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

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO

Associação do Polimorfismo rs9939609 do FTO ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em pacientes obesos mórbidos

Porto Alegre, 2013

MARIANA LAITANO DIAS DE CASTRO

Associação do Polimorfismo rs9939609do FTO ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em pacientes obesos mórbidos

Dissertação apresentada ao PPG em Ciências Médicas: Endocrinologia para obtenção do grau de Mestre

Orientador:
Prof. Dr. Rogério Friedman

Porto Alegre, 2013.

À minha família e amigos, ou aos meus amigos e família...

...difícil colocar uma ordem, a importância de ambos é a mesma...

Agradecimentos

Chegou a hora!! Momento de refletir sobre estes últimos anos e agradecer muito a quem fez parte deles. Em primeiro lugar, gostaria de agradecer meus pais pelo apoio, casa e conforto que me proporcionaram para que eu conseguisse alcançar este objetivo. À minha irmã, que mesmo sendo a caçula e morar longe é muitas vezes a pessoa que me "sacode" e me ajuda nos momentos mais difíceis.

Ao Dr Rogério, por ter me aceitado como aluna lá em 2008, acreditado no meu potencial e me orientado nesta jornada. Não me imagino com qualquer outro orientador que não seja ele. Pessoa generosa, família, íntegro e que sempre está preocupado com o lado humano e pessoal de seus alunos. Muito obrigada!

Jaqueline Horvath! Minha colega e amiga, minha metade nesses anos! Muito obrigada! Muitas vezes meu porto seguro para saber que rumo eu tinha que tomar nos momentos de insegurança! Muito, mais muito obrigada por toda a ajuda, coleguismo e amizade neste anos e espero que ainda nos próximos!

Não menos importante, gostaria de agradecer as minhas colegas Bianca Alves, Fabiana Costa e Vanessa Lopes pelo convívio e ajuda prestada, e minhas aluninhas amadas Natasha Malinoski, Natalia Kops, Leticia Pavão e Ylana Rodrigues. Gostaria de agradecer também a prof.ª Daisy Crispim pelas orientações no Laboratório, e a Tais Assmann pela ajuda e paciência no PCR.

Aos meus amigos, que me proporcionaram os momentos mais leves e me estenderam os ombros muitas vezes, que entenderam minha ausência e que nunca faltaram quando precisei!! Muito, mas muiiiiito obrigada por vocês existirem!

Por fim, agradeço aquele que lá no inicio de incentivou para começar e que muito me apoiou, ajudou e novamente me incentivou neste final... Leonardo, muito obrigada, meu amor!

Termino citando um poema que de Fernando Pessoa, que vira e mexe meu pai me encaminha e que me faz parar, pensar e refletir um pouco:

"Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas...
Que já têm a forma do nosso corpo...
E esquecer os nossos caminhos que nos levam sempre aos mesmos lugares...
É o tempo da travessia...
E se não ousarmos fazê-la...
Teremos ficado... Para sempre...
À margem de nós mesmos..."

Formato de Dissertação

Esta dissertação de mestrado 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 de revisão estruturada referente ao papel do FTO na saciedade e Transtorno de Compulsão Alimentar – TCAP

2. Artigo original referente ao trabalho de pesquisa abordando a associação do FTO e o TCAP em obesos grau III

Sumário

Agradecimentos 4

Formato de Dissertação 5

Sumário 6

Lista de Abreviaturas 7

Lista de Tabelas e Figuras 9

Capítulo I 10

- Resumo 12
- Abstract 13
- Introdução 14
- Métodos 16
- Resultados 17
- Discussão 19
- Agradecimentos 21
- Declaração 22
- Referências 25

Capítulo II 28

- Resumo 30
- Abstract 31
- Introdução 32
- Pacientes e Métodos 34
- Resultados 37
- Discussão 38
- Agradecimentos 40
- Declaração 41
- Referências 48

Considerações finais 52

Lista de Abreviaturas

A1c%	Hemoglobina Glicada
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica
BED	Binge Eating Disorder
BES	Binge Eating Scale
CA	Circunferência Abdominal
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de pessoal de Nível Superior
Ca	Cálcio
Cálcio T.	Cálcio Sérico Total
CB	Circunferência do Braço
CI	Claudicação Intermitente
CNPQ	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Col.T.	Colesterol Total
CQ	Circunferência do Quadril
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DP	Desvio Padrão
DSM IV- TR	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV
ECLIA	Eletro-quimioluminescência
ECAP	Escala de compulsão alimentar periódica
FAMED	Faculdade de Medicina
Fe	Ferro
FIPE	Fundação Instituto de Pesquisas Economicas
FTO	Fat mass and obesity associeted
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDLc	Lipoproteína de alta densidade - High Density Lipoproteins cholesterol
HOMA	Modelo de avaliação da Homeostase
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal

IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
IRS-2	Receptor de insulina 2
K	Potássio
LDLc	Lipoproteína de baixa densidade – Low Density Lipoproteins cholesterol
LEPr	Receptor de leptina
MC4R	Receptor de melanocortina 4
MS	Ministério da Saúde
MTF	Metformina®
Na	Sódio
OMS –WHO	Organização Mundial de Saúde – World Health Organization
PCR	Proteína C Reativa
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
PTN	Proteína
RCQ	Razão Cintura-Quadril
RNAm	Ácido Ribonucleico mensageiro
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SCID	Guide to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Dissociative Disorders
SF-12	12-Item Short-Form Health Survey
SNP	Single-nucleotide polymorphism
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina Livre
TCAP	Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TSH	Tireotrofina
TTG	Teste de tolerância a glicose
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo 1

Tabela 1 - Associação da Obesidade e polimorfismos do FTO 24

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos 23

Capítulo 2

Tabela 1 - Associação da Obesidade e FTO 24
Tabela 1 - Perfil da amostra estudada 42
Tabela 2 - Relação do TCAP com variáveis clínicas e laboratoriais 43
Tabela 3 - Relação do TCAP com variáveis laboratoriais 44
Tabela 4 - Relação dos polimorfismos do FTO com variáveis clínicas e laboratoriais .. 45
Tabela 5 – Relação dos polimorfismos do FTO com variáveis laboratoriais 46
Tabela 6 – Relação do TCAP com polimorfismos do FTO 47

Capítulo I

Papel do FTO na saciedade e no Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica-TCAP

PAPEL DO FTO NA SACIEDADE E NO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA- TCAP

THE ROLE OF FTO IN SATIETY AND BINGE EATING DISORDER - BED

Mariana Laitano Dias de Castro[1,3]
Jaqueline Driemeyer Correia Horvath [1,3]
Fabiana Costa[1,3]
Natasha Kruger Malinoski[2]
Natalia Luiza Kops[2]
Rogério Friedman [1,3,4]
[1] Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia-UFRGS
[2] Faculdade de Medicina – Graduação Nutrição –UFRGS
[3] Serviço de Endocrinologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
[4] Departamento de Medicina Interna – FAMED-UFRGS

Rogério Friedman
Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar,
(90035-903) Porto Alegre, RS, Brasil
Tel + 55 51 3359.8127 , FAX +55 51 3359.8777
rogeriofriedman@gmail.com

NUTRITION REVIEW

Resumo

Introdução: Obesidade é um dos principais problemas de saúde do século XXI, sendo ela um dos maiores preditores no desenvolvimento de doenças como diabetes melitos tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. "*Fat mass and obesity associated"* (FTO) tem mostrado variações fortemente associadas com a obesidade e diabetes e obesidade. Entre as pessoas com obesidade grave, existe uma subpopulação que apresenta um tipo de transtorno alimentar conhecido como Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica. Devido à sua expressão no hipotálamo, o FTO poderia estar associado com a modulação da saciedade e, consequentemente, desempenham um papel na gênese do TCAP, contribuindo para a obesidade grave e suas complicações.

Métodos: Foi realizada uma busca no Pubmed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) com os seguintes termos relacionados no MESH: Obesity Morbid AND FTO, Satiety Response AND FTO. Não foi feita nenhuma restrição quanto a data de publicação, idioma ou tipo de delineamento. O método de busca e análise foi de revisão estruturada.

Resultados: Foram encontrados 15 artigos; destes, 12 eram relacionados ao FTO e obesidade grau III e 3, ao FTO e saciedade. Dos estudos que relacionam o FTO à obesidade, 7 foram excluídos pois os indivíduos já haviam realizado cirurgia bariátrica, e dois por serem estudos experimentais com modelo animal. Sendo assim, seis artigos foram avaliados nesta revisão.

