença é meu maior presente. Agradeço a **Isabelle Horvath**, minha filha, simplesmente por existir e fazer meus dias mais felizes.

Aos meus pais, **Marlene Driemeyer Correia e Paulo E. Peixoto Correia**, meus maiores incentivadores, minha sincera e eterna gratidão. Obrigada pelo amor, por compreenderem meus momentos de estudo e ausências, por me apoiarem incondicionalmente, em todas minhas escolhas. Vocês são à base de tudo. Ao meu irmão, **Guilherme Driemeyer Correia**, minha cunhada **Vanessa Monte da Rocha**, e ao meu afilhado **Arthur Rocha Correia** agradeço por dividirem a vida comigo. A minha avó **Nelda Driemeyer**, por ser uma segunda mãe, por me acordar todos os dias de manhã durante toda minha vida escolar, me levando pela mão ao colégio todos os dias, teu exemplo e teu amor permeiam minhas memórias desde a infância.

Ao meu orientador, professor **Dr. Rogério Friedman**, agradeço pela oportunidade oferecida e por acreditar no meu potencial. Agradeço especialmente pela paciência, pelos conselhos e pelo bom convívio desde a época da minha iniciação científica, ao longo desses 10 anos tenho muito a te agradecer, especialmente por permitir que eu faça parte de um grupo tão seleto de alunos. És um exemplo de professor, orientador e amigo, tenho por ti muita admiração e gratidão. Agradeço, também, às minhas colegas e amigas do grupo de pesquisa: **Mariana Laitano Dias de Castro** e **Natália Luíza Kops** pela alegre convivência, pelas risadas e sugestões. Especialmente por terem dividido comigo esse período, entre alegrias e angústias, as coletas de dados, as análises, extrações de DNA, vivências nos ambulatórios, formaturas, casamentos, filhos e mudanças... A vocês, muito obrigada!

Ao Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia da UFRGS e a todos que dele participam, pelos conhecimentos adquiridos e pela oportunidade. E a todos meus professores, embora não nomeados, que me brindaram com seus inestimáveis exemplos e conhecimentos em todas as etapas da minha vida, o caminho foi longo, mas sempre apaixonante. Aos meus professores, o meu reconhecido e meu carinhoso: muito obrigada!

Formato da tese

Esta tese de doutorado segue o formato do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de:

1. Artigo revisão 1 referente à revisão sistemática acerca do LEPr e obesidade.
2. Artigo original 2 referente ao trabalho de pesquisa abordando a associação dos polimorfismos do LEPr (rs1137101 e rs8179183) ao TCAP.
3. Artigo original 3 referente ao trabalho de pesquisa abordando o efeito aditivo dos polimorfismos do LEPr (rs113710 e rs8179183) e FTO (rs9939609) ao TCAP e padrões alimentares de obesos.

Lista de Tabelas e Figuras

Introdução

FIGURA 1. LOCALIZAÇÃO DE SNPS DE INTERESSE DO GENE DO LEPR.....	11
---	----

Capítulo I

FIGURA 1. DIAGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS	22
FIGURA 2. NOMENCLATURA DO SNP GLN223ARG	29
TABELA 1. SUMÁRIO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO	23
TABELA 2 ASSOCIAÇÃO DOS SNPS DO LEPR COM OBESIDADE	25

Capítulo II

FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO GENE DE LEPR E A SUA ESTRUTURA PROTEICA.....	40
TABELA 1. FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E MODELOS DE HERANÇA CONFORME IMC	44
TABELA 2. FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E MODELOS DE HERANÇA CONFORME TCAP.....	45
FIGURE 1. SCHEMATIC REPRESENTATION OF THE LEPR GENE AND ITS PROTEIN STRUCTURE.....	63
TABLE 1. GENOTYPE FREQUENCIES AND INHERITANCE MODELS BY BMI.	63
TABLE 2. GENOTYPE FREQUENCIES AND MODELS OF INHERITANCE ACCORDING TO THE PRESENCE OF BED....	64

