



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
*Câmpus de Araraquara*



**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO  
ÁREA DE CIÊNCIAS NUTRICIONAIS**

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO MODULADORES DO  
CONSUMO ALIMENTAR, PESO CORPORAL E COMORBIDADES  
APÓS UM ANO DE CIRURGIA BARIÁTRICA**

**PATRÍCIA FÁTIMA SOUSA NOVAIS**

**ARARAQUARA – SP  
2015**

**PATRÍCIA FÁTIMA SOUSA NOVAIS**

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS COMO MODULADORES DO  
CONSUMO ALIMENTAR, PESO CORPORAL E COMORBIDADES  
APÓS UM ANO DE CIRURGIA BARIÁTRICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, como requisito para obtenção do título de doutor, área de concentração Ciências Nutricionais.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Rita Marques de Oliveira

**ARARAQUARA – SP  
2015**

## COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Rita Marques de Oliveira  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thais Borges César  
Membro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Thabata Koester Weber  
Membro

---

Prof. Dr. Celso Vieira de Souza Leite  
Membro

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Emília Alonso Balthazar  
Membro

Araraquara, 04 de Setembro de 2015

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que  
ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”  
(Arthur Schopenhauer)

## DEDICATÓRIA

*Ao meu marido João Henrique,*  
Dedico esse trabalho a você, pelo amor, companheirismo,  
paciência, compreensão, disposição e principalmente por  
estar ao meu lado em todos os momentos... Sem você  
nada seria possível!

*À minha querida mãe Maria José,*  
Dedico esse trabalho a você, pelo imenso amor, pela fé e  
encorajamento diário. Concluir o doutorado é uma vitória  
nossa!

## AGRADECIMENTOS

A tese de doutorado foi um trabalho único, do qual muitas linhas brotaram com a ajuda, apoio e incentivo de muitas pessoas, que de alguma forma estiveram presentes e agora são merecedoras dos meus agradecimentos.

A toda minha família, por ser meu alicerce. Em especial à minha mãe Maria José e ao meu irmão André que sempre demonstraram grande orgulho por mim, pelo incentivo e amor. Aos meus sobrinhos (Guilherme, Mariana, Arthur e Joao Pedro e o pequeno Davi) pelo simples fato de existirem, pelos atos de carinho, sorrisos e ingenuidade, que sempre recarregavam minhas energias.

A minha orientadora, Maria Rita Marques de Oliveira, que sempre foi uma grande encorajadora e uma mestra exemplar. Agradeço pela confiança depositada em mim, por acreditar na minha capacidade, pelos ensinamentos, dedicação, acolhimento em sua casa e atenção doada ao longo dessa trajetória.

Ao Dr. Irineu Rasesa Jr pela amizade, por me introduzir aos primeiros conhecimentos práticos voltados à cirurgia bariátrica e por permitir e tornar possível a coleta dos dados, disponibilizando a Clínica Bariátrica, desde o espaço físico quanto à organização para a coleta de dados.

Às minhas queridas pacientes, voluntárias da pesquisa, meu muito obrigada, pois sem a disponibilidade delas este estudo não teria sido realizado.

Aos funcionários da Clínica Bariátrica, em especial a Fran e a Sil que mesmo não estando diretamente ligadas a pesquisa, foram grandes colaboradoras nos momentos de coleta de dados, além do apoio diário, agradeço pela amizade e carinho.

A Marcella Aude, minha madrinha e querida amiga de todos os momentos, obrigada por me ouvir sempre, por seu imenso amor, incentivo constante, carinho e pela amizade de tantos anos.

À Flávia Andréia Marin, que conheci por meio da pós-graduação, colega de doutorado, mas que se tornou uma grande amiga. Agradeço muito pela amizade, apoio e colaboração em todos os momentos durante a jornada do doutorado.

A minha antiga companheira de moradia em Piracicaba, Alessandra Brambila, agradeço pelo carinho, compreensão, paciência, amizade, conversas,

caminhadas, risadas e alegrias compartilhadas, que foram essenciais durante grande parte do doutorado.

Aos funcionários da Academia Bio Fitness Cosmópolis pela alegria diária e grande amizade, minha segunda família, muito obrigada por todo apoio, motivação e carinho dedicados nos últimos dois anos.

À Andreia Plácido Sposito, alguém que conheci no final deste trabalho, mas que se tornou essencial, grande encorajadora para o término desta tese.

Aos amigos de pós-graduação Alex e Emília, agradeço pela amizade a imensa colaboração para finalizar as análises laboratoriais.

À Prof<sup>a</sup> Rozangela, pela contribuição e dedicação durante a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Daisy de Favero Salvadori por ceder o Laboratório de Toxicogenômica e Nutrigenética para a realização dos experimentos de genética.

Aos orientandos da Profa. Daisy: Danielle, Elaine, Glenda, Bruno, e demais por sempre estarem disponíveis para me orientar e me ajudar na etapa dos experimentos de genética.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo- FAPESP (Processo n<sup>o</sup>. 2012/03924-6) e a CAPES pelo apoio financeiro à pesquisa.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas por mais uma oportunidade de realização deste trabalho.

Ao melhor amigo, companheiro, confidente Joao Henrique, sem sua força me impulsionando não sei se conseguiria...

A todos vocês, o meu sincero muito obrigada!

## LISTA DE SIGLAS

%PEP	percentual da perda do excesso de peso
5-HT <sub>2C</sub>	receptor da serotonina
AI	adequated intake
DGYR	derivação gástrica em Y de Roux
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DNA	ácido desoxirribonucleico
DRI	dietary reference intakes
EAR	estimated average intake
EP	excesso de peso
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
FTO	"fat mass and obesity-associated protein"
GHRL	grelina
GHRS	receptor da grelina
GLP-1	peptídeo semelhante ao glucagon
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IMC	índice de massa corporal
LEP	leptina
LEPR	receptor da leptina
NAF	nível de atividade física
OMS	organização mundial da saúde
PEP	perda do excesso de peso
PP	peso perdido
rs	identificação do SNP
SH2B1	proteína 1 do adaptador de SH2B
SNP	polimorfismo de nucleotídeo único
SUS	sistema único de saúde
TAS1R2	gene do receptor gustativo tipo 1, membro 2
UCP2	proteína desacopladora 2
UCP3	proteína desacopladora 3
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VIGITEL	vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

<b>Capítulo 1 - Revisão da Literatura.....</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 1.</b> Caracterização dos polimorfismos dos genes: <i>GHRL rs26802</i> ; <i>GHSR rs572169</i> ; <i>LEP rs7799039</i> ; <i>LEPR rs1137101</i> ; <i>5-HT2C rs3813929</i> ; <i>UCP2 rs659366</i> ; <i>UCP2 rs660339</i> ; <i>UCP3 rs1800849</i> ; <i>SH2B1 rs7498665</i> ; <i>TAS1R2 rs35874116</i> ; <i>TAS1R2 rs9701796</i> ; <i>FTO rs9939609</i> .....	<b>21</b>
<b>Capítulo 2 - Efeito preponderante do polimorfismo <i>FTO(rs9939609)</i> sobre o peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux em mulheres.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabela 1.</b> Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNP) em mulheres no pré-operatório de derivação gástrica em Y de Roux.....	<b>53</b>
<b>Tabela 2.</b> Características gerais e polimorfismos genéticos das participantes como variáveis exploratórias para menores reduções no peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.....	<b>54</b>
<b>Tabela 3.</b> Regressão logística múltipla de variáveis pré-operatórias determinantes dos resultados da cirurgia sobre o peso corporal em mulheres após a derivação gástrica em Y de Roux.....	<b>55</b>
<b>Capítulo 3 - Polimorfismos genéticos como preditores de resultado da derivação gástrica em Y de Roux sobre o peso corporal.....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 1 -</b> Árvore de decisão: SNP, IMC e peso pré-cirúrgico como preditores da PEP um ano pós-cirurgia bariátrica.....	<b>66</b>
<b>Capítulo 4 - Influência de polimorfismos genéticos de nucleotídeo único sobre a prevalência de diabetes e hipertensão antes e após um ano da Derivação Gástrica em Y de Roux.....</b>	<b>69</b>
<b>Tabela 1.</b> Características gerais das participantes do estudo.....	<b>72</b>
<b>Tabela 2.</b> Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para prevalência de Diabetes e Hipertensão antes da cirurgia Bariátrica, segundo cada polimorfismo e variáveis de controle.....	<b>76</b>
<b>Tabela 3.</b> Prevalência dos polimorfismos para <i>5-HT2C rs3813929</i> e <i>UCP3 rs1800849</i> entre as voluntárias diabéticas que obtiveram ou não controle da doença com a cirurgia.....	<b>77</b>
<b>Capítulo 5 - Polimorfismos genéticos não influenciaram o consumo de energia e macronutrientes após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.....</b>	<b>83</b>

<b>Tabela 1.</b> Frequência dos genótipos e alelos entre as mulheres candidatas à derivação gástrica em Y de Roux.....	89
<b>Tabela 2.</b> Características gerais das participantes do estudo distribuídas conforme os quartis (Q) de percentual de perda do excesso de peso (%PEP) um ano após a derivação gástrica em Y de Roux.....	90
<b>Tabela 3.</b> Variáveis de consumo alimentar em relação aos quartis (Q) do percentual da perda do excesso de peso após um ano da cirurgia bariátrica.....	91
<b>Tabela 4.</b> Polimorfismos genéticos das participantes como variáveis exploratórias para menor ingestão de energia após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.....	92

## RESUMO

---

A obesidade tem se configurado como um dos principais problemas de saúde pública da atualidade. É resultante de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos, o que torna desafiador o seu tratamento. A cirurgia vem se apresentando como uma opção eficaz ao controle do problema, por promover modificações anatômicas e hormonais que levam à redução da ingestão energética e, conseqüentemente, perda de peso, melhoria da qualidade de vida e das comorbidades. O seu resultado em termos de redução do peso corporal depende de uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente, nem sempre conhecidos. Os polimorfismos genéticos estão entre os fatores que necessitam ser explorados, visto que em muitos estudos têm sido mostrada a contribuição genética para a patogênese da obesidade, a qual, em teoria, também poderia influenciar os resultados da perda de peso pós-cirúrgica. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo geral avaliar o resultado da Derivação Gástrica em Y de Roux (DGYR) em mulheres, quanto ao peso corporal e à resolução do diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS), em associação ao efeito de polimorfismos genéticos (*GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*) e ao consumo de energia e macronutrientes após um ano do tratamento cirúrgico. Os resultados do trabalho mostraram que em relação à perda de peso, o índice de massa corporal pré-cirúrgico e a presença do genótipo AA do gene *FTO* foram determinantes do resultado da cirurgia sobre o peso corporal. Em análise para identificação de potenciais polimorfismos preditores da perda de peso pós-cirurgia encontrou-se relação com o polimorfismo do gene *5-HT2C*. Em relação à análise do efeito dos polimorfismos nos resultados da cirurgia sobre o DM2 e HAS, o controle do DM2 ocorreu em 87% das mulheres e em 99% dos casos da HAS, foram dois os polimorfismos genéticos que influenciaram a prevalência de diabetes, o polimorfismo do gene *5-HT2C* e o *UCP3* no pré-operatório. No presente estudo foi possível observar que nenhum dos polimorfismos avaliados mostrou associação com o consumo de energia e macronutrientes informado após um ano de cirurgia. Em conclusão, o fator genético (gene *FTO* - *rs9939609* e *5-HT2C* - *rs3813929*) pode influenciar os resultados em relação ao peso após a cirurgia de DGYR, mas em relação à evolução do diabetes, hipertensão e o consumo alimentar após um ano do procedimento cirúrgico, não foram verificados efeitos dos polimorfismos genéticos estudados, sendo a condição prévia à cirurgia determinante dos resultados encontrados. Contudo, não se descarta a necessidade de mais estudos sobre a influência de polimorfismos genéticos no resultado da cirurgia, especialmente no período pós-operatório tardio.