Discussão: Todos os estudos incluídos nesta revisão encontraram associações positivas entre o FTO (e seus diversos SNPs) e saciedade e obesidade. Infelizmente, a escassa literatura limita conclusões maiores; sabemos da associação, mas ainda não está clara qual real importância ela pode trazer para o tratamento da obesidade. Portanto, ressalta-se a necessidade de mais estudos nessa área, especialmente em relação ao rs9939609, pois tudo indica que esse seja o SNP de maior impacto na obesidade.

Abstract

Introduction: Obesity is a major health problem of the twenty-first century and one of the biggest predictors in the development of diseases like diabetes, cardiovascular disease and some cancers. Fat mass and obesity associated (FTO) has shown strongly variations associated with obesity, diabetes and obesity. In people with severe obesity, there is a subpopulation that presents a type of eating disorder known as Binge Eating Disorder. Because of its expression in the hypothalamus, FTO could be associated with modulation of satiety and, therefore, play a role in the genesis of BED, contributing to severe obesity and its complications.

Methods: We performed a search in PubMed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) with the following terms related to MESH: Morbid Obesity AND FTO, FTO AND Satiety Response. There has been no restriction on the date of publication, language and type of design. The search method and analysis was structured review.

Results: 15 articles were found. Of these, 12 were related to the FTO and obesity grade III and 3, to FTO and satiety. Studies relating the FTO obesity, 7 were excluded because the subjects had already undergone bariatric surgery, and two for being experimental studies with animal models. Thus, six articles were evaluated in this review.

Discussion: All studies included in this review found positive associations between the FTO (and its various SNPs) and satiety and obesity. Unfortunately, the few reports limited more conclusions; we know the association, but it is not clear what real value it can bring to the treatment of obesity. Therefore, it emphasizes the need of more studies in this area, especially in relation to rs9939609, because everything indicates that this is one of the SNP with the greatest impact on obesity.

Introdução

Obesidade é um dos principais problemas de saúde do século XXI, sendo ela um dos maiores preditores no desenvolvimento de doenças como diabete melito tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer. (1)

A prevalência de sobrepeso e obesidade duplicou nos últimos 30 anos. No Brasil, de acordo com o POF – Pesquisa de Orçamento Familiares do Ministério da Saúde (2008/2009), 8,9% da população brasileira é obesa, sendo que na Região Sul 10,1% da população do sexo masculino e 15,1% do sexo feminino se encontram nesta situação. Estimativas brasileiras apontam que no ano de 2025 o Brasil será o quinto país no mundo em prevalência de obesidade. (2)

Do ponto de vista da prática clínica, a obesidade pode ser diagnosticada na presença de um índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 30 kg/m², entre adultos (3).

Há na literatura muitas definições sobre a obesidade e sua etiologia. Em comum, estas definições descrevem obesidade como um distúrbio complexo, de etiologia multifatorial e resultante de um desequilíbrio entre a ingestão de energia e seus gastos, em interação com um perfil genético.

Recentes estudos mostraram associação do IMC com gordura corporal e o gene associado à obesidade (4) o "*Fat mass and obesity associated"* (FTO), localizado no cromossomo 16q12.2, (5, 6). Variações neste gene (single-nucleotide polymorphism – SNP) foram fortemente associadas com a obesidade e diabetes (7). Com a sua descoberta, o papel do gene FTO como uma predisposição à obesidade em populações caucasianas foi estabelecido mais fortemente (8, 9, 10, 11). Além da associação com o IMC e os riscos aumentados para sobrepeso e obesidade, SNPs no FTO têm demonstrado associação com a obesidade e características tais como o peso corporal (5, 8, 11), níveis de leptina (11), gordura subcutânea (5,8), massa gorda (5, 8, 11) e cintura (11).

O RNA mensageiro (RNAm) do FTO é expresso no hipotálamo (12), uma área que está envolvida na regulação do apetite; sua expressão no núcleo do hipotálamo em roedores é modulada por privação alimentar aguda (13). Um recente estudo, em uma amostra de adultos, encontrou diferença na ingestão calórica, mas não no gasto de energia, sugerindo que os genótipos do FTO afetam o peso corporal via efeitos da ingestão calórica antes do gasto energético. (14)

Pesquisas recentes mostram que, entre as pessoas com obesidade grave, existe uma subpopulação com características semelhantes que não responde ao tratamento comportamental para perda de peso. Este grupo apresenta um tipo de transtorno alimentar conhecido como Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) (15).

Binge eating (compulsão alimentar periódica) caracteriza-se pela ingestão de grande quantidade de comida em até duas horas, acompanhada da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se come. Conforme o DSM IV-TR, o diagnóstico de TCAP se faz quando os episódios ocorrem em pelo menos dois dias por semana, por seis meses associados a algumas características de perda de controle, e não são acompanhados de comportamentos compensatórios, dirigidos para a perda de peso (16).

Relatos de pacientes com TCAP indicam que eles apresentam um início mais precoce da obesidade, maior obesidade e pior resposta aos regimes de tratamento, além de gastar um percentual maior de tempo com dietas do que os indivíduos não portadores de TCAP (17). Estima-se a frequência de 5 a 30% do transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP) em obesos que buscam serviços especializados para tratamento da obesidade, embora tenha sido encontrada prevalência de até 50%. Na população geral, a prevalência de TCAP é de 2–3%. No Brasil, Appolinário e cols., Coutinho e Borges encontraram uma prevalência entre 15% e 22% em pacientes que procuravam tratamento para emagrecer (18).

Devido à sua expressão no hipotálamo, o FTO poderia estar associado com a modulação da saciedade e, consequentemente, desempenham um papel na gênese do TCAP, contribuindo para a obesidade grave e suas complicações.

Métodos

Foi realizada uma busca no Pubmed (National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine) com os seguintes termos relacionados no MESH: Obesity Morbid AND FTO, Satiety Response AND FTO. Não foi feita nenhuma restrição quanto a data de publicação, idioma ou tipo de delineamento.

O método de busca e análise foi de revisão estruturada.

Critérios de exclusão

Foram excluídos da presente revisão todos artigos que abrangessem pacientes que houvessem sofrido cirurgia bariátrica ou outra intervenção cirúrgica que possa interferir no trato gastro intestinal. Foram excluídos estudos em animais.

Resultados

Foram encontrados 15 artigos; destes, 12 eram relacionados ao FTO e obesidade grau III e três, ao FTO e saciedade. Dos estudos que relacionam o FTO à obesidade, sete foram excluídos pois os indivíduos já haviam realizado cirurgia bariátrica, e 2 por serem estudos experimentais com modelo animal. Sendo assim, seis artigos foram avaliados nesta revisão, conforme ilustra o fluxograma na **figura 1**.

Dos seis artigos finais, três eram de associação (caso-controle), um de revisão, um transversal e um do tipo breve comunicado. Nos artigos de caso-controle, todos buscavam a associação de genes ligados ao FTO e obesidade. Foram descritos grupos controles de indivíduos sem obesidade e os grupos estudados, indivíduos obesos (obesidade grau II e III). Nos três artigos foram estudados diferentes SNPs do FTO (rs1421085, rs1861868, rs9939609, rs17817449). No estudo de *Attaoua e colaboradores* foi feita uma intervenção dietética nos indivíduos estudados a fim de estarem todos com as mesmas características nutricionais. Em todos foi encontrada associação da obesidade com os polimorfismos do FTO (**tabela 1**) (19, 20, 21).

O breve comunicado de *Meyre e colaboradores*, publicado em Nature Genetics, mostra uma associação em dois estágios, de genes relacionados à obesidade na infância e fase adulta, incluindo o FTO, e testa esta associação em três possibilidades: obesidade na infância, obesidade na fase adulta e obesidade na infância e fase adulta. O estudo evidencia a importância destas associações evidenciando que a obesidade na infância e fase adulta compartilham da mesma arquitetura genética (22).

O estudo transversal de *Hold e colaboradores*, avaliou indivíduos com IMC médio de 25 kg/m², que recebiam refeições fixas e balanceadas (27% de proteína, 45% de carboidratos e 28% de gordura). Após as refeições foram avaliadas a fome e saciedade através de escalas visuais. Neste artigo foram estudado cinco SNPs diferentes sendo um deles o rs9939609 do FTO. Os autores encontraram uma associação entre o polimorfismo rs9939609 do FTO, menor saciedade e menor redução da fome do pós prandial (23).