Capítulo III

TABELA 1. FREQUÊNCIAS DOS ALELOS	71
TABELA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CONFORME PRESENÇA DO ALELO POLIMÓRFICO.	72
TABELA 3 – EFEITOS DOS SNPS SOBRE TCAP E CONSUMO DE ENERGIA DA DIETA.....	73
TABELA 4 – PADRÃO ALIMENTAR CONFORME PRESENÇA DO ALELO POLIMÓRFICO.....	74

Lista de abreviaturas

A1c%	Hemoglobina Glicada
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
AI	Ingestão Adequada - <i>Adequate Intake</i>
CA	Circunferência Abdominal
Cálcio T.	Cálcio Sérico Total
CB	Circunferência do Braço
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Col.T.	Colesterol Total
CQ	Circunferência do Quadril
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DP	Desvio Padrão
DRI	Referências de Consumo Diárias - <i>Dietary Reference Intakes</i>
EAR	Requerimento Médio Estimado - <i>Estimated Average Requirement</i>
ECLIA	Eletro-quimioluminescência
ECAP	Escala de compulsão alimentar periódica
FAMED	Faculdade de Medicina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FTO	<i>Fat mass and obesity association</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDLc	Lipoproteína de alta densidade - <i>High Density Lipoproteins cholesterol</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
IAC	Índice de Adiposidade Corporal
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade - <i>Low Density Lipoproteins cholesterol</i>
LEP	Leptina
LEPr	Receptor de Leptina
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde – <i>World Health Organization</i>
PCR	Proteína C Reativa
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RDA	Recomendação Diária Permitida - <i>Recommended Dietary Allowance</i>
RDI	Ingestão Diária de Referência - <i>Reference Daily Intake</i>
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SCID	<i>Guide to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders</i>
SNP	Polimorfismo de um único nucleotídeo
TAs	Transtornos Alimentares
TASOE	Transtorno Alimentar Sem Outra Especificação

TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TSH	Tireotrofina
UCS	Universidade de Caxias do Sul
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>

Sumário

INTRODUÇÃO	10
<i>Figura 1. Localização de SNPs de interesse do gene do LEPr</i>	11
REFERÊNCIAS	13
CAPÍTULO I.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
O RECEPTOR DA LEPTINA E SEU IMPACTO NA OBESIDADE: REVISÃO SISTEMÁTICA.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
RESUMO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
INTRODUÇÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
MÉTODOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
RESULTADOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
<i>Figura 1 – Diagrama de Seleção de Estudos</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<i>Tabela 1. Sumário dos estudos incluídos na revisão</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<i>Tabela 2. Associação dos SNPs do LEPr com Obesidade</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
DISCUSSÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
<i>Figura 2 – Nomenclatura de SNPs do Gln223Arg</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERÊNCIAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CAPÍTULO II.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO LEPR (RS1137101 E RS8179183) AO TCAP .	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
RESUMO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
INTRODUÇÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
<i>Figura 1. Representação esquemática do gene de LEPR e a sua estrutura proteica</i>	<i>Erro! Indicador</i>
<i>não definido.</i>	
MÉTODOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
<i>Análise Antropométrica:</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<i>Análise Genética:</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
<i>Análise Estatística:</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
RESULTADOS.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
<i>Tabela 1. Frequências genótípicas e modelos de Herança conforme IMC</i>	<i>Erro! Indicador não</i>
<i>definido.</i>	
<i>Tabela 2. Frequências genótípicas e modelos de Herança conforme TCAP</i>	<i>Erro! Indicador não</i>
<i>definido.</i>	
DISCUSSÃO.....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONCLUSÃO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERÊNCIAS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

ASSOCIATIONS OF LEPR GENE POLYMORPHISMS AND THE PRESENCE OF BED IN SEVERELY OBESE SUBJECTS ERRO!

INDICADOR NÃO DEFINIDO.

ABSTRACTERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
INTRODUCTIONERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
METHODSERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
RESULTSERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
DISCUSSION.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
CONCLUSIONERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
REFERENCESERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

Table 1. Genotype frequencies and inheritance models by BMI.Erro! Indicador não definido.