**Palavras-chave:** derivação gástrica em Y de Roux, polimorfismo genético, perda de peso, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, consumo de alimentos.

## ABSTRACT

---

Obesity is one of the main public health problems today. It results from a complex interaction between genetic, environmental, and metabolic factors, making its treatment challenging. Surgery is proving to be an effective option for controlling the problem as it promotes anatomic and hormonal changes that reduce energy intake and consequently, promote weight loss and better quality of life and improve comorbidities. Weight loss depends on a series of factors intrinsic and extrinsic to the patient, not always known. Genetic polymorphisms are among the factors that need to be explored because many studies have shown how genes contribute to the pathogenesis of obesity, which theoretically could also affect weight loss after surgery. Considering the above, the general objective of the present study was to assess the effects of roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on weight loss and resolution of diabetes type 2 (DM2) and high blood pressure (HBP) in women, and whether the said effects are associated with the genetic polymorphisms (*GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*) and energy and macronutrient intakes one year after surgery. The results show that the effect of surgery on weight loss was determined by preoperative body mass index and the presence of the genotype AA of the gene *FTO*. Analysis of the potential polymorphisms that could predict postoperative weight loss found a relationship between weight loss and gene *5-HT2C* polymorphism. Surgery controlled DM2 and HBP in 87% and 99% of the women, respectively. The prevalence of preoperative DM2 was influenced by polymorphisms of the genes *5-HT2C* and *UCP3*. None of the study polymorphisms were associated with energy and macronutrient intakes one year after surgery. In conclusion, the genetic factor (gene *FTO* - *rs9939609* and *5-HT2C* - *rs3813929*) can influence weight loss after RYGB, but no study polymorphism affected DM2, HBP, and food intake one year after surgery. The preoperative condition determined the results. However, we do not discard the need of more studies on the influence of genetic polymorphisms on surgery outcome, especially during the late postoperative period.

**Keywords:** roux-en-Y gastric bypass, genetic polymorphism, weight loss, diabetes mellitus type 2, high blood pressure, food intake.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 OBJETIVOS GERAL .....	16
1.1.1 Objetivos Específicos.....	16
<b>CAPÍTULO 1</b> .....	18
1. REVISÃO DE LITERATURA .....	19
1.1. POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO.....	23
1.1.1. Polimorfismos de nucleotídeo único como moduladores do peso corporal após a derivação gástrica em Y de Roux .....	23
1.1.2. Polimorfismos genéticos, consumo alimentar e derivação gástrica em Y de Roux .....	27
1.1.3. Polimorfismos genéticos, diabetes, hipertensão e derivação gástrica em Y de Roux .....	31
REFERÊNCIAS .....	34
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	46
Artigo 1. Efeito preponderante do polimorfismo FTO (rs9939609) sobre o peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux em mulheres.....	47
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	62
Artigo 2. Polimorfismos genéticos como preditores de resultado da derivação gástrica em Y de Roux sobre o peso corporal.....	63
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	68
Artigo 3. Influência de polimorfismos genéticos de nucleotídeo único sobre a prevalência de diabetes e hipertensão antes e após um ano da Derivação Gástrica em Y de Roux.....	69
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	82
Artigo 4. Polimorfismos genéticos não influenciaram o consumo de energia e macronutrientes após um ano da cirurgia bariátrica.....	83
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	99
<b>ANEXOS</b> .....	100

## **1. INTRODUÇÃO**

---

A obesidade tornou-se um alarmante problema de saúde pública. Os números da pesquisa Vigitel de 2013 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), publicados em 2014, realizado nas capitais brasileiras, revelam que a frequência do excesso de peso foi de 50,8%, sendo maior entre homens (54,7%) do que entre mulheres (47,4%)<sup>1</sup>. Em sua variante mais grave, a obesidade mórbida também vem aumentando de forma expressiva, uma pesquisa nacional da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica aponta que o número de obesos mórbidos praticamente dobrou em sete anos no país, saindo de 3,5 milhões, em 2007, para 6,8 milhões, em 2014<sup>2</sup>.

Diante o significativo aumento da incidência da obesidade, a progressão do número de cirurgias bariátricas, alternativa que vem se mostrando a mais efetiva para o controle da obesidade mórbida, realizadas mundialmente, vêm acompanhando o aumento da prevalência de obesidade grave<sup>3,4</sup>. Dados atuais divulgados pelo Ministério da Saúde apresentam um aumento de 10% no número de cirurgias bariátricas realizadas em 2014 com respeito a 2013<sup>5</sup>. Com a preocupante realidade do aumento da incidência da obesidade e os decorrentes agravos à saúde e à qualidade de vida, o tratamento cirúrgico passou a ser uma opção eficaz em relação aos tratamentos convencionais, tendo por principal objetivo a redução da capacidade gástrica e com consequente redução da ingestão energética, resultando em perda de peso, melhoria da qualidade de vida e das comorbidades<sup>6</sup>.

Dentre as técnicas cirúrgicas, a Derivação Gástrica em Y de Roux (DGYR) é a técnica atualmente mais utilizada no mundo para redução de peso<sup>7</sup>, a qual restringe principalmente a ingestão de alimentos, apresentando também caráter mal absorptivo, sendo, portanto, classificada como cirurgia mista<sup>8,9</sup>. O procedimento resulta em perda média de 62% a 75% do excesso de peso corporal (diferença entre o peso na cirurgia e o peso ideal), num período de um a dois anos<sup>3</sup>.

Após a perda de peso, há melhora significativa nas doenças crônicas que se associam à obesidade, tendo grande parte dos pacientes controle de doenças como diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>10</sup> e hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>3</sup>. Dessa maneira, a expectativa de vida é aumentada com melhoras

significativas na qualidade de vida dos indivíduos submetidos ao procedimento cirúrgico.

O resultado da cirurgia bariátrica depende de uma série de fatores intrínsecos e extrínsecos ao paciente, nem sempre conhecidos. A variabilidade dos resultados do procedimento cirúrgico é em parte desconhecida, podendo ser atribuídas ao cumprimento ou não das orientações nutricionais e ao estilo de vida adotado. Por outro lado, em muitos estudos têm sido mostrada a contribuição genética para a patogênese da obesidade, a qual, em teoria, também poderia influenciar os resultados da cirurgia em relação ao peso corporal, consumo de alimentos e evolução das comorbidades.

A influência de fatores genéticos sobre a fisiopatologia da obesidade, prevalência de complicações e mecanismos de regulação do apetite contribui para explanação das alterações genéticas na situação de excesso de peso. Nesse sentido, o presente trabalho toma como hipótese que o resultado da cirurgia bariátrica difere entre os pacientes e que essa resposta, tal como na obesidade, depende de uma complexa rede de fatores que entre outros englobam os fatores genéticos.

## **1.1 OBJETIVO GERAL**

O objetivo geral desse estudo é avaliar o resultado da cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux em mulheres, quanto ao peso corporal e à resolução do DM2 e HAS, em associação ao efeito de polimorfismos de nucleotídeos único (*GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*) e ao consumo de energia e macronutrientes após um ano do tratamento cirúrgico.

### **1.1.1 Objetivos Específicos**

1. Investigar a associação das modificações no peso corporal com diferentes polimorfismos genéticos após um ano da DGYR.

2. Analisar os polimorfismos genéticos como potenciais preditores de resultado da cirurgia sobre o peso corporal.
3. Avaliar a influência de diferentes polimorfismos sobre a prevalência de diabetes e hipertensão após um ano da DGYR.
4. Avaliar o efeito do consumo de energia e macronutrientes sobre o peso corporal em associação aos diferentes polimorfismos após um ano da DGYR.

Os resultados deste estudo são apresentados em quatro artigos que buscaram associações dos resultados da cirurgia bariátrica quanto ao peso, comorbidades e consumo alimentar com os polimorfismos genéticos estudados após um ano da DGYR. No primeiro artigo foi investigada a associação genética nas modificações do peso corporal. O segundo artigo buscou a associação de polimorfismos genéticos como preditores de resultado da cirurgia sobre o peso corporal por árvore de decisão. Já no terceiro artigo objetivou-se investigar a relação dos polimorfismos genéticos em relação à evolução do diabetes e hipertensão. E no quarto artigo, foi estudada a associação genética com o consumo de energia e de nutrientes após o procedimento cirúrgico.

# ***CAPÍTULO 1***

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

A cirurgia bariátrica tem configurado como o mais efetivo tratamento para alcançar perda de peso adequada e durável na obesidade grave<sup>3,11</sup>, no entanto, há ainda carência de estudos que expliquem a variação individual da resposta ao procedimento.

É sabido da existência sobre a predisposição genética para a obesidade, sobre o qual fatores ambientais relacionados ao estilo de vida exercem forte influência, o que torna complexo e desafiador o controle da doença. No tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, há perda de peso e possível controle de comorbidades, mas os resultados desse procedimento variam de forma individual e mais esclarecimentos sobre a modulação genética desses resultados em interação com o consumo alimentar são necessários.

Vem se tornado de grande interesse as pesquisas voltadas para a interação gene-ambiente, na tentativa de ampliar o conhecimento sobre a gênese de diversas doenças<sup>12</sup>. É conhecido que a obesidade é resultado da interação entre a predisposição genética e fatores ambientais. Embora haja evidências da influência de genes na taxa metabólica basal, na distribuição da gordura corporal e no ganho de peso em resposta ao consumo excessivo de alimentos, é certo que os fatores genéticos não são exclusivamente responsáveis pela obesidade. A ação do ambiente, principalmente do hábito alimentar e prática de atividade física são fatores extremamente relevantes para o quadro de obesidade. Por outro lado, há um expressivo número de genes envolvidos na fisiopatologia e nas complicações da obesidade<sup>13-15</sup>. A maioria dos genes que predispõe à obesidade codifica componentes moleculares de sistemas fisiológicos que regulam o balanço energético<sup>16,17</sup>. Na tabela 1 são apresentadas as principais características dos polimorfismos genéticos em estudo.