O artigo de revisão encontrado teve como objetivo avaliar genes que contribuem para obesidade e comportamentos alimentares em crianças e adolescentes – FTO, PPARG e MC4R. O FTO, que tem alta expressão no hipotálamo, implica a sensação de saciedade e peso corporal. O mais frequente SNP seria o rs9939609, já tendo sido evidenciada em alguns estudos a sua relação com IMC e gordura corporal em crianças e adolescentes. Um pequeno número de estudos conduzidos em crianças mensurou a

ingestão de energia direta ou indiretamente associada ao FTO e confirmou o maior risco de obesidade devido à redução de resposta a saciedade e preferência pela energia densa e não pelo gasto de energia, como sugere a literatura (24).

Discussão

A presente revisão mostra o quão escassa é a quantidade de estudos sobre o FTO quando associado à obesidade mórbida. No total, apenas foram estudados quatro SNPs do FTO (rs9939609 – 4 estudos, rs1421085 – 3 estudos, rs17817449 - 1 estudo e rs1861868 - 1 estudo).

A redução de resposta à saciedade em crianças e adolescentes quando presente o rs9939609, SNP mais estudado do FTO é confirmada em inúmeros estudos como mostra a revisão de Cecil (25, 26, 27, 28). Assim como Cecil, Frayling e colaboradores também identificaram a rs9939609 em associação com um maior Índice de Massa Corporal (IMC) em crianças e adultos (29). Já Liu e colaboradores não encontraram em seu estudo, associação do FTO (rs9939609) com a ingestão calórica dos indivíduos estudados (30).

No entanto, na presente revisão, somente esse estudo apresenta essa correlação entre saciedade e o rs9939609 do FTO, porém sendo um estudo de revisão não sistemática o poder não é de grande relevância e tal fato deve ser levado em consideração.

Em indivíduos com peso normal ou sobrepeso (IMC médio de 25 kg/m²), Hold e colaboradores encontraram associação entre rs9939609 e resposta pós prandial de fome e saciedade. Estes dados evidenciam a redução do FTO com os mecanismos de fome e saciedade, sugerindo que o polimorfismo rs9939609 seja predisponente a ganho de peso, mas não obrigatório.

Price e colaboradores encontraram associação entre obesidade e os SNPs (rs1421085, rs17817449, rs9939609) do FTO, com maior associação no rs1421085. Este estudo comparou somente mulheres, Attaoua e colaboradores, também estudaram somente o sexo feminino e encontraram, além de associação com a obesidade, correlação do rs1421085 com resistência insulínica. A relação do FTO com resistência insulínica também é relatada por Cecil (19,24). Mulheres tendem a ser a maior população com excesso de peso e obesidade no Brasil (2), fato que acontece na maioria dos países mundo. Em um estudo realizado em 2009, Cornes e colaboradores analisaram rs9939609 e encontraram uma associação com o IMC em homens e mulheres, porém com uma maior associação nas mulheres. Mesmo sendo um diferente SNP do FTO, justifica a possibilidade dos estudos buscarem mais mulheres do que homens para análise (4).

Estudo referente à população espanhola (Rodriguez e colaboradores) demonstrou a confirmação do rs9939609 com obesidade grave na infância. Indivíduos que apresentavam dois SNPs (rs1861868G e rs9939609A) tinham uma chance 3,03% maior de desenvolver obesidade mórbida na fase adulta. Esta associação poderia estar aumentada pela combinação destes dois SNPs, mas, tal combinação não foi avaliada em conjunto em nenhum outro estudo (20).

Nota-se que em diferentes fases da vida (infância e adulta) a associação do FTO com a obesidade é presente. Meyer e colaboradores afirmam esta associação em seu estudo mostrando que a obesidade em ambas as fases compartilham da mesma genética. O que é importante salientar é que neste estudo o FTO não é estudado separadamente e sim comparado com outros SNPs associados à obesidade.

Sabemos da associação do FTO com o possível ganho de peso e aumento do IMC, resistência insulínica e circunferência abdominal, mas ainda não sabemos ao certo de onde começa esta influência e como o FTO pode ser usado para evitar ou ajudar a prevenir a obesidade. Larder e colaboradores mostram na sua revisão, de estudos com FTO em modelos animais e FTO em nível celular que não há associação direta a mecanismos relacionados à obesidade; porém, eles também concluem que ainda faltam dados para justificar tal relação (31).

Todos os estudos incluídos nesta revisão encontraram associações positivas entre o FTO (e seus diversos SNPs) e saciedade e obesidade. Infelizmente, a escassa literatura limita conclusões maiores; sabemos da associação, mas ainda não está clara qual real importância ela pode trazer para o tratamento da obesidade.

Portanto, ressalta-se a necessidade de mais estudos nessa área, especialmente em relação ao rs9939609, pois tudo indica que esse seja o SNP de maior impacto na obesidade.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e recebeu bolsas de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Declaração

Os autores declaram não haver conflitos de interesse neste estudo.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos

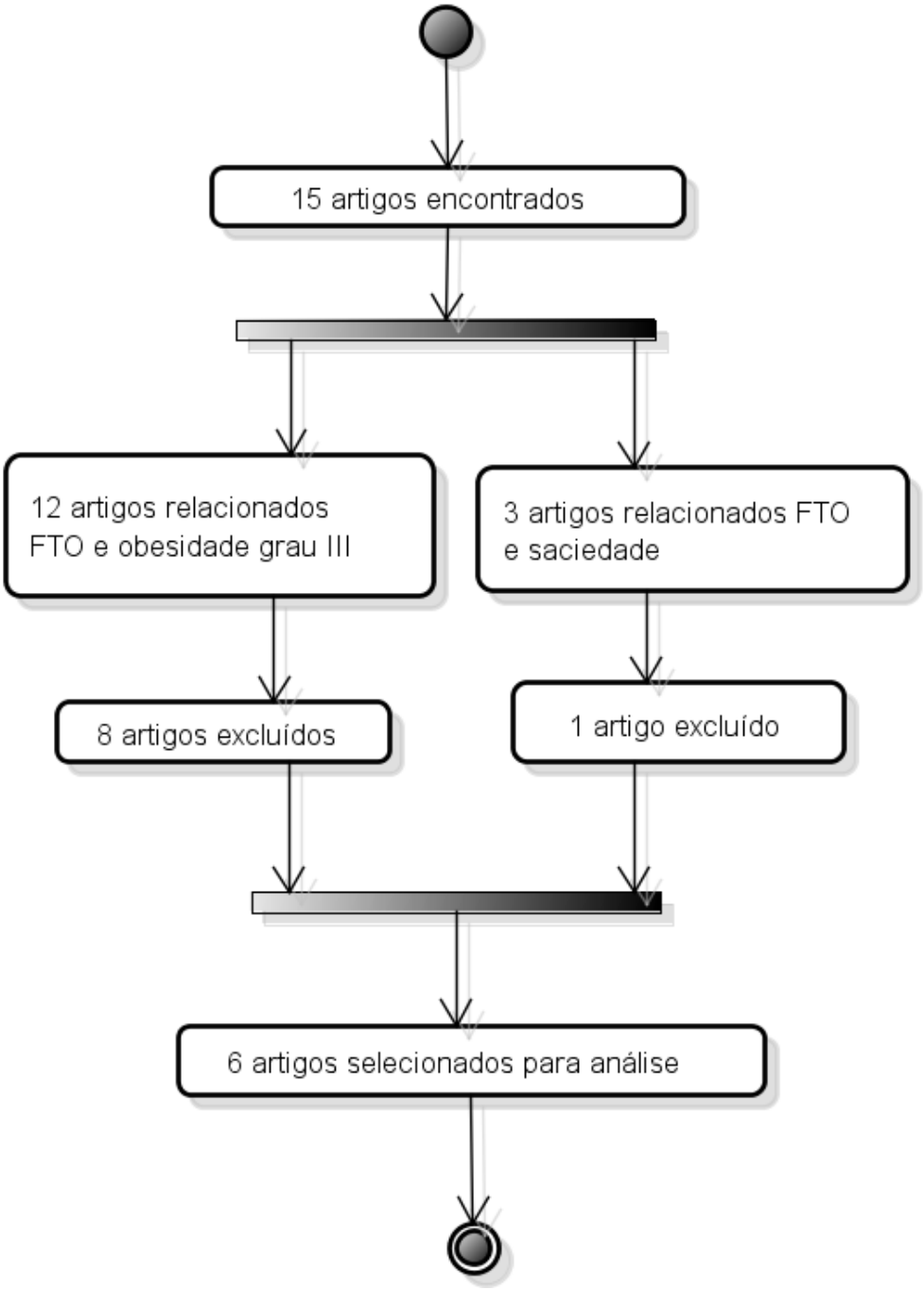

Tabela 1 - Associação da Obesidade e polimorfismos do FTO

Autor/Ano Jornal/Qualis	População	Objetivo	Resultados
R Arlen Price, 2008, *BMC Medical Genetics*, Qualis	Mulheres IMC ≥ de 35kg/m² (casos) Mulheres IMC ≤ 25kg/m² (controle)	Examinar SNPs (rs1421085, rs17817449, rs9939609) para determinar se variabilidade do FTO pode distinguir entre casos de obesidade extrema e controles magros	Houve associação da obesidade e todos os SNPs, sendo a maior associação observada com o rs1421085
R. Attaoua, 2009, *Diabetes &Metabolism*, Qualis	Mulheres magras x obesas, todas receberam 3 dietas e após cada dieta houve coleta de sangue. TTG para obesas	Investigar associação genética do FTO em mulheres obesas na presença do IRS-2	Houve associação do FTO e obesidade, e também do IRS-2. Existiu correlação da resistência insulina e rs1421085
David Meyre, 2009, *Nature Genetics*, Qualis	Crianças com família obesa, crianças com peso adequado, adultos magros, adultos obesos mórbidos	Associação do genoma de inicio precoce (criança de 6 anos) e de indivíduos obesos, comparados com indivíduos de mesma idade e peso adequado	Evidência que obesidade na infância e fase adulta possuem a mesma carga genética
Raquel Rodriguez-Lopes, 2010, *Endocrinologia y Nutrición*, Qualis	Pacientes com obesidade antes dos 16 anos, pacientes com fenótipo e história familiar de obesidade	Avaliar a associação da variação do gene FTO, com base no SNP rs1861868 e rs9939609, com a predisposição hereditária para sofrer de Obesidade Mórbida.	Houve associação do rs9939609 com obesidade grave da população espanhola.

FTO: Fat Mass and Obesity associeted, IMC: Índice de Massa Corporal, IRS-2: Receptor de insulina 2, TTG: Teste de tolerância a glicose

Referências

1 The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients, Obes Surg. 19(1):87-95 2009.

2 Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.

3 Ogden, C. L., Yanovski, S. Z., Carroll, M. D., & Flegal, K. M. (2007). The Epidemiology of Obesity. Gastroenterology , 2087–2102.

4 Replication of the association of commoom rs9939609 variant of FTO with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment (GxE) interaction, International Journal of Obesity 33, 75-79. 2009.

5 Monteiro Ca; Conde, W.L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (São Paulo), v. 43, n. 3, p. 186-194, 1999.

6 IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 88, supl I, p. 2-19, 2007.

7 Mozaffari H; Nabaei B. Obesity and Related Risk Factors. Indian Journal of Pediatrics, v. 74, n. 3, p. 265-267, 2007.

8 Gulati S, Saxena A. Study of lipid profile in children of patients with premature coronary artery disease. Indian Pediatrics, v. 40, p. 556-560, 2003.

9 Françoso La; Coates V. Pathological evidence of the beginning of atherosclerosis. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 78, n. 1, p. 137-142, 2002.

10 AL-SHEHRI SN, SALEH ZA, SALAMA MM, HASSAN YM. Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. Annals of Saudi Medicine, v. 24, p. 6-8, 2004.

11 Gama Sr; Carvalho Ms; Chaves Crmm. Childhood prevalence of cardiovascular risk factors. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 23, n. 9, p. 2239-2245, 2007.

12 Keith Sw, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. Int J Obes 2006; 30: 1585–1594.

13 Heymsfield, Steven B., Reitman, Marc L. Obesity: Genomics and Postgenomics, The New England Journal of Medicine, v. 358, p. 2417-2418, 2008.

14 Speakman J.R, Rance K. A, & Johnson. A. M Polymorphism of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity, 2008; 16, 1691-1695

15 Obesidade e Transtorno da Compulsão Alimentar (TCAP): um estudo sobre a dinâmica familiar do paciente[1] Programa de Mestrado em Psicologia da Universidade Católica de Brasília – UCB, em outubro de 2007.

16 American Psychiatric Association.Diagnostic and statistical manual of mental disorders.4th ed. (DSM-IV-TR), Washington: American Psychiatric Publishing, 1994.

17 Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica em Obesos sob Tratamento ou Não SAÚDE REV., Piracicaba, 8(19): 21-26, 2006

18 Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica em Uma População de Obesos Mórbidos Candidatos a Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, em Recife – PE, Arq Bras Endocrinol Metab vol.50 no.5 São Paulo Oct. 2006

19 Association of the FTO gene with obesity and the metabolic syndrome is independent of the IRS-2 gene in the female population of Southern France, Diabetes and Metabolism 35, 476-483 2009.

20 Asociación de polimorfismos en el gen FTO con obesidad mórbida em población extremeña, *Endocrinología y Nutrición*, Volume 57, Issue 5, Pages 203-209, 2010

21 FTO gene SNPs associated with extreme obesity in cases, controls and extremely discordant sister pairs, BMC Medical Genetics 9:4, 2008

22 Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies threes new risk loci in European Population, Nature Genetics, Vol 41 Number 2, 2009.

23 Postprandial responses in hunger and satiety are associated with the rs9939609 single nucleotide polymorphism in FTO, Am J Clin Nutr, 90: 1426-32, 2009

24 Obesity and eating behavior in children and adolescents: Contribution of commom gene polymorphisms, International Review of Psychiatry, 24 (3): 200-210, 2012

25 Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size, Human Molecular Genetics, 191 545-552, 2010

26 No evidence for association between BMI and 10 candidate genes at ages 4, 7 and 10 in a large UK sample twins, BMG Medical Genetics 9, 12, 2008.

27 Associations between BMI and the FTO gene are age dependent: Results from the GINI and LISA birth cohort studies up to age 6 years. Obesity Facts 3, 173-180 2010

28 Association between common variation at the FTO locus and changes in body mass index from infancy to late childhood: the complex nature of genetic association through growth and development. PLoS Genetics 7, e1001307 2011

29 Fat Mass – and obesity associated (FTO) gene variant is associated with obesity. Diabetes, Vol 57: 3145-3151, 2008

30 FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circubference, but not with energy intake or physical activity in European – and African – American youth.

BMC Medical Genetics, 11:57, 2010

31 Where to go with FTO? Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol 22 N2, 2011.

Capítulo II

Associação do Polimorfismo rs9939609 do FTO ao Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em pacientes obesos mórbidos

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO rs9939609 DO FTO AO TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (TCAP) EM PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS

THE ASSOCIATION OF FTO POLYMORPHISM RS9939609 WITH BINGE EATING DISORDER IN MORBIDLY OBESE PATIENTS

Mariana Laitano Dias de Castro[1,3]

Jaqueline Driemeyer Correia Horvath [1,3]

Fabiana Costa[1,3]

Natasha Kruger Malinoski[2]

Natalia Luiza Kops[2]

Rogério Friedman [1,3,4]

[1] Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia-UFRGS

[2] Faculdade de Medicina – Graduação Nutrição –UFRGS

[3] Serviço de Endocrinologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

[4] Departamento de Medicina Interna – FAMED-UFRGS

Rogério Friedman

Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 12, 4º andar,

(90035-903) Porto Alegre, RS, Brasil

Tel + 55 51 3359.8127 , FAX +55 51 3359.8777

rogeriofriedman@gmail.com

OBESITY RESEARCH

Resumo

Introdução: Uma indicação de predisposição genética com transtornos de compulsão alimentar em obesos pode auxiliar na compreensão dessa doença que atinge grande parte da população mundial, na sua prevenção e no planejamento de estratégias de manejo em pacientes que apresentam esses distúrbios. A finalidade desse trabalho é a análise de uma possível relação entre a ocorrência de transtornos do apetite, como o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP), com mutações no gene *Fat mass and obesity associated* (FTO) em pacientes com obesidade grave.