*Table 2. Genotype frequencies and models of inheritance according to the presence of BED. Erro!
Indicador não definido.*

CAPÍTULO III..... ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

EFEITO SOMATÓRIO DOS POLIMORFISMOS DO LEPR (RS1137101 E RS8179183), FTO (RS9939609) A PADRÕES

ALIMENTARES E TCAP EM OBESOS MÓRBIDOSERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

RESUMOERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

INTRODUÇÃOERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

MÉTODOSERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

Análise Nutricional:..... Erro! Indicador não definido.

Análise clínica e laboratorial:..... Erro! Indicador não definido.

Análise Genética: Erro! Indicador não definido.

Análise Estatística:..... Erro! Indicador não definido.

RESULTADOS.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

Tabela 1. Frequências dos alelos Erro! Indicador não definido.

*Tabela 2. Características Clínicas conforme presença do alelo polimórfico.....Erro! Indicador não
definido.*

*Tabela 3 –Efeitos dos SNPs sobre TCAP e consumo de energia da dieta. Erro! Indicador não
definido.*

*Tabela 4 – Padrão alimentar conforme presença do alelo polimórfico.Erro! Indicador não
definido.*

DISCUSSÃO.....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

CONCLUSÃOERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

REFERÊNCIASERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

1 **Introdução**

2 A epidemia global de obesidade tem gerado muito interesse pelos mecanismos
3 predisponentes do excesso de peso e qual o impacto desses sobre a saúde da população. A
4 obesidade é um distúrbio que resulta de uma combinação de fatores fisiológicos, genéticos e
5 ambientais (1). Embora se saiba da forte influência ambiental, algumas pessoas ganham peso
6 mais facilmente do que outras, indicando que essa variação no peso corporal é influenciada por
7 fatores genéticos. Doenças complexas, como a obesidade, estão associadas a um número
8 limitado de alelos predisponentes, cada um conferindo um acréscimo no risco para o indivíduo
9 (2).

10 As estatísticas brasileiras mais atuais relativas à obesidade são oriundas da pesquisa
11 Vigitel (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito
12 Telefônico), que revela que 53,8% dos brasileiros estão acima do peso saudável e 18,9% são
13 obesos (3). Esses dados são similares aos dados da pesquisa de orçamentos familiares, realizada
14 pelo instituto de brasileiro de geografia e estatística (IBGE), que descreve que o excesso de
15 peso foi diagnosticado em 50% dos homens e 48% das mulheres, sendo que 12,5% dos homens
16 e 16,9% das mulheres têm algum grau de obesidade (4).

17 O excesso de peso corporal contribui para a incidência de uma série de doenças. Cerca
18 de 2,8 milhões de adultos morrem a cada ano como resultado de um elevado índice de massa
19 corporal (IMC). Além disso, 44% da prevalência de diabetes, 23% da prevalência de doenças
20 isquêmicas do coração e entre 7% e 41% de determinados tipos de câncer são atribuíveis ao
21 sobrepeso e à obesidade (5).

22 A importância de uma melhor compreensão dos fatores genéticos que participam da
23 gênese da obesidade e de qual forma eles poderiam ser modulados pela alimentação é justificada
24 pela crescente prevalência dessa doença em todo o mundo, além de sua morbidade. Dentre os
25 fatores genéticos, o estudo da leptina e suas vias de sinalização têm auxiliado na compreensão
26 dos mecanismos de regulação do peso corporal e da homeostase energética. A leptina tem sido
27 implicada na regulação de vários sistemas (6). Em relação ao balanço energético, atua
28 principalmente no hipotálamo, no núcleo arqueado (ARC), e daí envia sua sinalização, para os
29 neurônios orexígenos e anorexígenos presentes (7,8). Esse processo regulatório é extremamente
30 eficaz, exemplos disso são a hiperfagia, posterior a um período de jejum, ou a recuperação do
31 peso perdido, voluntariamente ou não, retornando ao peso inicial (9,10).

32 Os neurônios orexígenos secretam basicamente o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína
33 relacionada agouti (AgRP) e os anorexígenos secretam o transcrito regulado por anfetamina e

34 cocaína (CART) e o peptídeo de melanocortina (α -MSH) derivado do POMC
 35 (propiomelanocortina) (7,8). A leptina realiza essas funções através da ligação com seu
 36 receptor (LEPr). Vários polimorfismos comuns e variantes raras do gene LEPr humano têm
 37 sido relatadas. Potenciais associações desses polimorfismos com a obesidade foram avaliadas
 38 em diferentes populações (11,12). A forma mais comum de polimorfismo é a alteração de um
 39 único nucleotídeo (“polimorfismo em um único nucleotídeo” ou SNP), embora SNPs não sejam
 40 os únicos fatores de indução de doenças, eles podem determinar uma predisposição para
 41 perturbações metabólicas especiais (13).