Diversos genes têm sido avaliados como potencialmente relacionadas à fisiopatologia da obesidade e suas complicações<sup>13</sup>, dentre eles, o receptor da leptina (*LEPR rs7799039*)<sup>14</sup> e as proteínas desacopladoras de prótons 2 e 3 (*UCP2 rs659366*, *UCP2 rs660339* e *UCP3 rs1800849*)<sup>18</sup>. Além desses, o gene da grelina (*GHRL rs26802*), do receptor da grelina (*GHSR rs572169*) e do receptor da serotonina (*5-HT2C rs3813929*) também parecem ter relevância

tanto na gênese da obesidade como nas complicações e consequências dessa disfunção<sup>19,20</sup>. Já as proteínas da família TAS1R -“taste receptor 1”<sup>21</sup> estão associadas, tanto ao caráter hedônico e ao comportamento alimentar, bem como a resposta neuroendócrina no controle do balanço energético e metabolismo de nutrientes, além de alterações na glicemia e insulinemia<sup>22</sup>. O gene da proteína 1 do adaptador de SH2B – *SH2B1*, têm função na regulação do balanço energético, sendo uma molécula fisiologicamente relevante na sinalização da leptina e insulina, regulando o peso corporal, ingestão de alimentos e metabolismo energético<sup>23</sup>. Por fim, o gene *FTO* (fat-mass and obesity associated gene), possui variantes fortemente associadas à obesidade e pode estar ligado ao diabetes<sup>24</sup>.

Os mecanismos dos genes estudados contribuem para a explanação ou complementam as alterações genéticas na situação de excesso de peso, e apontam para relevância dos estudos do relacionados com esses polimorfismos para avaliar, compreender e propor estratégias na terapêutica de indivíduos submetidos à derivação gástrica em Y de Roux.

**Tabela 1.** Caracterização dos polimorfismos dos genes: *GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*

Nome da Proteína	Gene	Identificação no banco gênico	Loci	Polimorfismo	Alelo Menor/ Maior frequência	Alelo de risco para obesidade	Funções da proteína	Associações do polimorfismo
Grelina	<i>GHRL</i>	<i>rs26802</i>	3p25.3	-501A>C	C/A	C	Estimulante do apetite e regulador da homeostase energética.	Possível envolvimento na regulação da pressão arterial (25, 26); maior IMC e circunferência de cintura (27); associação com resposta pós-prandial nos níveis de grelina e Polipeptídeo Y no plasma (28); controle da homeostase energética e no metabolismo lipídico (25).
Receptor da grelina	<i>GHSR</i>	<i>rs572169</i>	3q26.31	477G>A	A/G	A	Envolvimento: regulação da ingestão alimentar, homeostase energética, regulação peso corporal e liberação do hormônio de crescimento (GH).	Vinculado a fenótipos relacionados com a obesidade (29, 30, 31); Associação com resposta pós-prandial nos PYY no plasma e restrição dietética (28).
Leptina	<i>LEP</i>	<i>rs7799039</i>	7q31.3	-2548G>A	A/G	A	Envolvidos principalmente na homeostase de energia e saciedade; ação na regulação da função neuroendócrina e do metabolismo de glicose e de gorduras.	obesidade e maior IMC em mulheres (32, 33).
Receptor da leptina	<i>LEPR</i>	<i>rs1137101</i>	1p31.3	668A>G	G/A	G		maior peso e obesidade (38); pode estar associada com a obesidade em mulheres com transtorno psicótico tratados com medicamentos antipsicóticos atípicos (33, 34)
Receptor da serotonina	<i>5-HT2C</i>	<i>rs3813929</i>	Xq23	-759C/T	T/C	T	Controle da saciedade em níveis normais, com maior controle sobre a ingestão de açúcares; baixos níveis estão relacionados ao aumento do desejo de ingerir doces e carboidratos.	obesidade (35, 36); ganho de peso durante o início do tratamento com medicamentos antipsicóticos (36).
Proteína desacopladora 2	<i>UCP2</i>	<i>rs659366</i>	11q13.4	-866G>A	T/C	T	Desacoplamento da respiração pelo transporte de próton; Homeostase da energia; Termorregulação; Metabolismo lipídico; Resistência à insulina; Utilização de glicose; Regulação de espécies reativas de oxigênio.	Maior relação cintura-quadril (37); obesidade (38); maiores circunferências de cintura e adiposidade central (39); resistência a insulina e obesidade em crianças e adolescentes (40).
Proteína desacopladora 2	<i>UCP2</i>	<i>rs660339</i>	11q13.4	A55V	A/G	A		adiposidade central (39); maior IMC (41)
Proteína desacopladora 3	<i>UCP3</i>	<i>rs1800849</i>	11q13.4	-55C>T	A/G	A	Oxidação dos ácidos graxos pelos músculos; Sensibilidade à insulina.	Níveis elevados de LDL-c (42) e Proteína C Reativa em indivíduos obesos (43) resistência à insulina (40).

*Loci* = Localização Cromossômica; IMC = índice de massa corporal; DAC = doença arterial coronariana; DM2 = diabetes mellitus tipo 2;

Continua

(Continuação)

Nome da Proteína	Gene	SNP	Loci	Polimorfismo	Alelo Menor/ Maior frequência	Alelo de risco para obesidade	Funções da proteína	Associações do polimorfismo
Proteína 1 do adaptador de SH2B	<i>SH2B1</i>	<i>rs7498665</i>	16p11.2	T484A	G/A	G	Sinalização de fatores de crescimento e citocinas, entre eles as sinalizações da leptina e insulina no hipotálamo, além do hormônio de crescimento (GH), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), plaquetas (PDGF) e fator de crescimento neural (NGF).	Sinalização da leptina (44,45); hiperleptinemia, aumento do peso corporal, aumento da gordura total e aumento da circunferência da cintura em mulheres (46); geneticamente relacionado à obesidade em humanos (47-49) e resistência à insulina (49)
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i>	<i>rs35874116</i>	1p36.13	Ile191Val	C/T	C	Ação na quimiorrecepção do sabor doce.	Consumo de sacarose (50); Associação com caráter hedônico dos alimentos e comportamento alimentar (51).
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i>	<i>rs9701796</i>	1p36.13	Ser9Cys	G/C	G		
Fat Mass and Obesity Associated	<i>FTO</i>	<i>rs9939609</i>	16q12.2	53820527 A>T	A/T	A	Desenvolvimento da obesidade; Possível papel no controle da homeostase energética, atuando como regulador primário do acúmulo de gordura corporal; prevalência DM2; ação sobre o apetite.	Fortemente associada a obesidade (47, 48): obesidade entre pais e filhos (52); aumento IMC e circunferência de cintura (53); envolvimento na regulação da lipólise e na distribuição da gordura corporal (54); menor capacidade de resposta aos sinais de saciedade (55).

## 1.1 POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO

Os cromossomos na mesma espécie são muito similares, entretanto em determinadas *loci* (localizações cromossômicas) é possível que ocorra variabilidade na sequência de DNA. Dependendo da frequência da sua ocorrência e a sua capacidade para causar doença, estas variações são referidas como polimorfismos (com uma frequência superior a 1% na população normal) ou mutações (inferior a 1% e normalmente resulta em doença)<sup>56</sup>. A categoria mais comum de polimorfismo é originada quando há a troca de um nucleotídeo por outro, este polimorfismo é conhecido por Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único, essa variação pode ocorrer em um a cada 1000 pares de base<sup>57</sup>. Os SNPs podem estar localizados em várias regiões do gene: promotora, codificadora (éxons) e não codificadoras. De acordo com a região a que ocorram podem interferir de modo mais significativo no fenótipo. Os SNPs localizados na região promotora e codificadora são os que apresentam maior probabilidade de alterar o funcionamento do gene e, conseqüentemente, a proteína formada<sup>56</sup>. Nem todas as mutações resultam em agravos à saúde e alguns polimorfismos são funcionalmente importantes e têm sido implicados na patogênese de diversas doenças, como a obesidade.

Como não é possível e nem desejável tratar todos os indivíduos obesos cirurgicamente, torna-se fundamental conhecer e estabelecer métodos que possam auxiliar nos cuidados de saúde e identificar os pacientes que se beneficiarão mais do tratamento, assim, grandes esforços têm sido feitos para identificar os componentes genéticos que predisõem alguns indivíduos à obesidade e seus resultados em relação ao peso corporal, consumo de alimentos e controle de comorbidades após o procedimento cirúrgico.

### 1.1.1 Polimorfismos de nucleotídeo único como moduladores do peso corporal e derivação gástrica em Y de Roux

O procedimento cirúrgico não promove a cura da obesidade, mas sim melhor controle de peso em longo prazo em comparação as modificações do estilo de

vida em pacientes obesos mórbidos<sup>58,59</sup>. Após o procedimento bariátrico, a redução do peso é claramente visível, com consequente melhora das comorbidades e da qualidade de vida<sup>59</sup>. Uma perda de peso que se traduz como sucesso cirúrgico deve atingir ao menos 50% do peso excedente no momento da cirurgia<sup>59-61</sup>.

Embora a importante redução de peso corporal após o procedimento cirúrgico ocorra relativamente em curto prazo, muitos pacientes, depois de atingir perda de peso máxima, começam a gradualmente a recuperar o peso ao longo dos anos<sup>62</sup>. As razões para a variabilidade do sucesso cirúrgico são em parte desconhecidas, podendo ser atribuídos à falta de cumprimento das instruções da dieta e estilo de vida, além do fator hereditário.

A influência de fatores genéticos sobre a fisiopatologia da obesidade, prevalência de comorbidades e mecanismos de regulação do apetite contribui para elucidação das alterações genéticas na situação de excesso de peso e posterior emagrecimento após o procedimento cirúrgico. Nesse sentido, os polimorfismos dos genes das proteínas desacopladoras de prótons – *UCP2* e *UCP3* (*UCP2* - *rs659366*; *UCP2* - *rs660339*; *UCP3* - *rs1800849*) e o gene da proteína 1 do adaptador de SH2B – *SH2B1*, *rs7498665*, têm sido relacionadas ao metabolismo basal, no controle do gasto energético e indiretamente, na obesidade<sup>8,9</sup>.