Pacientes e Métodos: Pacientes encaminhados ao ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), agenda obesidade mórbida nutrição, com indicação de cirurgia bariátrica, segundo o consenso brasileiro. Todos os pacientes foram esclarecidos da natureza desse estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Resultados: 160 pacientes, idade (média ± DP) de 44,5 ± 11,5 anos, 78,8% do sexo feminino. 56,7% dessa amostra não tem TCAP, 22,3% possuem compulsão grave e 21% compulsão moderada. A frequência do polimorfismo rs9939609 foi de 21,9% (TT), 41,9% (AT), e 36,3% (AA). Não houve nenhuma associação na presença do alelo mutante (AA/AT) e pacientes com TCAP. IMC foi de 47,8 ± 7,3 kg/m², peso foi 126,8 ± 24,1 kg, Circunferência do braço 42,6 ± 5,8 cm, Circunferência da cintura 135,2 ± 15,3 cm, Circunferência do Quadril 138,3 ± 14,7 cm. Colesterol total 187,8 ± 36,6 mg/dL, colesterol HDL 40,7 ± 9,5 mg/dL, colesterol LDL 113,8 ± 31,8 mg/dL, triglicerídeos 167,9 ± 94,7 mg/dL, glicemia jejum 122,3 ± 38 mg/dL, Hemoglobina glicada 6,84 ± 1,68 % e insulina 31,1 ± 19,9 uU/ml. Esse estudo encontrou diferença significativa entre os grupos de duas variáveis (CA e glicemia de jejum) quando relacionado com os alelos do FTO.

Discussão: A ligação entre o FTO e a saciedade aparece em estudos feitos com roedores onde o RNAm do FTO indica uma alta expressão com áreas cerebrais importantes na regulação da energia. Assim, através do TCAP procuramos obter um melhor entendimento e/ou ligação entre este polimorfismo e a obesidade, uma vez que existiu a hipótese de que indivíduos com compulsão alimentar poderiam ter esse polimorfismo presente. No presente estudo, não foi encontrada a associação do TCAP e FTO, deixando esta pergunta ainda em aberto para trabalhos futuros.

Abstract

Introduction: An indication of genetic predisposition to disorders in obese binge eating may help in understanding this disease that affects a large population worldwide. The purpose of this paper is the analysis of a possible relationship between the occurrence of appetite disorders such as Binge Eating Disorder (BED), with mutations in the gene Fat mass and obesity associated (FTO) in patients with severe obesity.

Patients and Methods: Patients referred to the ambulatory of Endocrinology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), morbid obesity nutrition schedule, and indicating bariatric surgery, according to the Brazilian consensus. All patients were informed about the nature of the study and signed an informed consent.

Results: 160 patients, age (mean ± SD) 44.5 ± 11.5 years, 78.8% female. 56.7% of this sample has BED, 22.3% have binge severe and 21% moderate binge. The frequency of the rs9939609 polymorphism was 21.9% (TT), 41.9% (TA) and 36.3% (AA). There was no association in the presence of the mutant allele (AA / AT) and patients with BED. BMI was 47.8 ± 7.3 kg / m², weight was 126.8 ± 24.1 kg, Arm circumference 42.6 ± 5.8 cm, waist circumference 135.2 ± 15.3 cm, Circumference Hip 138.3 ± 14.7 cm. Total cholesterol 187.8 ± 36.6 mg / dL, HDL cholesterol 40.7 ± 9.5 mg / dL, LDL cholesterol 113.8 ± 31.8 mg / dL, triglycerides 167.9 ± 94.7 mg / dL , fasting glucose 122.3 ± 38 mg / dL, glycosylated hemoglobin 6.84 ± 1.68% and 31.1 ± 19.9 uU insulin / ml. This study found a significant difference between the two groups of variables (CA and fasting glucose) in connection with the FTO allele.

Discussion: The link between FTO and satiety appears in studies with rodents where the FTO mRNA indicates a high expression in brain areas important in energy regulation. Thus, through the TCAP try to get a better understanding and / or a connection between this polymorphism and obesity, once existed the possibility that individuals with binge eating this polymorphism may be present. In the present study, we found no association of BED and FTO, leaving this question still open for future work.

Introdução

Obesidade é um dos principais problemas de saúde do século XXI, sendo ela um dos maiores preditores no desenvolvimento de doenças como diabete melito tipo 2, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer (1).

A prevalência de sobrepeso e obesidade duplicou nos últimos 30 anos. De acordo com a pesquisa de orçamentos familiares, 8,9% da população brasileira é obesa, sendo que, na região sul, 10,1% dos homens e 15,15% das mulheres se encontram nessa situação. Estimativas apontam que, em 2025, a população brasileira será a quinta mais obesa do mundo (2).

Recentes estudos (3) mostraram associação do índice de massa corporal (IMC) e da gordura corporal com o gene "*Fat mass and obesity associated"* (FTO), localizado na região cromossômica 16q12.2, composta por 9 éxons e 8 introns (4, 5, 6). Variações neste gene (*single-nucleotide polymorphism* – SNP), incluindo o *rs9939609*, o qual troca a timina (T) pela adenina (A), foram fortemente associadas com a obesidade e diabetes (7). Com a sua descoberta, um número crescente de publicações vem demonstrando as associações do gene FTO com a obesidade em populações caucasianas (8, 9, 10). Além das associações citadas, SNPs no FTO têm demonstrado associação com maior peso corporal (5, 11, 12) níveis de leptina (12), gordura subcutânea (5, 12), massa gorda (5, 11, 12) e cintura (12).

O RNA mensageiro (RNAm) do FTO é expresso no hipotálamo (13), uma área que está envolvida na regulação do apetite; sua expressão no núcleo do hipotálamo em roedores é modulada por privação alimentar aguda (14). Um estudo recente, em uma amostra de adultos, encontrou diferença na ingestão calórica, mas não no gasto de energia, sugerindo que os genótipos do FTO afetam o peso corporal via ingestão calórica, antes do gasto energético (15).

Pesquisas recentes mostram que, entre as pessoas com obesidade grave, existe uma sub-população que não responde ao tratamento comportamental para perda de peso. Este grupo apresenta um tipo de transtorno alimentar conhecido como Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) ou *Binge eating disorder (BED)* (16).

Transtorno de compulsão alimentar periódica caracteriza-se pela ingestão de grande quantidade de comida em até duas horas, acompanhada da sensação de perda de controle sobre o que ou o quanto se come. Conforme o DSM IV-TR, o diagnóstico de TCAP se faz quando os episódios ocorrem em pelo menos dois dias por semana, por

seis meses, associados a algumas características de perda de controle, e não são acompanhados de comportamentos compensatórios dirigidos para a perda de peso (17).

Evidências indicam que pacientes com TCAP apresentam um início mais precoce da obesidade, maior gravidade na obesidade e pior resposta aos regimes de tratamento, além de gastar um percentual maior de tempo com dietas do que os indivíduos não portadores de TCAP (18). Estima-se que de 5% a 30% dos obesos que buscam serviços especializados para tratamento da obesidade apresentam o TCAP, embora tenha sido encontrada uma prevalência de até 50%. Na população geral, a prevalência de TCAP é de 2% a 3%. No Brasil, Appolinário e colaboradores, Coutinho e Borges encontraram uma prevalência entre 15% e 22% em pacientes que procuravam tratamento para emagrecer (19).

Estudos recentes indicam uma ligação entre a obesidade em adultos e o polimorfismo *rs9939609* no gene FTO, assim como uma relação entre a obesidade e o TCAP. Entretanto, ainda são poucas as pesquisas que examinam a associação de polimorfismos específicos no FTO com transtornos de apetite, como o TCAP, em pacientes obesos graves.

Esse trabalho tem por objetivo identificar se existe alguma ligação entre mutações no gene FTO, especificamente o *rs9939609*, com a ocorrência de transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP). Uma eventual associação pode ser importante na compreensão da gênese da obesidade grave, na sua prevenção e no planejamento de estratégias de manejo em pacientes que apresentam esses distúrbios.