42 Uma das primeiras descrições de um polimorfismo do receptor de leptina foi realizada
 43 logo após a descoberta da própria leptina, há mais de vinte anos (14). O sequenciamento
 44 completo do gene do LEPr foi realizado logo depois, em uma amostra de índios Pima obesos e
 45 eutróficos (15). Nesse estudo, foram identificados sete sítios polimórficos, sendo que dois
 46 destes polimorfismos, Lys109Arg e Gln223Arg, apresentaram substituições de aminoácidos no
 47 domínio extracelular do receptor de leptina (figura 1) (15).

48 **Figura 1. Localização de SNPs de interesse do gene do LEPr**

Exon 4	cDNA	ATT	GAA	GGA	G	ACA	TTT	GTT
	codon	106	107	108	109	110	111	112
	amino acid	Ile	Glu	Gly	Lys Arg	Thr	Phe	Val
Exon 6	cDNA	GTA	ATT	TTC	G	TCA	CCT	CTA
	codon	220	221	222	223	224	225	226
	amino acid	Val	Ile	Phe	Gln Arg	Ser	Pro	Leu

49
 50 Fonte: Hum Mol Genet. 1997 May;6(5):675-9. Structure and sequence variation at the human leptin
 51 receptor gene in lean and obese Pima Indians. Thompson DB1, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C.

52
 53 Nessas duas décadas, diversos SNPs da LEPr já foram identificados e descritos, mas
 54 três variantes são potencialmente funcionais, uma vez que se situam na região codificadora do
 55 receptor e por isso podem alterar a sinalização da leptina. São eles: Lys109Arg (A > G;
 56 rs1137100), Gln223Arg (A > G; rs1137101) e Lys656Asn (G > C; rs8179183 recentemente
 57 incorporado ao rs1805094) (16); os dois últimos possuem mudança de carga, o que os tornam
 58 mais prováveis de acarretar mudanças funcionais significativas. O achado de associação entre
 59 IMC (e outros fenótipos de obesidade) e alterações em genes da leptina e de seu receptor reforça
 60 essa teoria (17).

61 Outro gene importante quando se trata de genética de obesidade é o *Fat Mass and*
 62 *Obesity Related* (FTO). O FTO foi o primeiro gene identificado através de GWAS (*genome-*
 63 *wide association study*) sendo fortemente associado à obesidade em seres humanos (18,19). É

64 localizando no cromossomo 16 e trata-se de um gene grande, possuindo 9 éxons de 400 kb,
65 sendo seus principais SNPs localizados no primeiro íntron do gene; uma região fortemente
66 conservada entre as espécies. Eles representam um *cluster* de pelo menos 40 SNPs altamente
67 correlacionados (desequilíbrio de ligação $r^2 > 0,80$) em populações caucasianas (20).

68 O FTO (A > T; rs9939609) (21) é o SNP representativo de um conjunto de dez
69 polimorfismos localizados próximos e altamente correlacionados entre si ($r^2 = 0,52$ a $1,0$), além
70 de serem fortemente ligados a indicadores antropométricos, especialmente IMC. O alelo A é o
71 alelo de risco, sendo associado a um efeito médio por alelo no IMC de $0,36 \text{ kg/m}^2$ (22,23).
72 Diversas evidências ao longo dos 10 anos desde a sua descoberta, mostraram que o FTO
73 desempenha um papel fundamental na regulação do desenvolvimento do tecido adiposo e
74 funções no tamanho e composição do corpo (24).

75 No entanto, embora muitos estudos analisaram o papel das variantes FTO no
76 metabolismo e sua associação com variáveis antropométricas, apenas alguns exploraram a
77 associação entre as variantes FTO e a regulação de vias neuronais (25). Estudos experimentais
78 indicam que o mRNA de FTO é altamente expresso em áreas cerebrais importantes para a
79 regulação do consumo de energia e do sistema de recompensa (26). Sendo o FTO previamente
80 associado ao controle do apetite (27); a variante rs9939609 já foi associada ao controle de
81 saciedade (28).