As proteínas desacopladoras (*UCPs*) são transportadoras mitocondriais que podem dissociar gradiente de prótons através da membrana mitocondrial durante a síntese de ATP, apresentando importante papel na termorregulação corporal<sup>18,63,64</sup>. Os estudos têm demonstrado uma importante ação da *UCP2* no metabolismo lipídico, na resistência à insulina, na utilização de glicose, na regulação de espécies reativas de oxigênio e na imunidade mediada por macrófagos<sup>65,66</sup>.

Em especial o gene da *UCP2* é fortemente associado à obesidade e a mudança do peso corporal por atuar diretamente no metabolismo energético, aumentando o transporte de prótons através da membrana mitocondrial interna; consequentemente, a formação de ATP a partir de ADP é reduzida. Dois SNPs, *-866A/G* (na região do promotora, *rs659366*) e *Ala55Val* (no exão 4, *rs660339*) foram descritas no gene *UCP2*. Ambos têm sido estudados em relação às mudanças de peso corporal<sup>67,68</sup>. Já a *UCP3* atua em diversos

processos metabólicos, com destaque no controle do peso corporal, oxidação dos ácidos graxos pelos músculos e na sensibilidade à insulina, sendo associada ao diabetes mellitus do tipo 2<sup>69,70</sup>. O papel fisiológico das *UCP2* e *UCP3* ainda não estão completamente elucidadas, assim como suas variantes genéticas<sup>67</sup>.

Ainda em relação ao metabolismo basal, o membro da família da proteína SH2B, o *SH2B1*, codifica a proteína adaptadora envolvendo vias de sinalizações celulares. A proteína *SH2B1* no cérebro desempenha um papel essencial na regulação do balanço energético sendo uma molécula fisiologicamente relevante na sinalização da leptina e insulina, regulando o peso corporal, ingestão de alimentos e metabolismo energético<sup>23,44,49</sup>.

Sobre o controle do apetite e saciedade os genes da grelina; leptina; receptores da grelina, leptina e serotonina, os polimorfismos *GHRL* - *rs26802*; *GHRS* - *rs572169*; *LEP* - *rs7799039*; *LEPR* - *rs1137101*; *5HT2C* - *rs3813929* respectivamente têm sido investigados em diferentes populações<sup>10,60,61,71</sup>, com relevante ligação com a obesidade e conseqüentemente a fatores relacionados ao peso corporal. Assim, por causar expressivas mudanças no peso corporal dos pacientes portadores da obesidade mórbida, a DGYR está associada a níveis extremamente suprimidos de grelina, o que contribui para a diminuição do apetite, auxiliando na perda ponderal dos pacientes submetidos a esse procedimento<sup>72-74</sup>.

Cummings et al.<sup>72</sup>, demonstraram que a redução dos níveis de grelina após a DGYR foi 77% menor que um grupo controle pareado de pessoas magras e 72% menor que um grupo controle pareado de pessoas obesas. As concentrações de grelina aumentam quando ocorre redução do peso corporal<sup>75</sup>, agindo como um sinalizador compensatório para restaurar o peso<sup>26,42</sup>. Apesar de se imaginar que a quantidade de grelina possa estar elevada nos obesos, ela encontra-se abaixo em relação aos indivíduos de peso normal, já que os indivíduos obesos apresentam uma maior sensibilidade a este hormônio<sup>72</sup>. Vários SNPs da grelina têm sido correlacionados com a obesidade e fenótipos relacionados<sup>76-79</sup>. As concentrações de grelina circulante são reflexos da secreção gástrica. Após uma gastrectomia total essas concentrações reduzem em 70%, mas gradualmente elevam-se, sugerindo que

o estômago é a maior fonte de grelina, apesar de outros tecidos tentarem compensar esta perda (pâncreas, hipotálamo, hipófise, entre outros)<sup>80</sup>.

A grelina apresenta um papel muito importante na regulação do hormônio de crescimento (GH), atuando como ligante endógeno do receptor dos secretagogos do hormônio de crescimento (GHS), liberando o hormônio para a circulação sistêmica. O GH tem atividade lipolítica, concentrações aumentadas de GH, diminuem a adiposidade<sup>81</sup>. Além disso, a grelina afeta o balanço energético pela estimulação do apetite e aumento no consumo alimentar e também diminuindo o mesmo, estando envolvida na inicialização do ato de comer, que ativa no hipotálamo o receptor grelina. Outra função descrita é o aumento durante o jejum prolongado e em estados hipoglicemiantes, e concentração diminuída após a refeição ou administração de glicose<sup>82</sup>. Uma variação genética na região – 501A>C do *gene GHRL*, ou seja, a troca de adenina por citosina na região promotora tem sido relacionada com o desenvolvimento da obesidade e diabetes<sup>33,81,83-85</sup>. Já o receptor dos secretagogos do hormônio de crescimento (*GHSR*) possui um papel muito importante na regulação do consumo de alimentos e homeostase energética. O *GHSR* foi originalmente encontrado na glândula da hipófise e no infundíbulo do hipotálamo, mas ele também foi identificado em outros tecidos humanos, como o trato gastrointestinal, o ovário e os testículos<sup>65-67</sup>. Estudos mostraram que o *GHSR* está associado a fenótipos relacionados com a obesidade<sup>29, 30</sup>.

A partir da descoberta da leptina em 1994, surgiu o maior interesse pelos mecanismos de controle hormonal do balanço energético. Indivíduos obesos são leptino resistentes e uma diminuição na liberação de leptina, parece diminuir na liberação de IGF (fator semelhante a insulina) que mede o crescimento muscular e hipertrofia<sup>86</sup>. Alterações genéticas nos genes que codificam a leptina (*LEP*) e seu receptor (*LEPR*) parecem estar relacionados com o desenvolvimento da obesidade. No *gene LEP* há uma variante genética que tem sido associada com obesidade, aumento no consumo alimentar; presença de síndrome metabólica e maior risco de câncer de mama, esta variante é caracterizada pela troca de guanina pela adenina na região promotora 258 (-2548G>A)<sup>80-82,87</sup>. Em dois estudos foi possível verificar a relação da *LEP* com um aumento no risco de desenvolvimento de obesidade<sup>33,83</sup>.

O sistema serotoninérgico tem sido relacionado ao controle de peso corporal, uma vez que a serotonina exerce funções determinantes no controle do apetite, humor e secreção de outros hormônio<sup>88</sup>. Polimorfismos de genes relacionados à serotonina, como o do receptor *5-HT2C*, já foram identificados e associados à obesidade<sup>89</sup>. Estudos farmacológicos e comportamentais apresentaram que o receptor *5-HT2C* está associado a regulação do apetite em humanos<sup>90,91</sup>, e que o polimorfismo (*-759C/T*, *rs3813929*) da região promotora do gene *5-HT2C* tem forte associação com a obesidade<sup>35</sup> e já apresentou relação com o ganho de peso induzida por antipsicóticos<sup>33,84</sup>.

Por desempenhar importantes funções, como a manutenção da homeostase energética, regulação do peso corporal<sup>92-94</sup> e regulação da lipólise da gordura corporal<sup>95,96</sup>, o gene *FTO* (fat-mass and obesity associated gene) possui variantes fortemente associadas a obesidade<sup>93</sup>. Apesar do vasto número de estudos relacionando o *FTO* e parâmetros relacionados a obesidade, a função desse gene e as vias biológicas envolvidas ainda não estão completamente esclarecidas<sup>53</sup>. Poucos estudos avaliaram o efeito do SNP *rs9939609* do *FTO* na perda de peso de pacientes obesos mórbidos submetidos à derivação gástrica em Y de Roux, e os resultados são controversos. Em estudo realizado com indivíduos obesos suecos (SOS), o *rs9939609* não foi associado ao resultado cirúrgico<sup>29</sup>. Outros dois com número limitado de indivíduos de ambos os sexos e curto tempo pós-cirúrgico, encontraram que a presença do genótipo AA resultou em melhores resultados pós-cirúrgico<sup>21,30</sup>.

### **1.1.2 Polimorfismos genéticos, consumo alimentar e derivação gástrica em Y de Roux**

As mudanças no balanço energético ou fatores dietéticos variam individualmente devido à predisposição genética<sup>97</sup>. Desbalanço crônico entre o consumo e o gasto energético resulta em alterações no tecido adiposo, sendo um fator de extrema importância na avaliação das terapias de emagrecimento, uma vez que o balanço energético negativo é necessário ao emagrecimento, mas sem com isso prejudicar o suprimento de todos os nutrientes.

Sendo a forma cirúrgica do tratamento para o emagrecimento, a cirurgia bariátrica reduz a ingestão alimentar, acelera a saciedade e causa má-absorção de nutrientes da dieta levando ao balanço energético negativo. Desta forma, dois aspectos de igual relevância devem ser abordados na investigação dos resultados da cirurgia. De um lado, os mecanismos da fome e saciedade, a partir dos quais, para alguns indivíduos, a barreira anatômica imposta pela cirurgia não estaria sendo suficiente para restringir o consumo de alimentos, resultando na recuperação de peso experimentada por uma pequena, mas significativa parte dos que se submetem à cirurgia; de outro, os efeitos da restrição alimentar sobre o metabolismo de nutrientes e os riscos de deficiências nutricionais.

A mudança anatômica do trato gastrointestinal e no perfil hormonal após a cirurgia bariátrica conduz à modificação de padrões dietéticos que devem ser adaptados às novas condições fisiológicas relacionadas com o volume da ingestão de alimentos e com as características de macro e micronutrientes da dieta. As carências às quais pode estar sujeito o indivíduo após o procedimento cirúrgico variam dependendo da técnica cirúrgica empregada e podem ocorrer devido à baixa ingestão alimentar ou à absorção inadequada<sup>8,98,99</sup>.

A DGYR proporciona a presença de alimentos mal digeridos no intestino delgado distal, que atua como estímulo para a produção dos hormônios intestinais, levando ao aumento das incretinas, peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e polipeptídeo inibidor gástrico (GIP), sendo considerado importante mecanismo no controle da glicemia. Após a DGYR ocorre também redução da produção de grelina no fundo gástrico, importante orexígeno endógeno<sup>100</sup>. A restrição energética imediatamente após a cirurgia pode levar a uma rápida regulação dos receptores de insulina<sup>101</sup>.

A grelina afeta o balanço energético pela estimulação do apetite e aumento no consumo alimentar e também diminuindo o mesmo, estando envolvida na inicialização do ato de comer, que ativa no hipotálamo o receptor grelina. A grelina apresentou um efeito orexígeno na regulação da homeostase de energia, levando a um aumento do peso e adiposidade, em roedores<sup>102</sup>. Transtornos alimentares como o comer noturno e compulsão, têm sido associados com a obesidade/excesso de peso<sup>103-105</sup>. O comportamento alimentar, e em particular, o tamanho e frequência das refeições, pode ser

determinado por um ou mais fatores hereditários<sup>106-109</sup>. A redução dos níveis de grelina após a refeição é clara. Variantes genéticas da leptina, grelina e seus receptores têm sido associados com padrões alimentares (lanches, grande refeição tamanho)<sup>74</sup>.