Pacientes e Métodos

De forma sequencial, foram convidados a participar deste estudo todos os pacientes encaminhados ao ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com indicação de cirurgia bariátrica, segundo o consenso brasileiro (20), no período de março de 2010 a Julho de 2013. Todos os pacientes foram esclarecidos da natureza desse estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Avaliação antropométrica (21)

As medidas antropométricas utilizadas compreenderam: peso, estatura, circunferência do braço (CB), circunferência abdominal (CA) e circunferência do quadril (CQ). O peso (kg) foi aferido em balança antropométrica digital (Filizolla, Brasil), com sensibilidade de 0,1 kg, com roupas leves e sem calçados. A estatura (m) foi medida em estadiômetro de parede (Sanny, Brasil), com o paciente em ortostatismo e a cabeça na posição de Frankfurt. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo-se o peso pelo quadrado da estatura. A CB (cm) foi medida no ponto médio entre o acrômio e o olécrano, na face posterior do braço não dominante, relaxado. A CA (cm) foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A CQ (cm) no local de maior proeminência da região glútea. Todas as aferições seguiram as recomendações do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional do Ministério da Saúde (22).

Avaliação de Atividade física

Através do *International Physical Activity Questionnaire* – IPAQ foi avaliado o nível de atividade física de cada indivíduo (23).

Avaliação psicológica

Foram aplicados os seguintes instrumentos: 1) Escala de Compulsão Alimentar Periódica - ECAP *(Binge Eating Scale – BES).* ECAP é um questionário auto-aplicável, adequado para discriminar indivíduos obesos de acordo com a gravidade da compulsão alimentar periódica (24). 2) A qualidade de vida foi avaliada através do questionário Qualidade de vida – SF12 *(12-Item Short-Form Health Survey)*. 3) Entrevista clínica estruturada para desordens DSM (*Structured Clinical Interview for DSM Disorders* - SCID). SCID é uma entrevista semi-estruturada amplamente utilizada em estudos observacionais e clínicos no mundo todo, com o intuito de fazer diagnóstico pelo sistema DSM-IV. Este instrumento foi concebido para ser administrado por um clínico ou um profissional de saúde mental. Idealmente, o entrevistador deve possuir

experiência em conduzir avaliações diagnósticas não estruturadas (flexíveis). Quanto menos experiência clínica possuir o potencial entrevistador, mais treinamento é necessário.

Avaliação metabólica

Dosagens de triglicerídeos (TG), colesterol total (Col. T) (ambos por método enzimático colorimétrico, Hitachi 917, Roche, Brasil) e colesterol HDL (HDLc) (método enzimático colorimétrico homogêneo, Hitachi 917, Roche, Brasil); o colesterol LDL (LDLc), foi estimado através da fórmula de Friedewald (17). A glicose sérica foi medida por método enzimático colorimétrico oxidase (Hitachi 917, Roche, Brasil); a hemoglobina glicada (A1c%), por imunoturbidimetria (Hitachi 917, Roche, Brasil); a insulina foi medida por eletro-quimioluminescência (ECLIA) (Modular E-170, Roche, Brasil). Todos os exames foram realizados no Serviço de Patologia Clínica do HCPA. A confirmação das comorbidades associadas foi realizada através da história clínica, medicações em uso e dados de prontuário.

O índice de *Homeostasis model assessement* (HOMA) também foi calculado, com a finalidade de determinar a resistência à insulina (HOMA-IR) e a capacidade funcional das células beta pancreáticas (HOMA-BETA). As fórmulas utilizadas para obtenção de tais índices são HOMA-IR: Glicemia jejum x 0,0555 x Insulina jejum / 22,5 (valores referenciais: $\leq$ 3,40) e HOMA-BETA: (20 x Insulina jejum) / (Glicemia jejum x 0,0555) - 3,5 (valores referenciais: 167,0 - 175,0) (25).

Avaliação clínica

Pressão arterial medida conforme recomendações do "*Joint VII"*. O paciente foi considerado hipertenso ao apresentar a média da pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg ou da diastólica maior ou igual a 90 mmHg, ou história de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) em tratamento farmacológico, independente dos níveis pressóricos (26).

Análise genética

A detecção do polimorfismo do *rs9939609* e sua discrição genotípica foram realizadas utilizando uma técnica de amplificação de DNA em tempo real (Ensaio ID C_30090620_10; *Applied Biosystems*, Foster City, CA; *TaqMan® SNP genotyping Assays*, *Applied Biosystems*, CA, USA). Para tal, foi utilizado o equipamento *7500 Fast Applied Biosystem, Foster City, CA, USA.* As reações foram realizadas utilizando o seguinte protocolo de amplificação: um ciclo inicial de 95°C por 10 minutos, seguido de 50 ciclos de 95ºC por 15 segundos, e um ciclo final de 61ºC por 1,5 minutos. Após a

amplificação, a interpretação dos dados e a leitura do genótipo foram realizadas através do *software SDS 1.1, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA.*

Análise estatística

Testes estatísticos apropriados foram realizados utilizando o software PASW 20.0 (IBM, Chicago, USA). O nível de significância adotado foi 0,05. Resultados são apresentados como média ± desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil, número de sujeitos e porcentagem.

Resultados

Foram avaliados 160 pacientes, idade 44,5 ± 11,5 anos, 78,8% do sexo feminino. Dentro desse grupo, 70% eram hipertensos, 34,4% diabéticos, 24,4% pré-diabéticos, 18,1% dislipidêmicos; 96,3% já haviam realizado dietas prévias, sendo 10,7% prescritas por médico, 64,2% por nutricionista, 9,4% médico e nutricionista. No quesito atividade física, 58,9% dos pacientes eram sedentários. De acordo com o ECAP, 56,7% dessa amostra não apresentavam TCAP; dos pacientes com diagnóstico positivo, 22,3% apresentam compulsão grave e 21%, compulsão moderada. As demais características, tais como raça, escolaridade, tabagismo, entre outras, estão descritas na **tabela 1.**

Em relação às características antropométricas e laboratoriais, o IMC foi de 47,8 ± 7,3 kg/m²; o peso foi 126,8 ± 24,1 kg. A CB foi 42,6 ± 5,8 cm; CC 135,2 ± 15,3 cm, CQ 138,3 ± 14,7 cm. O Colesterol total foi 187,8 ± 36,6 mg/dL; colesterol HDL 40,7 ± 9,5 mg/dL; colesterol LDL 113,8 ± 31,8 mg/dL; triglicerídeos 167,9 ± 94,7 mg/dL; glicemia de jejum 122,3 ± 38 mg/dL; hemoglobina glicada 6,84 ± 1,68 % e insulina 31,1 ± 19,9 µU/mL. Conforme **tabela 2 e 3**, o TCAP não se associou às demais variáveis analisadas nesse estudo ($p>0,05$).

O valor encontrado do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi de 3,35. A frequência do polimorfismo *rs9939609* foi de 21,9% para o alelo selvagem (TT), 41,9% para o heterozigoto (AT), e 36,3% para o homozigoto (AA). Não houve nenhuma associação da presença do alelo mutante do *rs9939609* com transtorno de compulsão alimentar, conforme apresentado na **tabela 6**.

CA e glicemia de jejum foram significativamente diferentes nos três genótipos estudados. Dos outros parâmetros estudados, nenhum se mostrou diferente entre os três grupos conforme indicado na **tabela 4 e 5**.

Análises dos pontos de alavancagem (*leverage*) e da distância de *Cook*, identificaram três possíveis *outliers* quanto aos valores da glicemia de jejum. Após retirada dos *ouliers*, a análise foi refeita e se manteve a sua significância.

A amostra foi dividida e novamente analisada após classificação dos pacientes como não diabéticos (26%), pré-diabéticos (30,7%) e diabéticos (43,3%); também foram consideradas modalidades de tratamento, onde 11,5% não tinham tratamento, 44,3% MTF e outras drogas e 44,2% usam de insulina, para avaliar se havia significância entre os mesmo. Ainda assim, nenhuma diferença foi encontrada.

Discussão

A ligação entre o FTO e a saciedade aparece em estudos feitos com roedores, onde o RNAm do FTO tem uma alta expressão em áreas cerebrais importantes na regulação da energia (27, 28, 29). Por essa regulação, o FTO poderia desempenhar um papel na obesidade; porém, ainda não se sabe bem como ele a modularia (27). Tendo em vista a alta prevalência de TCAP em obesos procuramos avaliar se a ligação entre este polimorfismo e a obesidade, se daria por meio de um transtorno alimentar. No presente estudo, não foi encontrada associação do TCAP e FTO.