82 No hipotálamo, o FTO pode catalisar a retirada do radical metil (CH_3) (demetilação dos
83 ácidos nucleicos), promovendo uma maior expressão de RNAm e, assim, regular a transcrição
84 de genes envolvidos no metabolismo (29). Além disso, Qi e colaboradores sugeriram que o
85 FTO faz parte de uma via que medeia a neuro-regulação da ingestão de alimentos, com o
86 bloqueio do sinal de leptina (30).

87 Parece haver uma relação consistente entre FTO e leptina. Níveis séricos de leptina já
88 foram associados a variantes do gene FTO (31-33). Mais recentemente, Stratigopoulos e
89 colaboradores mostraram que FTO regulava a translocação do LEPr para membrana basal e
90 posteriormente modulava a resposta celular à leptina. (34). Assim, a relação entre FTO/LEPr
91 precisa ser amplamente investigada, bem como as associações desses genes com o controle
92 alimentar. Hipoteticamente, um distúrbio nesses genes associados ao controle alimentar no
93 hipotálamo, poderia estar associado a transtornos alimentares, como o transtorno de compulsão
94 alimentar periódica (TCAP).

95 O TCAP caracteriza-se pela ingestão de grande quantidade de comida em até duas horas,
96 acompanhada da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se come. Os episódios
97 ocorrem pelo menos uma vez por semana, por pelo menos três meses, associados a algumas

98 características de perda de controle e acentuado sofrimento devido à compulsão. Além disso,
99 não são acompanhados de comportamentos compensatórios dirigidos para a perda de peso. Os
100 episódios de compulsão alimentar estão associados com três (ou mais) das seguintes
101 características:

- 102 1. Comer muito mais rapidamente do que o normal.
- 103 2. Comer até sentir-se desconfortavelmente cheio.
- 104 3. Comer grandes quantidades de comida quando não se sentir fisicamente com fome.
- 105 4. Comer sozinho, por se sentir envergonhado por quanto se está comendo.
- 106 5. Sentimento de nojo consigo mesmo, deprimido ou muito culpado após compulsão
107 (35).

108 O TCAP é mais prevalente em obesos do que na população em geral. No Brasil, a
109 prevalência de TCAP para a população varia de 5% a 8,5%, nos estudos mais recentes que
110 realizaram essa avaliação (36,37). Já os estudos que estimam a prevalência do TCAP em
111 obesos, observam valores variando de 15 a 50% deste TA, em suas amostras (38,39). Após a
112 alteração dos critérios do DSM IV para o DSM V, essas prevalências podem ser, ainda,
113 superiores (40).

114 Não obstante a conexão hipoteticamente relevante entre TCAP e genética não apresenta,
115 até o presente momento, nenhum dado. Uma melhor compreensão dessas associações poderia
116 contribuir para elucidar a gênese da obesidade mórbida, bem como propor formas de identificar
117 esses pacientes.

118 Assim, o objetivo dessa tese de doutorado é estudar as associações entre polimorfismos
119 de interesse e o transtorno de compulsão alimentar periódica em pacientes obesos. Para tanto,
120 realizou-se uma revisão sistemática para analisar quais os principais polimorfismos do receptor
121 de leptina que poderiam estar envolvidos na obesidade (Artigo 1). Após, realizou-se um estudo
122 de associação desses SNPs com o transtorno de compulsão alimentar periódica (artigo 2).
123 Ainda, aprofundou-se o estudo dessa associação, incluindo-se o polimorfismo do gene do FTO,
124 e identificando associações com consumo alimentar que poderiam explicar melhor o TCAP
125 (artigo 3).