O receptor dos secretagogos do hormônio de crescimento (*GHSR*) possui um papel muito importante na regulação do consumo de alimentos e homeostase energética. O gene *GHSR* tem sido relacionado com a presença de obesidade, estatura em crianças e consumo de açúcar<sup>29,110,111</sup>.

Já a leptina é liberada na circulação por diversos estímulos, como o aumento do IMC e porcentagem de gordura corporal, consumo de alimentos, aumento de captação de glicose e aumento de insulina. Em mulheres há uma maior liberação de insulina, em comparação aos homens, já o aumento da idade diminui a liberação de leptina<sup>112</sup>. Tratamentos com leptina resultam em queda de apetite, perda de peso, aumento da atividade física, mudança na função endócrina e metabólica, e mudanças no comportamento de ingestão e não ingestão<sup>112</sup>. A leptina secretada pelo estômago parece controlar o tamanho da porção de alimentos consumidos<sup>112</sup>.

O consumo alimentar pode ser considerado como uma interação fisiológica e comportamental entre o indivíduo e o ambiente, com receptores hipotalâmicos que respondem à liberação de hormônios como a leptina, peptídeo YY (PYY), grelina, GLP-1 e de hormônios neurotransmissores, como a serotonina<sup>113</sup>. Dois polimorfismos no gene do receptor da serotonina (*5-HT2C*) têm sido extensivamente estudados: a substituição Cys23Ser no exon 4 e *-759C>T* na região promotora. A serotonina possui um papel importante na regulação do comportamento, influenciando o consumo alimentar, envolvendo mecanismos central e periférico<sup>91,114</sup>. Além desta função, a serotonina atua na regulação da respiração, percepção de dor, função gastrointestinal, entre outras<sup>115</sup>. A influência da serotonina na saciedade e consumo alimentar parece estar mediada por dois receptores *-5-HT1B* e *5-HT2C*. O Receptor *5-HT2C* é codificado pelo gene *5-HT2C* localizado no cromossomo Xq24, esta região está relacionada com o desenvolvimento da obesidade<sup>33</sup>.

Quando investigada a relação das proteínas desaclopadoras de prótons (UCPs) com a ingestão alimentar, Xiao et al<sup>69</sup> observaram que expressão da *UCP2* é modulada pela dieta, indicando que a *UCP2* responde a mudanças no

consumo alimentar<sup>69</sup>. Outros autores observaram que os genes da *UCP2* e *UCP3* parecem, também, estar envolvidos na resposta à superalimentação<sup>77,116</sup>.

A percepção sensorial e preferências alimentares também têm sido temas investigados quanto aos aspectos genéticos de indivíduos obesos. Os receptores para os sabores descritos como doce e umami envolvem proteínas da família TAS1R -"taste receptor 1"<sup>21</sup> que estão associados, tanto caráter hedônico e ao comportamento alimentar, bem como a resposta neuroendócrina no controle do balanço energético e metabolismo de nutrientes, além das alterações da glicemia e insulinemia<sup>22</sup>. Estudos relacionando da família *TAS1R2* estão em seus estágios iniciais, e muitas questões importantes permanecem obscuras, mas sabe-se que as variações genotípicas podem estar envolvidas no consumo dietético e no seu equilíbrio favorecendo ou não o balanço de energia e nutrientes no organismo.

Outro gene relacionado à obesidade é o *SH2B1*, que está diretamente envolvido na regulação do balanço energético, do peso corporal e da ingestão alimentar<sup>117,45,49</sup>. O *SH2B1* é necessário para a manutenção do equilíbrio de energia normal, peso do corpo e metabolismo de nutrientes; no entanto, os mecanismos envolvidos nessas funções ainda são em partes desconhecidas. Várias mutações *SH2B1* estão associados à obesidade e diabetes tipo 2 em roedores e seres humanos; no entanto, não é claro se estas mutações são fatores causadores de doenças<sup>118,119</sup>.

Os polimorfismos genéticos podem estar associados com maior consumo alimentar e de alimentos calóricos, conseqüentemente relacionando-se com a obesidade. McCaffery et al.<sup>120</sup> estudaram 2075 indivíduos com sobrepeso e obesidade; os autores investigaram a ingestão dietética (questionários de frequência alimentar) e genes relacionados com risco de obesidade (*FTO*, *MC4R*, *SH2B1*, *BDNF*, *INSIG2*, *TNNI3K*, *Nisch-STAB1*, *MTIF3*, *MAP2K5*, *QPCTL/GIPR* e *PPARg*). De acordo com a média da frequência alimentar 40% de calorias foram derivadas de gordura, 44% a partir de carboidrato e 17% de proteína. O polimorfismo no gene *FTO* (*rs1421085*) foi capaz de predizer significativamente uma maior frequência no consumo alimentar, o SNP no gene *BDNF* (brain-derived neurotrophic fator) foi significativamente associado com maior consumo de alimentos com maior

conteúdo de calorias e o SNP no gene *TNNI3K* (TNNI3 interacting kinase) foi significativamente associado com menor consumo calorias proveniente de proteínas.

Até o momento, o gene *FTO* (fat-mass and obesity associated gene) tem apresentado nas pesquisas, uma maior associação com o consumo alimentar em pacientes com excesso de peso<sup>82,96,121</sup>. Suas variantes parecem estar fortemente associadas à obesidade<sup>54</sup>, influenciando especialmente a manutenção da homeostase energética e a regulação da lipólise da gordura corporal<sup>95,96</sup>. Em estudo avaliando a capacidade de resposta aos sinais de saciedade, Wardle et al.<sup>55</sup> mostraram que indivíduos portadores do alelo A do polimorfismo do gene *FTO* apresentaram capacidade reduzida à saciedade, apoiando a hipótese de que a associação entre obesidade e o gene *FTO* envolve efeitos sobre o apetite. O polimorfismo genético do *FTO* *rs9939609* é associado com o consumo alimentar em pacientes com excesso de peso<sup>11-13</sup>, apresenta ainda diversos resultados em estudos associando fenótipos de risco à obesidade<sup>14-16,19</sup>.

### **1.1.3 Polimorfismos genéticos, diabetes, hipertensão e derivação gástrica em Y de Roux**

Obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) são condições multifatoriais comuns que têm a susceptibilidade determinada pelas ações combinadas por fatores genéticos e ambientais. A prevalência dessas doenças está aumentando em todo o mundo em ritmo preocupante, associadas com o aumento da taxa de morbidade e mortalidade. O aumento notável na prevalência destas condições durante as últimas décadas é provavelmente devido a modificações na dieta e atividade física. No entanto, acredita-se que o fator genético pode influenciar fortemente para o desenvolvimento dessas doenças<sup>122</sup>.

Entre os SNPs selecionados, há indicação de que existe efeito sobre a prevalência de diabetes para os genes da grelina (*GHRL*, *rs26802*)<sup>26,28</sup>, da proteína desacopladora 2 (*UCP2*, *rs659366*)<sup>37,66</sup>, da *UCP3* - *rs1800849*<sup>37</sup>, do Fat Mass and Obesity Associated (*FTO*, *rs9939609*)<sup>123</sup>, da leptina (*LEP*, *rs7799039*)<sup>124</sup>, do receptor da leptina (*LEPR*, *rs1137101*)<sup>8</sup> e do Receptor da

serotonina (5-HT<sub>2C</sub> rs3813929)<sup>123</sup>. Com a HAS há indicação de efeito do gene *GHRL*(rs26802) sobre suas taxas de prevalência<sup>26,28</sup>. Várias mutações *SH2B1* estão associados à obesidade e diabetes tipo 2 em roedores e seres humanos; no entanto, se estas mutações são fatores causadores de doenças ainda não está elucidado<sup>118,119</sup>. Já os SNPs do Receptor Gustativo tipo 1, membro 2 (*TAS1R2*, rs35874116 e rs9701796), não há ainda evidência de associação com a prevalência de DM2 e HAS.

Nesse sentido, a grelina circulante encontram-se aumentada durante o jejum prolongado e em estados hipoglicemiantes, e tem a sua concentração diminuída após a refeição ou administração de glicose<sup>125</sup>. Variação genética na região -501A>C do gene *GHRL* (rs26802) tem sido relacionada com o desenvolvimento da obesidade e diabetes<sup>72,27,126</sup>. Em relação à pressão arterial, poucos estudos analisaram esta variável com o SNP, mas em um estudo foi verificada a presença de pressão arterial baixa com a presença do genótipo AA<sup>127</sup>. No estudo de Estep et al.<sup>128</sup> foi verificado que na presença de doença hepática gordurosa não-alcoólica há uma estimulação do gene *GHRL*, com aumento da liberação de produtos do *GHRL* como acilgrelina, obestatina e des-acil-grelina. Esses produtos parecem estar implicados na inibição de ROS (espécies reativas de oxigênio) e diminuição na Interleucina 8<sup>127</sup>. Haplótipo *GHSR* foi também associado com um aumento do risco para o enfarte do miocárdio<sup>29</sup>.

Tem sido verificada correlação entre aumento na concentração sanguínea de leptina e a presença de hipertensão, deste modo alguns SNPs do gene *LEP* foram analisados, porém não foi encontrada nenhuma relação com o SNP -258G>A e sim com um raro polimorfismo na região não traduzida da *LEP* (538C>T)<sup>129</sup>. Os genes do receptor da leptina, em específico, o *LEPR* *Gln223Arg*, caracterizado pela troca do aminoácido glutamina por arginina, também está associado a um risco maior de obesidade, síndrome metabólica e câncer<sup>80,130</sup>.

Em relação às *UCPs*, a expressão da *UCP2* ocorre em diversos tecidos e essa proteína atua na proteção contra o estresse oxidativo e na regulação negativa da secreção de insulina pelas células-beta, mecanismos relacionados à fisiopatologia do diabetes e suas complicações crônicas. Assim, o gene *UCP2* é um importante candidato para o desenvolvimento do diabetes.

Entretanto, os estudos que investigaram os polimorfismos do gene da *UCP2* em relação às complicações crônicas do diabetes, são poucos e com divergentes resultados<sup>18,66</sup>. Já a *UCP3* parece atuar na oxidação dos ácidos graxos pelos músculos e na sensibilidade à insulina, uma vez que reduzida expressão de *UCP3* já foi associada a diabetes mellitus do tipo 2<sup>69,131</sup>. As funções fisiológicas das *UCP2* e *UCP3* ainda são discutidas, assim como suas variantes genéticas<sup>67</sup>. Em geral, resultados de diversos estudos sugerem que algumas variantes do gene da *UCP2* e da *UCP3* poderiam estar associadas não apenas com o desenvolvimento da obesidade, mas com características dessa doença, incluindo o diabetes<sup>37,39,66</sup>.