Alguns dados interessantes foram encontrados na nossa população, como a frequência dos alelos do FTO (TT 21,9%, AT 41,9% e AA 36,3%) que em nossa amostra é semelhante a outros estudos envolvendo com obesidade mórbida (30, 31). Há estudos com frequências diferentes (32, 33, 34). Porém, a maioria destes estudos traz como amostra uma população infantil, ou com peso adequado, ou levemente acima do normal (sobrepeso) (32, 33, 34, 35, 36, 37), populações diferentes da aqui estudada.

O resultado significativo, relevante, em relação aos valores séricos, foi a diferença encontrada na glicemia de jejum, que foi inferior no alelo mutante recessivo (AA) quando comparado ao alelo heterozigoto (AT) ($p<0,000$) e ao selvagem (TT) ($p= 0,009$). Isso parece contradizer o esperado, uma vez que dados disponíveis sugerem que a glicemia seja maior em portadores do alelo mutante.

Os pacientes homozigotos (AA) são mais pesados (média de peso: 131,8 kg), e por este motivo, poderiam apresentar glicemia mais elevada (38). Sabe-se que os polimorfismos do FTO se associam com o risco de diabetes tipo 2 (39, 40). O tratamento do DM tipo 2 poderia ter introduzido um fator de confusão quanto à glicemia de jejum. Esta possibilidade se tornou mais remota quando a análise foi repetida após serem retirados os pacientes com DM e, também ao se controlar a diferença na glicemia para o tratamento (agentes orais ou insulina), nos pacientes com DM.

A associação com os valores da glicemia de jejum pode ter ocorrido de forma ocasional, já que no grupo heterozigoto encontramos a maior glicemia (129,2 mg/dL).

Não houve diferença entre os grupos nos resultados de insulinemia, relação glicose/insulina, HOMA IR e HOMA beta. Nesta amostra, portanto, não houve diferença nos parâmetros de resistência insulínica entre os pacientes. Entretanto, este estudo não foi desenhado para esta finalidade e o tamanho amostral não permite especular acerca da associação do FTO com resistência insulínica.

A variável antropométrica que se mostrou significativamente diferente entre os alelos do FTO foi a circunferência abdominal, sendo o alelo homozigoto mutante (AA) o de maior valor. Peso e IMC seguiram a mesma tendência, mas sem significância. Em estudo com obesos grau I e II, a circunferência abdominal dos alelos mutante e selvagem foi semelhante (42). Nos estudos de De Luis (30) e de Rahio e colaboradores (41), o alelo mutante se associou com a maior CA, mesmo tendo os autores incluído obesos grau I, II e III.

Os achados deste estudo podem ser resultado do tamanho amostral. Este foi calculado para permitir a análise de associações do FTO com o TCAP e não para outras análises. A forma de diagnóstico usada, o ECAP, é um instrumento de triagem, requerendo uma avaliação mais aprofundada para confirmar casos suspeitos. Neste estudo, utilizamos o SCID, um instrumento mais acurado.

Em resumo, os polimorfismos do FTO aqui estudados se associam com parâmetros metabólicos, como CA e glicose de jejum, mas não com o TCAP conforme avaliado pelo SCID. Serão necessários mais estudos, incluindo outros polimorfismos e a expansão do tamanho amostral para melhor entendimento desta situação.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e recebeu bolsas de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e de mestrado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Declaração

Os autores declaram não haver conflitos de interesse neste estudo.

Tabela 1 - Perfil da amostra estudada

		Frequência (n)	Percentual (%)
Sexo	Masculino	34	21,3
	Feminino	126	78,8
Raça Auto definida	Branco	112	70
	Preto	21	13,1
	Mulato	15	9,4
	Índio	5	3,1
	Outros	7	4,4
Tabagismo	Fumante	11	6,9
	Ex-fumante	55	34,4
	Nunca fumou	94	58,8
Presença de HAS	Sim	112	70
	Não	48	30
Presença de DM2	Sim	52	32,5
	Não	108	67,5
Presença de dislipidemia	Sim	29	18,1
	Não	131	81,9
Dietas prévias	Sim	154	96,3
	Não	6	3,8
Orientação da dieta	Não	25	15,6
	Médico	17	10,6
	Nutricionista	102	63,7
	Médico e Nutricionista	15	9,4
Atividade física	Ativo	65	41,1
	Sedentário	93	58,9
TCAP	Não	89	56,7
	Moderado	35	22,3
	Grave	33	21,0

HAS = Hipertensão arterial, DM2 = Diabetes Melito, TCAP = Transtorno de compulsão alimentar periódica.

Tabela 2 - Relação do TCAP com variáveis clínicas e laboratoriais

Classificação TCAP		N	Média	Desvio Padrão	Teste[1]
Peso	Negativo	88	126,1472	24,89455	
	Moderado	34	128,1438	24,03098	0,906
	Grave	33	127,5591	23,03200	
Altura	Negativo	87	1,6318	,09181	
	Moderado	34	1,6171	,08552	0,709
	Grave	33	1,6265	,08056	
IMC	Negativo	87	47,2767	7,51119	
	Moderado	34	48,8119	6,90635	0,564
	Grave	33	48,1410	7,47347	
Circunferência do Braço	Negativo	77	42,0247	5,22336	
	Moderado	30	43,0300	5,07211	0,349
	Grave	31	43,7742	7,87566	
Circunferência Abdominal	Negativo	87	134,7230	16,32112	
	Moderado	34	136,0676	16,70006	0,896
	Grave	26	117,654	31,7076	
Circunferência do Quadril	Negativo	84	137,3381	15,29862	
	Moderado	34	142,2706	13,24761	0,222
	Grave	33	137,0970	14,64357	
Colesterol Total Sérico (mg/dL)	Negativo	62	188,79	35,268	
	Moderado	27	184,78	40,296	0,884
	Grave	27	188,85	36,974	
Colesterol LDL (mg/dL)	Negativo	61	112,793	32,2286	
	Moderado	27	112,689	31,8978	0,792
	Grave	26	117,654	31,7076	

TCAP: transtorno de compulsão alimentar periódica,
IMC: índice de massa corporal
[1]Anova a um fator. Valores *p<0,05.

Tabela 3 - Relação do TCAP com variáveis laboratoriais

		N	Mínimo	Máximo	Sig[1]
Colesterol HDL	Negativo	62	24	84	0,577
	Moderado	27	31	59	
	Grave	27	28	70	
Triglicerídeos	Negativo	61	56	742	0,707
	Moderado	27	59	353	
	Grave	26	74	385	
Creatinina	Negativo	57	0,5	1,11	0,399
	Moderado	25	0,52	1,41	
	Grave	25	0,47	2,64	
Glicose	Negativo	63	78	332	0,524
	Moderado	26	81	195	
	Grave	27	79	242	
HOMA IR	Negativo	58	1,19	33,24	0,737
	Moderado	24	2,15	20,84	
	Grave	25	3,3	58,19	
HOMA Beta	Negativo	31	35,7	736,3	0,622
	Moderado	24	54,1	542,3	
	Grave	25	31,9	590,8	
A1c	Negativo	30	4,9	10,5	0,834
	Moderado	24	4,9	13,1	
	Grave	26	5	13,6	
Insulina	Negativo	31	4,5	98,5	0,532
	Moderado	24	7,65	65,4	
	Grave	25	9,6	122,1	

A1c: Hemoglobina Glicada

[1]Testes Kruskal Wallis Valores *p<0,05.

Tabela 4 - Relação dos polimorfismos do FTO com variáveis clínicas e laboratoriais

		N	Média	Desvio Padrão	Teste[1]
Peso	AA	58	131,8179	25,10623	0,14
	TT	33	123,4909	23,86956	
	AT	65	124,1377	22,92808	
Altura	AA	58	1,6390	,09381	0,269
	TT	32	1,6321	,07462	
	AT	65	1,6139	,08734	
IMC	AA	58	48,9407	7,46508	0,239
	TT	32	46,2620	7,23019	
	AT	65	47,5692	7,21046	
Circunferência do Braço	AA	48	42,9125	5,58892	0,604
	TT	29	41,6552	4,84301	
	AT	61	42,8852	6,57495	
Circunferência Abdominal	AA	57	140,2842	15,87203	,008*
	TT	33	132,2333	14,01773	
	AT	64	132,2734	15,01582	
Circunferência do Quadril	AA	55	141,2636	14,66685	0,14
	TT	32	135,0031	13,71680	
	AT	64	137,6281	15,13541	
Colesterol Total Sérico (mg/dL)	AA	44	188,48	34,095	0,985
	TT	21	188,19	42,526	
	AT	51	187,22	36,817	
Colesterol LDL (mg/dL)	AA	44	117,123	29,1171	0,499
	TT	21	116,562	34,8477	
	AT	49	109,812	32,9845	

IMC: índice de massa corporal

[1]Anova a um fator. Valores *p<0,05.