126

Referências

- 127 1.Skolnik NS, Ryan DH. Pathophysiology, epidemiology, and assessment of obesity in adults.
128 J Fam Pract. 2014 Jul;63(7):S3-S10.
- 129 2.Farooqi IS. Defining the neural basis of appetite and obesity: from genes to behaviour. Clin
130 Med. 2014 Jun;14(3):286-9

- 131 3.Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por
132 inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília:
133 Ministério da Saúde, 2017.
- 134 4.IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa de
135 Orçamentos Familiares. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos
136 no Brasil. 2008-2009.
- 137 5.WHO/FAO. Obesity and overweight. Fact sheets. Atualizado em Maio de 2017. Disponível
138 em: <http://www.who.int/mediacentre/en/> Acesso em Maio de 2017.
- 139 6.Park H-K, Ahima RS, Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and
140 metabolism. *Metabolism*. 2015 Jan;64(1):24-34
- 141 7.Allison MB, Myers MG Jr. 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological
142 function. *J Endocrinol*. 2014 Oct;223(1):T25-35.
- 143 8.Rosenbaum M, Leibel RL. 20 years of leptin: role of leptin in energy homeostasis in humans.
144 *J Endocrinol*. 2014 Oct;223(1):T83-96.
- 145 9.Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system
146 control of food intake and body weight. *Nature*. 2006 Sep 21;443(7109):289-95.
- 147 10.Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015
148 Jan;64(1):13-23.
- 149 11.Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, Chauhan G, Ghosh S, Marwaha RK, et al.
150 Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children.
151 *Diabetes*. 2012; 61(3):626–31.
- 152 12.Lu J, Zou D, Zheng L, Chen G, Lu J, Feng Z. Synergistic effect of LEP and LEPR gene
153 polymorphism on body mass index in a Chinese population. *Obes Res Clin Pract*.
154 2013;7(6):e445–9.
- 155 13.Costa V, Casamassimi A, Ciccodicola A. Nutritional genomics era: opportunities toward a
156 genome-tailored nutritional regimen. *J Nutr Biochem*. 2010;21(6):457–67.
- 157 14.Chua SC Jr, White DW, Wu-Peng XS, Liu SM, Okada N, Kershaw EE, Chung WK, Power-
158 Kehoe L, Chua M, Tartaglia LA, Leibel RL. Phenotype of fatty due to Gln269Pro mutation in
159 the leptin receptor (Lepr). *Diabetes*. 1996 Aug;45(8):1141-3.
- 160 15.Thompson DB, Ravussin E, Bennett PH, Bogardus C. Structure and sequence variation at
161 the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet*. 1997
162 May;6(5):675-9.
- 163 16.National Center for Biotechnology Information. Catalog of nucleotide changes for human
164 and other model organisms. Disponível em:
165 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1137101;
166 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1137100;
167 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1805094; Acesso em fevereiro de
168 2016.

- 169 17. Mars M, van Rossum CTM, de Graaf C, Hoebee B, De Groot LCPGM, Kok FJ. Leptin
170 responsiveness to energy restriction: genetic variation in the leptin receptor gene. *Obes Res*
171 [Internet]. 2004;12(3):442–4.
- 172 18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JRB,
173 Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ,
174 Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin
175 MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJF, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F,
176 Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CNA, Doney ASF, Morris AD, Smith
177 GD, The Wellcome Trust Case Control Consortium, Hattersley AT, McCarthy MI. A common
178 variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and
179 adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
- 180 19. Scuteri A, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are
181 associated with obesity-related traits. *PLoS Genet*. 2007 Jul; 3(7):e115.
- 182 20. Loos RJ, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity.
183 *Obes Rev*. 2008 May;9(3):246-50.
- 184 21. National Center for Biotechnology Information. Catalog of nucleotide changes for human
185 and other model organisms. Disponível em:
186 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=9939609 Acesso em fevereiro de
187 2017
- 188 22. Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on
189 Obesity and Energy Balance. *e Curr Obes Rep*. 2015 Mar;4(1):73-91.
- 190 23. Ruth J.F. Loos, Giles S.H. Yeo. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified
191 obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. 2014 Jan; 10(1): 51–61
- 192 24. Yang Q, Xiao T, Guo J, Su Z. Complex Relationship between Obesity and the Fat Mass
193 and Obesity Locus. *Int J Biol Sci*. 2017 May 15;13(5):615-629
- 194 25. Giovanni Castellini, Marica Franzago, Silvia Bagnoli, Lorenzo Lelli, Michela Balsamo,
195 Milena Mancini, Benedetta Nacmias, Valdo Ricca, Sandro Sorbi, Ivana Antonucci, Liborio
196 Stuppia, and Giovanni Stanghellini. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated
197 to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits.
198 *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173560.
- 199 26. Marian Tanofsky-Kraff, Joan C Han, Kavitha Anandalingam, Lauren B Shomaker, Kelli M
200 Columbo, Laura E Wolkoff, Merel Kozlosky, Camden Elliott, Lisa M Ranzenhofer, Caroline
201 A Roza, Susan Z Yanovski, and Jack A Yanovski. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele
202 and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr*. 2009 Dec; 90(6): 1483–1488.
- 203 27. Tao H, Qibin Q, Yanping L, Hu FB, Bray GA, Sacks FM, et al. FTO genotype, dietary
204 protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial.
205 *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 99: 1126-30.
- 206 29. Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O’Rahilly S, Plomin R. Obesity associated
207 genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;
208 93:3640–3643.