Frayling et al.<sup>92</sup>, em uma pesquisa que buscava uma possível relação entre o gene *FTO* e o diabetes tipo 2, encontraram que indivíduos portadores do alelo A, tinham maior chance de manifestar a doença, no entanto, após efetuar ajuste estatístico do Índice de Massa Corporal a associação entre diabetes tipo 2 e o *FTO* foi eliminada, sugerindo que esta relação ocorreria devido a presença de sobrepeso ou obesidade. Estudo, como o de Andreasen et al.<sup>24</sup>, também demonstraram correlação positiva entre variações do gene *FTO* e o aumento de gordura corporal, peso e circunferência de cintura, além disso os autores observaram que em indivíduos de meia idade, o SNP *rs9939609* pode estar associado a um declínio na taxa de sensibilidade a insulina.

A gênese e a gravidade da obesidade são influenciadas por uma grande gama de fatores ambientais e genéticos, numa complexa rede de interações, dessa forma, conhecer de forma mais específica como esses genes influenciam a obesidade e os resultados da cirurgia bariátrica, pode ampliar o entendimento da suscetibilidade da obesidade e suas consequências na saúde do obeso, além da possibilidade de ser usado para o desenvolvimento de instrumentos para identificação dos indivíduos que poderiam ser beneficiados com a intervenção preventiva.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2013: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. 2014. Brasília: Ministério da Saúde.
2. Brasil. Com 25 milhões de obesos, o Brasil está cada vez mais acima do peso. 2015. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/diabetes-na-imprensa/com-25-milhoes-de-obesos-o-brasil-esta-cada-vez-mais-acima-do-peso>. Acesso em: 10 de fevereiro de 2015.
3. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14):1724-1737.
4. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Número de cirurgias bariátricas realizadas no Brasil. Disponível em: <http://www.sbcbr.org.br/imprensa.asp?menu=3>. Acesso em 3 de mar de 2011.
5. Brasil. Aumenta número de cirurgias bariátricas realizadas pelo SUS. 2014. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2014/03/aumenta-numero-de-cirurgias-bariatricas-realizadas-pelo-sus>. Acesso em 05 de fevereiro de 2015.
6. Campos GM, Rabl C, Mulligan K, Posselt A, Rogers SJ, Westphalen AC, et al. Factors Associated With Weight Loss After Gastric Bypass. *Arch. Surg*. 2008; 143(9):877-884.
7. Bult MJF, Van-Dalant T, Muller AF. Surgical treatment of obesity. *Eur. J. Endocrinol*. 2008; 158(2):35-45.
8. Capella JF, Capella RF. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass? *Amer. J. Surg*. 1996; 171(1):74-79.
9. Garrido-JR AB, Ferraz EM, Barroso FL, Marchesini JB, Szego T. Cirurgia da obesidade. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica. 2002. São Paulo: Atheneu: 155-61.
10. Dixon JB, O'Brien P. Health outcomes of severely obese type 2 diabetic subjects 1 year after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diabetes Care*. 2002; 25(2):358-363.
11. O'Brien PE, Brown W, Dixon JB. Obesity, weight loss and bariatric surgery. *Med J Aust*. 2005;183(6):310-314.
12. Gibney MJ, Walsh M, Brennan L, Roche HM, German B, van Ommen B. Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. *Am. J. Clin. Nutr*. 2005; 82(3):497-503.

13. Jacobson P, Rankinen T, Tremblay A, Pérusse L, Chagnon YC, Bouchard C. Resting metabolic rate and respiratory quotient: results from a genome-wide scan in the Quebec Family Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84(6):1527-1533.
14. Duarte SFP, Francischetti EA, Genelhu VA, Cabello PH, Pimentel MM. LEPR p.Q223R,  $\beta$ 3-AR p.W64R and *LEP* c.-2548G>A gene variants in obese brazilian subjects. *Gen. Mol. Res.* 2007; 6(4):1035-1043.
15. Yurtcu E, Yilmaz A, Ozkurt Z, Kolukisa E, Yilmaz M, Keles H, Ergun MA, Yetkin I, Menevse A. Melanocortin-4 Receptor Gene Polymorphisms in Obese Patients. *Biochem Genet.* 2009; 47(3-4):295-300.
16. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp, P. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT2A receptor gene promoter. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 967:571-575.
17. D'Souza UM, Craig IW. Functional polymorphisms in dopamine and serotonin pathways genes. *Hum. Mutation.* 2006; 27(1):1-13.
18. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of *UCP2* and *UCP3* genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Rev.* 2009; 10:519-526.
19. Garcia EA, Heude B, Petry CJ, Gueorguiev M, Hassan-Smith ZK, Spanou A, et al. Ghrelin receptor gene polymorphisms and body size in children and adults. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008; 93:4158-4161.
20. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp, P. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT2A receptor gene promoter. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 967:571-575.
21. Bachmanov A, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Ann. Rev. Nutr.* 2007; 27:389-414.
22. Laffitte A, Neiers F, Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2014; 17(4):379-85.
23. Morris DL, Cho KW, Zhou Y, Rui L. SH2B1 enhances insulin sensitivity by both stimulating the insulin receptor and inhibiting tyrosine dephosphorylation of insulin receptor substrate proteins. *Diabetes.* 2009; 58(9):2039-2047.
24. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, et al. Low Physical Activity Accentuates the Effect of the FTO rs9939609 Polymorphism on Body Fat Accumulation. *Diabetes.* 2008; 57(1): 95-101.
25. Berthold HK, Giannakidou E, Krone W, Trégouët DA, Gouni-Berthold I.. Influence of ghrelin gene polymorphisms on hypertension and atherosclerotic disease Ghrelin gene polymorphisms and hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33(2):155-160.

26. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Mager U, Salopuro T, Kubaszek A, et al. Interaction of single nucleotide polymorphisms in ADRB2, ADRB3, TNF, IL6, IGF1R, LIPC, LEPR, and GHRL with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*. 2008; 57(3): 428-36.
- 27 Vartiainen J, Kesaniemi YA, Ukkola O. Sequencing analysis of ghrelin gene 5' flanking region: relations between the sequence variants, fasting plasma total ghrelin concentrations, and body mass index. *Metabolism*. 2006; 55(10):1420-1425.
28. Hoed M, Smeets AJ, Veldhorst MA, Nieuwenhuizen AG, Bouwman FG, Heidema AG, et al. SNP analyses of postprandial responses in (an)orexigenic hormones and feelings of hunger reveal long-term physiological adaptations to facilitate homeostasis. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32(12):1790-1798.
29. Baessler A, Hasinoff MJ, Fischer M, Reinhard W, Sonnenberg GE, Olivier M, et al. Genetic linkage and association of the growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) gene in human obesity. *Diabetes*. 2005; 54(1):259-67.
30. Gueorguiev M, Lecoer C, Meyre D, Benzinou M, Mein CA, Hinney A, et al. Association studies on ghrelin and ghrelin receptor gene polymorphisms with obesity. *Obesity*. 2009 Apr;17(4):745-754.
31. Liu B. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (*GHSR*) and ghrelin O-acyl transferase (*GOAT*) genes. *Peptides*. 2011; 32(11):2191-207.
32. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26(11):1407-33.
33. Hinuy HM, Hirata MH, Forti N, Diament J, Sampaio MF, Armaganijan D, et al. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008; 52(4):611-6.
34. Gregoor JG, van der Weide J, Loovers HM, van Megen HJ, Egberts TC, Heerdink ER. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. *Pharmacogenomics*. 2011;12(6):919-23.
35. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43(3):373-376.

36. Reynolds GP<sup>1</sup>, Hill MJ, Kirk SL. The 5-HT<sub>2C</sub> receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol*. 2006 Jul;20(4 Suppl):15-18.
37. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Marjukka K, Tolppanen AM, Eriksson JG, et al. Variation in the *UCP2* and *UCP3* genes associates with abdominal obesity and serum lipids: The Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10(9):1-13.
38. Esterbauer H, Schneitler C, Oberkofler H, Ebenbichler C, Paulweber B, Sandhofer F et al. A common polymorphism in the promoter of *UCP2* is associated with decreased risk of obesity in middle-aged humans. *Nat Genet*. 2001; 28(2):178-1783.
39. Martinez-Hervas S, Mansego ML, de Marco G, Martinez F, Alonso MP, Morcillo S, et al. Polymorphism of the *UCP2* gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population. *Eur J Clin Invest*. 2012; 42(2):171-178
40. Ochoa MC, Santos JL, Azcona C, Moreno-Aliaga MJ, Martínez-González MA, Martínez JA et al. Association between obesity and insulin resistance with *UCP2-UCP3* gene variants in Spanish children and adolescents. *Mol Genet Metab*. 2007; 92(4):351-358.
41. Oktavianthi S, Trimarsanto H, Febinia CA, Suastika K, Saraswati MR, Dwipayana P, et al. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. *Cardiovascular Diabetology*. 2012; 11(41).
42. de Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Pérez Castrillón JL.. Lack of association of rs1800849 polymorphism of *UCP3* gene with fat distribution in obese patients. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(4):374-378.
43. Kimm SY, Glynn NW, Aston CE, Damcott CM, Poehlman ET, Daniels SR, Ferrell RE. Racial differences in the relation between uncoupling protein genes and resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(4):714-719.
44. Li Z, Zhou Y, Carter-Su C, Myers MG Jr, Rui L. SH2B1 enhances insulin sensitivity by both Janus kinase 2 Tyr813 phosphorylation-dependent and – independent mechanism. *Mol Endocrinol*. 2007; 21(9):2270-2281.
45. Duan, C.; Li, M.Rui, L. SH2B promotes insulin receptor substrate 1 (IRS1)- and IRS2-mediated activation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in response to leptin. *J Biol Chem*. 2004; 15;279(42):43684-43691.
46. Jamshidi Y, Snieder H, Ge D, Spector TD, O'Dell SD. The SH2B gene is associated with serum leptin and body fat in normal female twins. *Obesity*. 2007;15(1):5-9.

47. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009; 41(1):25-34.
48. Thorleifsson, G.; Walters, G.B., Gudbjartsson D.F.; Steinthorsdottir, V.; Sulem, P.; Helgadóttir A, Styrkarsdóttir, U. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009; 41(1):18-24
49. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J. Clin. Invest.* 2012; 122:4732–36.
50. Eny KM, Wolever TM, Corey PN, El-Sohemy A. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1501-10.
51. Sanematsu K, Horio N, Murata Y, Yoshida R, Ohkuri T, Shigemura N, Ninomiya Y. Modulation and transmission of sweet taste information for energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1170:102-106.
52. Grant SFA, Li M, Bradfield JP, Kim CE, Annaiah K, Santa E, et al. Association Analysis of the FTO Gene with Obesity in Children of Caucasian and African Ancestry Reveals a Common Tagging SNP. *PLoS ONE.* 2008;3(3):e1746.
53. Hunt SC, Stone S, Xin Y, Scherer CA, Magness CL, Iadonato SP, et al. Association of the FTO gene with BMI. *Obesity*, 2008;16(4):902-904.
54. Zabena C, Gonzalez-Sanchez JL, Martinez-Larrad MT, Torres-Garcia A, Alvarez-Fernandez-Represa J, Corbaton-Anchuelo A, et al. The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients. *Obesity Surg.* 2009;19(1):87-95.
55. Wardle, W. Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9):3640-3643.
56. Balasubramanian SP, Cox A, Brown NJ & Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(6): 593-601.
57. Brookes AJ. The essence of SNPs. *Gene.* 1999; 234(2): 177-186.
58. Kákelä P, Jääskeläinen T, Torpström J, Ilves I, Venesmaa S, Pääkkönen M, et al. Genetic Risk Score Does Not Predict the Outcome of Obesity Surgery. *Obes Surg.* 2014; 24(1):128–133.
59. Novais PFS, Rasera-Jr I, Leite CVS, Oliveira MRM. Evolução e classificação do peso corporal em relação aos resultados da cirurgia bariátrica

– derivação gástrica em Y de Roux. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(3):303-310.

60. Kaplan LM. Gastrointestinal management of the bariatric surgery patient. *Gastroen. Clin. N. Am.* 2005; 34(1): 105-125.

61. Oliveira MRM, Novais PFS, Quesada KR, Souza CL, Rasera-Jr I, Leite CVS. Body weight and energy balance after bariatric surgery In: *Advanced Bariatric and Metabolic Surgery*, ed. Rijeka, Croatia: InTech - Open Access Publisher, 2011.

62. Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: A 5-year prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(6):648-651.

63. Fisler JS, Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism.* 2006; 12:3:38.

64. Yonezawa T, Kurata R, Hosomichi K, Kono A, Kimura M, Inoko H. Nutritional and hormonal regulation of uncoupling protein 2. *IUBMB Life.* 2009;12: 1123-1131.

65. Deng S, Han Y, Li X, Wang X, Li X, Zhang Z. UCP2 inhibits ROS-mediated apoptosis in A549 under hypoxic conditions. *PLOS One*, 2012; 7(1): e30714.

66. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulenemia in northern Indians. *Mol Cell Biochem.* 2010; 337(1–2):293–298.

67. Dalgaard LT, Andersen G, Larsen LH, Sørensen TI, Andersen T, Drivsholm T, et al. Mutational analysis of the UCP2 core promoter and relationships of variants with obesity. *Obes Res* 2003;11: 1420-1427.

68. Yanovski JA, Diament AL, Sovik KN, Nguyen TT, Li H, Sebring NG, Warden CH. Associations between uncoupling protein 2, body composition, and resting energy expenditure in lean and obese African American, white, and Asian children. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1405-1420.

69. Xiao H, Massaro D, Massaro GD, CLERCH, L.B. Expression of lung uncoupling protein-2 mRNA is modulated developmentally and by caloric intake. *Exp Biol Med*, 2004; 229(6): 479-485.

70. Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O. Mitochondrial uncoupling proteins 3 (UCP3) in skeletal muscle. *Front Biosc.* 2001; 1(6):570-574.

71. Brolin RL, Robertson LB, Kenler HA, Cody RP. Weight loss and dietary intake after vertical banded gastroplasty and roux-em-y gastric bypass. *Ann. Surg.* 1994; 220(6): 782-90.

72. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Pummel JP. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss and gastric bypass surgery. *New Engl J Med.* 2002;346:1623-1630.

73. Fruhbeck G, Caballero AD, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *New Engl J Med.* 2004;350:308-9.

74. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin, a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2003;13:17-22.

75. Holdstock C, Engstrom BE, Öhrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3177-83.

76. Hinney A, Hoch A, Geller F, Schäfer H, Siegfried W, Goldschmidt H. Ghrelin gene: identification of missense variants and a frameshift mutation extremely obese children and adolescents and healthy normal weight students. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2716.

77. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Pérusse L, Rankinen T, Tschöp M, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002;10(8):782-791.

78. Steinle NI, Pollin TI, O'Connell JR, Mitchell BD, Shuldiner AR. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the Old Order Amish. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6672-6677.

79. Miraglia DG, Santoro N, Cirillo G, Raimondo P, Grandone A, D'Aniello A, et al. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(3):447-450.

80. Cleveland RJ, Gammon MD, Long CM, Gaudet MM, Eng SM, Teitelbaum SL, et al. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival. *Breast Cancer Res Treat.*, 2010; 120(3):745-752.

81. Cieslak J, Bartz M, Stachowiak M, Skowronska B, Majewska KA, Harasymczuk J, et al. Effect of three common SNPs in 5'-flanking region of LEP and ADIPOQ genes on their expression in Polish obese children and adolescents. *Mol Biol Rep.* 2012; 39(4):3951-5.

82. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr.* 2013; 28;110(6):1151-6.

83. Constantin A, Costache G, Sima AV, Glavce CS, Vladica M, Popov DL. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not

associated with obesity in Romanian subjects. *Biochem Biophys Res Commun.*2010; 391:282-286.

84. Luca V, Mueller DJ, Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the *5-HT2C* gene and antipsychotic induced weight gains. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2007; 10(5): 697-704.

85. Reynolds GP, Hill MJ, Kirk SL. The *5-HT2C* receptor and antipsychotic-induced weight gain - mechanisms and genetics. *J Psychopharmacol*, 2006; 20:15-18.

86. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetics of leptin and obesity: A HuGE review. *Am. J. Epidemiol.*,2005; 162:101-114.

87. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ouedrani A, Ben Rejeb N, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16(7):726-33.

88. Barsh, G. S.; Schwartz, M. W. Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nat. Rev. Genet.*2002:589-600.

89. Pooley EC, Fairbun CG, Cooper Z, Sodhi MS, Cowen PJ, Harrison PJ. A *5-HT2C* Receptor Promoter Polymorphism (*5-HT2C* -759C/T) is associated with obesity in women, and with resistance to weight loss in heterozygotes. *Am. J. Med. Genetics*, 2004; 1;126B(1):124-7.

90. Walsh AES, Smith KA, Oldman AD, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. m-Chlorophenyl-piperazine decreases food intake in a test meal. *Psychopharmacology*,1994; 116(1):120-122.

91. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. *5-HT2C* receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology*,1997; 133(3):309-312.

92. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889–894.

93. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, et al. The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology* 2008;149(5):2062–2071.

94. Church C, Lee S, Bagg EA, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated *FTO* gene. *PLoS Genet* 2009;5:e1000599.

95. Herbert, A., Gerry, N. P., McQueen, M. B., Heid, I. M., Pfeufer, A., Illig, T. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006;312, 279–283.
96. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev.* 2008; 66(12):684-94.
97. Van den Berg SW, Dollé MET, Boer JMA. Genetic contribution to obesity: a literature review. RIVM Report 350020005/2007.
98. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Jones, DB. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes. Surg.* 2005; 15(2):145-54.
99. Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2005;28(2):481-4.
100. Rodieux F, Giusti V, D' Alessio DA, Suter M, Tappy L. Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release. *Obesity*, 2008; 16:298-305.
101. Deitel M. From bariatric to metabolic surgery in non-obese subjects: time for some caution. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 2009; 53:246-50.
102. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908–913.
103. Cooper Z, Fairburn CG. Refining the definition of binge eating disorder and nonpurging bulimia nervosa. *Int J Eat Disord* 2003;34 Suppl:S89–S95.
104. Adair LS, Popkin BM. Are child eating patterns being transformed globally? *Obes Res* 2005;13:1281–1299.
105. Rodriguez G, Moreno LA. Is dietary intake able to explain differences in body fatness in children and adolescents? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:294–301.
106. Steinle NI, Hsueh WC, Snitker S, Pollin TI, Sakul H, St Jean PL, et al. Eating behavior in the Old Order Amish: heritability analysis and a genome-wide linkage analysis. *Am J Clin Nutr* 2002;75(6):1098-1106.
107. de Castro JM. Genetic influences on daily intake and meal patterns of humans. *Physiol Behav* 1993; 53:777–782.
108. Tholin S, Rasmussen F, Tynelius P, Karlsson J. Genetic and environmental influences on eating behavior: the Swedish Young Male Twins Study. *Am J Clin Nutr* 2005;81:564–569.

109. van den Bree MB, Eaves LJ, Dwyer JT. Genetic and environmental influences on eating patterns of twins aged  $\geq 50$  y. *Am J Clin Nutr* 1999;70:456–465.
110. Riedl S, Hughes I, Harris M. GH secretagogue receptor gene polymorphisms are associated with stature throughout childhood. *European Journal of Endocrinology*. 2012;166: 1079–1085.
111. Landgren S, Simms JA, Thelle DS, Strandhagen E, Bartlett SE, Engel JA., Jerlhag E. The ghrelin signalling system is involved in the consumption of sweets. *PLoS One*. 2006; 6: 18170.
112. Huuskonen A. The Role of Adiposity, Growth and Inflammation Related Gene Variants in Physical Performance and Body Composition Institute of Biomedicine, Physiology, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Eastern Finland Kuopio. Dissertations in Health Sciences. 2013.
113. Kojima MK, K.Ghrelin: Structure and function. *Phisio. Rev* 2005 85: 495-522.
114. Noach EL. Appetite regulation by serotonergic mechanisms and effects of d-fenfluramine. *Neth J Med*. 1994; 45:123-33.
115. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry*. 1998; 44:151-62.
116. Damcott CM, Feingold E, Moffett SP, Barmada MM, Marshall JA, Hamman RF, Ferrell RE. Genetic variation in uncoupling protein 3 is associated with dietary intake and body composition in females. *Metabolism*. 2004;53(4):458-464.
117. Robiou-du-Pont S, Yengo L, Vaillant E, Lobbens S, Durand E, Horber F, et al. Common variants near BDNF and SH2B1 show nominal evidence of association with snacking behavior in European populations. 2013;91(9):1109-1115.
118. Rui L. SH2B1 regulation of energy balance, body weight, and glucose metabolism. *World J Diabetes*. 2014; 15;5(4):511-26.
119. Ren D, Li M, Duan C, Rui L. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metabolism* 2005; 2: 95-104.
120. McCaffery JM, Papandonatos GD, Peter I, Huggins GS, Raynor HA, Delahanty LM, et al. Obesity susceptibility loci and dietary intake in the Look AHEAD Trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1477-1486.
121. Scheid JL, Carr KA, Lin H, Fletcher KD, Sucheston L, Singh PK, et al. FTO polymorphisms moderate the association of food reinforcement with energy intake. *Physiol Behav*. 2014; 10;132:51-6.