Tabela 5 – Relação dos polimorfismos do FTO com variáveis laboratoriais

		N	Mínimo	Máximo	Sig[1]
Colesterol HDL	AA	44	29	84	0,998
	TT	21	28	76	
	AT	51	24	58	
Triglicerídeos	AA	44	56	353	0,148
	TT	21	74	404	
	AT	49	56	742	
Creatinina	AA	41	0,47	1,55	0,709
	TT	19	0,49	1	
	AT	47	0,51	2,64	
Glicose	AA	45	79	181	,020*
	TT	21	83	332	
	AT	50	78	242	
HOMA IR	AA	41	2,18	3,14	0,475
	TT	19	1,19	21,9	
	AT	47	2,54	58,19	
HOMA Beta	AA	41	79,4	590,8	0,09
	TT	19	35,7	383,1	
	AT	47	31,9	736,3	
A1c	AA	42	4,9	10	0,088
	TT	20	5,1	13,1	
	AT	47	5	13,6	
Insulina	AA	41	9,49	97,5	0,532
	TT	19	4,5	65,4	
	AT	47	9,6	122,1	

A1c: Hemoglobina glicada

[1]Testes Kruskal Wallis Valores *p<0,05.

Tabela 6 – Relação do TCAP com polimorfismos do FTO

	AA	TT	AT	Valor Pearson	Sig[1]
Negativo	31	18	40	2,108[a]	0,716
Moderado	15	9	11		
Grave	11	7	15		

[1]Teste Qui Quadrado *Valores p<0,05

Referências

1 The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients, Obes Surg. 19(1):87-95 2009.

2 Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro, 2010.

3 Porto, M., Brito, I., Calfa, A., Amoras, M., Villela, N., & Araújo, L. Perfil do Obeso Classe III do Ambulatório de Obesidade de um Hospital Universitário de Salvador, Bahia. Arq Bras Endocrinol Metab , 668-673, 2002.

4 National Center for Biotechnology Information/ NCBI United Staes, 2009

5 Monteiro Ca; Conde, W.L. A tendência secular da obesidade segundo estratos sociais: nordeste e sudeste do Brasil, 1975-1989-1997. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (São Paulo), v. 43, n. 3, p. 186-194, 1999.

6 IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 88, supl I, p. 2-19, 2007.

7 Mozaffari H; Nabaei B. Obesity and Related Risk Factors. Indian Journal of Pediatrics, v. 74, n. 3, p. 265-267, 2007.

8 Gulati S, Saxena A. Study of lipid profile in children of patients with premature coronary artery disease. Indian Pediatrics, v. 40, p. 556-560, 2003.

9 Françoso La; Coates V. Pathological evidence of the beginning of atherosclerosis. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 78, n. 1, p. 137-142, 2002.

10 Al-Shehri Sn, Saleh Za, Salama Mm, Hassan Ym. Prevalence of hyperlipidemia among Saudi school children in Riyadh. Annals of Saudi Medicine, v. 24, p. 6-8, 2004.

11 Gama Sr; Carvalho Ms; Chaves Crmm. Childhood prevalence of cardiovascular risk factors. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 23, n. 9, p. 2239-2245, 2007.

12 Keith Sw, et al. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. Int J Obes 30: 1585–1594, 2006.

13 Heymsfield, Steven B., Reitman, Marc L. Obesity: Genomics and

Postgenomics, The New England Journal of Medicine, v. 358, p. 2417-2418, 2008.

14 Speakman J.R, Rance K. A, & Johnson. A. M Polymorphism of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity, 16, 1691-1695; 2008

15 Obesidade e Transtorno da Compulsão Alimentar (TCAP): um estudo sobre a dinâmica familiar do paciente¹ Programa de Mestrado em Psicologia da Universidade Católica de Brasília – UCB, em outubro de 2007.

16 American Psychiatric Association.Diagnostic and statistical manual of mental disorders.4th ed. (DSM-IV-TR), Washington: American PsychiatricPublishing, 1994.

17 Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica em Obesos sob Tratamento ou Não SAÚDE REV., Piracicaba, 8(19): 21-26, 2006

18 Transtorno da Compulsão Alimentar Periódica em Uma População de Obesos Mórbidos Candidatos a Cirurgia Bariátrica do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, em Recife – PE, Arq Bras Endocrinol Metab vol.50 no.5 São Paulo Oct. 2006

19 Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). Consenso Brasileiro Multissocietário em cirurgia da obesidade, SBCBM, 2006.

20 Anthropometric assessment of growth, Chapter 10 in Principles of nutritional asessment. Edited by Rosalind S. Gibson. First edition. Oxford University Press; pag.195.

21 Ministério da Saúde. Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília; Disponível em :http://nutricao.saude.gov.br . Acesso em Abril de 2012.

22 International Physical Activity Questionnaire – IPAQ www.ipaq.ki.se

23 Measurement of insulin resistance and beta-cell function: the HOMA and CIGMA approach. Current topics in diabetes research (eds) F. Belfiore, R. Bergman and G. Molinatti Front Diabetes. Basel, Karger 12: 66-75, 1993

24 The FTO gene rs9939609 obesity-risck allele and loss of control over eating. Am J Clin Nutr, 90:1483-8, 2009

25 Yanoff LB.; Parikh SJ.; Spitalnik A.; Denkinger B.; Sebring NG,Slaughter P.

The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. Clin Endocrinol (Oxf). 64(5):523–9, 2006.

26 Chobian A.V. et al. The Seventh Report of the Joint National committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 289: 2560-72, 2003.

27 Overexpression of FTO leads to increased food intake and results in obesity. Nat Genetics, 42(12): 1186-1092, 2010

28 The obesity-associated FTO gene is a transcriptional coactivator. Biochemical and Biophysical Research Communications 401: 390-395. 2010

29 FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European-and-African-American youth. BMC Medical Genetics, 11:57, 2010

30 Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida, Nutr Hosp.;27(4):1184-1189; 2012.

31 Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition and fat distribution in obese women, Maturitas, july 2013 (online)

32 Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. Diabetes Care, vol 34, 2011

33 Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Diabetologia, 55:2636-2645, 2012

34 A common variant in the FTO gene is associated with body fat mass index and predisposes to childhood and adult obesity. Science, 316(5826): 889-894, 2007

35 Physical activity attenuates the influence of FTO variants on obesity risck: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. PLoS Medicine, Vol 8, Issue 11, e1001116, 2011

36 Commom SNPs in FTO gene are associated with obesity related anthropometric traits in an Island population from the Eastern Adriatic Coast of Croatia. PLoS ONE, Vol 5, issue 4, e10375, 2010

37 Effects of RS9939609 Gene Variant in FTO Gene on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors After Biliopancreatic Diversion Surgery, J Gastrointest Surg 16:1194–1198, 2012.

38 Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al: *FTO* gene variants are strongly

associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. Diabetologia 52: 247–252, 2009.

39 Speakman J.R, Rance K. A, & Johnson. A. M Polymorphism of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. Obesity, 16, 1691-1695; 2008.

40 Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, et al: Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96, 551 East and South Asians. Diabetologia 55: 981–9952012.

41 Association of the FTO and ADRB2 genes with body composition andfat distribution in obese women, Maturitas, july 2013 (online)

42 The contribution of FTO and UCP-1 SNPs to extreme obesity, diabetes and cardiovascular risk in Brazilian individuals, BMC Medical Genetics 2012

Considerações finais

A obesidade é uma doença complexa e que engloba inúmeras comorbidades. Polimorfismos genéticos estão sendo cada vez mais associados esta doença de alta prevalência. Porém, a participação destes polimorfismos nos mecanismos de doença ainda é majoritariamente desconhecida. Este estudo procurou estudar uma possível associação de polimorfismo com mecanismo causal. Entretanto, persistem dúvidas quanto ao papel dos polimorfismos do FTO na evolução da obesidade para graus extremos.

É importante dar seguimento a este estudo, incluindo outros polimorfismos do mesmo gene e, principalmente, aumentar o tamanho amostral para melhor entendimento desta situação.