- 209 29. Gerken T, Girard CA, Tung YL, Webby CJ, Saudek V, Hewitson KS, et al. The obesity-
210 associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*
211 2007;318 (5855):1469-1472.
- 212 30. Qi L, Kang K, Zhang C, et al. Fat mass-and obesity-associated (FTO) gene variant is
213 associated with obesity: longitudinal analyses in two cohort studies and functional test. *Diabetes*
214 2008;57:3145–51.
- 215 31. Church C, Moir L, McMurray F, Girard C, Banks GT, Teboul L, Wells S, Brüning JC,
216 Nolan PM, Ashcroft FM, Cox RD.. Overexpression of FTO leads to increased food intake and
217 results in obesity. *Nat Genet.* 2010;42:1086–92.
- 218 32. Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, Pérusse L, Vohl MC,
219 Engert JC. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and
220 resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes.* 2008;57:1147–50.
- 221 33. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Dallongeville J, Jiménez-Pavón D, Castillo MJ, De Henauw
222 S, González-Gross M, Bueno G, Molnar D, Kafatos A, Díaz LE, Meirhaeghe A, Moreno LA.
223 Association between the FTO rs9939609 polymorphism and leptin in European adolescents: a
224 possible link with energy balance control. The HELENA study. *Int J Obes (Lond).* 2011
225 Jan;35(1):66-71.
- 226 34. Stratigopoulos G, LeDuc CA, Cremona ML, Chung WK, Leibel RL. Cut-like homeobox 1
227 (CUX1) regulates expression of the fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa
228 GTPase regulator-interacting protein-1-like (RPGRIPL) genes and coordinates leptin receptor
229 signaling. *J Biol Chem.* 2011;2011;286:2155–7.
- 230 35.American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th.
231 In: 2 ed. 2013. p. 970.
- 232 36.Mascarenhas MTL, de Almeida MMG, Araújo TM De, Prisco APK. Transtornos
233 alimentares na população de 20 a 59 anos de Feira de Santana (BA), 2007. *Cad Saúde Colet.*
234 2011;19(2):179–86.
- 235 37.Prisco APK, de Araujo TM, de Almeida MMG, Santos KOB. [Prevalence of eating disorders
236 in urban workers in a city of the northeast of Brazil]. *Prevalencia transtornos Aliment em Trab*
237 *urbanos Munic do Nord do Bras [Internet].* 2013;18(4):1109–18.
- 238 38.Horvath JDC, Kops NL, Dias de Castro ML, Friedman R. Eating Behaviors Food
239 consumption in patients referred for bariatric surgery with and without binge eating disorder .
240 2015;19:10–3.
- 241 39.Mitchell JE, King WC, Courcoulas A, Dakin G, Elder K, Engel S, et al. Eating behavior and
242 eating disorders in adults before bariatric surgery. *Int J Eat Disord [Internet].* 2015;48(2):215–
243 22.
- 244 40.Marek RJ, Ben-Porath YS, Ashton K, Heinberg LJ. Impact of using DSM-5 criteria for
245 diagnosing binge eating disorder in bariatric surgery candidates: Change in prevalence rate,
246 demographic characteristics, and scores on the minnesota multiphasic personality inventory - 2
247 restructured form (MMPI-2-RF).