122. Vimalleswaran KS, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes. *Expert Rev Mol Med*. 2010; 26;12:e7
123. Xi B, Takeuchi F, Meirhaeghe A, Kato N, Chambers JC, Morris AP, et al. Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2014;81(5):702-10.
124. Roszkowska-Gancarz M, Kurylowicz A, Polosak J, Mossakowska M, Franek E, Puzianowska-Kuźnick M. Functional polymorphisms of the leptin and leptin receptor genes are associated with longevity and with the risk of myocardial infarction and of type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia Polska*. 2014; 65(1): 11-16.
125. Benso A, Casanueva FF, Ghigo E, Granata A (eds): *The Ghrelin System*. *Endocr Dev*. Basel, Karger, 2013, vol 25, pp I-VIII.
126. Garcia EA, King P, Sidhu K, Ohgusu H, Walley A, Lecoecur C, et al. The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 161: 307–315.
127. Mager U, Kolehmainen M, Lindström J. Association Between Ghrelin Gene Variations and Blood Pressure in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *AJH.*, 2006; 19:920-926.
128. Estep M, Abawi M, Jarrar M, Wang L, Stepanova M, Elariny H, et al. Association of Obestatin, Ghrelin, and Inflammatory Cytokines in Obese Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes Surg*, 2011; 21:1750–57.
129. Gaukrodger N, Mayosi BM, Imrie H, Avery P, Baker M, Connell JM, et al. A rare variant of the leptin gene has large effects on blood pressure and carotid intima-medial thickness: a study of 1428 individuals in 248 families. *J Med Genet*. 2005; 42:474-78.
130. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum Genet.*, 2010; 127:287–294.
131. Saleh MC, Wheeler MB, Chan CB. Uncoupling protein-2: evidence for its function as a metabolic regulator. *Diabetologia* 2002; 45: 174-187.



## ***CAPÍTULO 2***

**Efeito preponderante do polimorfismo *FTO* (rs9939609) sobre o peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux em mulheres*****Prevailing effect of the polymorphism *FTO* (rs9939609) on weight loss one year after Roux-en-Y gastric bypass in women*****Resumo**

A obesidade é resultante de uma complexa interação entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos, cujo controle dos casos extremos tem se realizado com a cirurgia. Embora efetivos, os resultados da cirurgia são variáveis e pouco se sabe sobre a influência da genética sobre os mesmos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de diferentes polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e a variação de peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux (DGYR).

**Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo com 351 mulheres adultas. Os polimorfismos analisados foram: *GHRL* - rs26802; *GHRS* - rs572169; *LEP* - rs7799039; *LEPR* - rs1137101; *5HT2C* - rs3813929; *UCP2* - rs659366; *UCP2* - rs660339; *UCP3* - rs1800849; *SH2B1* - rs7498665; *TAS1R2* - rs35874116; *TAS1R2* - rs9701796; *FTO* - rs9939609. Após um ano da cirurgia os SNPs foram analisados por regressão logística tomando como variável dependente o percentual de perda do excesso de peso (%PEP) com as pacientes divididas a partir da mediana.

**Resultados:** A mediana da perda de peso foi de 43kg (24-83kg) e a de %PEP de 69% (37-119). Dos 12 SNPs avaliadas, apenas o *FTO* mostrou efeito sobre a perda de peso. Voluntárias que apresentaram genótipo AA tiveram 2,2 vezes mais possibilidade de estar abaixo da mediana das % PEP.

**Conclusão:** O SNP do gene *FTO* - rs9939609 foi determinante da magnitude do resultado da cirurgia sobre o peso corporal, reforçando a importância dos conhecimentos de genética para o prognóstico e prescrição de cuidados na cirurgia bariátrica.

**Palavras-chave:** obesidade, perda de peso, polimorfismos de nucleotídeo único, *FTO*, cirurgia bariátrica, derivação gástrica em Y de Roux.

**Abstract**

Obesity results from a complex interaction between genetic, environmental, and metabolic factors, and extreme cases have been controlled with surgery. Although effective, surgery outcomes vary and little is known about the influence of genetic factors. This study aimed to assess the effect of different single-nucleotide polymorphisms (SNPs) on weight loss one year after roux-en-Y gastric bypass (RYGB).

**Methods:** This is a prospective study of 351 adult women. The study polymorphisms were: *GHRL* - rs26802; *GHRS* - rs572169; *LEP* - rs7799039; *LEPR* - rs1137101; *5HT2C* - rs3813929; *UCP2* - rs659366; *UCP2* - rs660339; *UCP3* - rs1800849; *SH2B1* - rs7498665; *TAS1R2* - rs35874116; *TAS1R2* - rs9701796; *FTO* - rs9939609. One year after surgery the polymorphisms were analyzed by logistic regression. The dependent variable was percentage of

excess weight loss (%EWL). Patients above and below the median %EWL were divided into two groups.

**Results:** The median weight loss was 43kg (24-83kg), and median %EWL was 69% (37-119). Only *FTO* out of the twelve study SNPs affected weight loss. Volunteers with the genotype AA were 2.2 times more likely to be below the median %EWL.

**Conclusion:** The SNP of the gene *FTO* - *rs9939609* determined the magnitude of the effect of surgery on weight loss, reinforcing the importance of genetic knowledge for the prognosis of bariatric surgery and patient care.

**Keywords:** obesity, weight loss, single-nucleotide polymorphisms, *FTO*, bariatric surgery, roux-en-Y gastric bypass.

## Introdução

O aumento da obesidade está diretamente relacionado com a progressão do número de cirurgias bariátricas, uma alternativa eficaz para controle de seus casos graves<sup>1,2</sup>. Embora o procedimento cirúrgico não promova a cura da obesidade, proporciona uma maior perda de peso e redução de comorbidades associadas comparado a intervenções não cirúrgicas<sup>3</sup>. É aceito que uma perda de peso que se traduz como sucesso cirúrgico deve atingir ao menos 50% do peso excedente no momento da cirurgia<sup>2,4</sup>. A derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) é uma das cirurgias bariátricas mais utilizadas no mundo no tratamento das obesidades moderadas e graves, esta tem mostrado resultados consistentes para perda do excesso de peso<sup>3</sup>.

Embora uma importante redução de peso corporal ocorra relativamente em curto prazo, muitos pacientes, depois de atingir a perda de peso máxima, recuperam peso gradualmente ao longo dos anos<sup>2</sup>. As razões para a variabilidade na perda de peso com o procedimento cirúrgico são em parte desconhecidas, podendo ser atribuídas ao cumprimento ou não das orientações nutricionais e ao estilo de vida adotado, incluindo a prática regular de atividade física. Por outro lado, evidências estimam entre 25-40% de herdabilidade sobre as diferenças individuais no IMC ou gordura corporal<sup>5</sup>. Assim, a variabilidade para a perda do peso corporal pós-cirurgia bariátrica também possa estar associadas em partes as características genéticas.

Estudos de associação genética avaliam a influência de diferentes polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) sobre o fenótipo da obesidade<sup>5,6</sup>. The Human Obesity Gene Map é um projeto no qual reúne as mais relevantes

pesquisas sobre obesidade, indicou uma positiva associação com 127 genes candidatos, sendo que 22 genes foram replicados por pelo menos cinco estudos<sup>7</sup>. Estes dados sugerem que a interação entre diferentes polimorfismo genéticos possa estar mais bem associados com o desenvolvimento da obesidade e responsividade a diferentes tratamentos.

Nesse sentido, os polimorfismos dos genes das proteínas desacopladoras de prótons – UCPs (*UCP2* - *rs659366*; *UCP2* - *rs660339*; *UCP3* - *rs1800849*) e o gene da proteína 1 do adaptador de SH2B (*SH2B1*, *rs7498665*), têm sido relacionadas ao metabolismo basal, no controle do gasto energético, indiretamente, na obesidade<sup>8-10</sup>. Em relação ao controle do apetite e saciedade polimorfismos nos genes da grelina (*GHRL* - *rs26802*); leptina (*LEP* - *rs7799039*); receptores da grelina (*GHRS* - *rs572169*) leptina (*LEPR* - *rs1137101*) e serotonina (*5HT2C* - *rs3813929*), têm sido associados a fenótipos da obesidade<sup>11-15</sup>.

Já o gene Receptor Gustativo tipo 1, membro 2 – *TAS1R2* pode estar associado ao comportamento alimentar, quanto a resposta neuroendócrina no controle do balanço energético e metabolismo de nutrientes, bem como nas alterações da glicemia e insulinemia<sup>16,17</sup>. O gene fat-mass and obesity associated gene – *FTO* *rs9939609* apresenta maior associação com o consumo alimentar em pacientes com excesso de peso<sup>18,19</sup>, apresenta ainda diversos resultados em estudos associando fenótipos de risco à obesidade<sup>20-23</sup>.

Desta maneira, no contexto da cirurgia bariátrica, fundamenta-se a hipótese de que determinados polimorfismos genéticos possam estar associados com maior ou menor perda de peso frente ao tratamento. Neste sentido, o aprofundamento deste tema poderia auxiliar na identificação de pacientes com maior e menor possibilidade de perda de peso após tratamento cirúrgico, potencializando as indicações e orientações no estabelecimento do cuidado com a saúde.

Assim, dada relevância de se avaliar e compreender a influencia de polimorfismos genéticos no controle da obesidade com a finalidade de contribuir com estratégias terapêuticas; o presente estudo tem como objetivo avaliar o efeito de polimorfismos de nucleotídeo único nos genes da *UCP2*, *UCP3*, *GHRL*, *GHRS*, *5-HT2C*, *LEPR*, *LEP*, *FTO*, *TAS1R2* e *SH2B1* sobre a

variação de peso corporal, após um ano do tratamento cirúrgico, em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux.

## **Casuística e Métodos**

### Casuística

Trata-se de um estudo prospectivo com mulheres adultas (20 – 50 anos, índice de massa corporal (IMC) 35 – 75 kg/m<sup>2</sup>), que foram submetidas à cirurgia bariátrica sempre pela técnica de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) por laparotomia e pela mesma equipe médica. As cirurgias foram realizadas entre junho de 2010 a maio de 2013. As mulheres foram avaliadas no pré-operatório e um ano após o procedimento cirúrgico.

O critério adotado para indicação da cirurgia foi que as mulheres apresentassem índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades. Foram tomados como critérios de inclusão, possuir IMC  $\geq$  35kg/m<sup>2</sup> e a ausência de: etilismo (> 40 g/dia de álcool), síndromes genéticas associadas com a obesidade; síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou hepática; neoplasias; infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV); uso de corticosteróides e mulheres no climatério em uso de reposição estrogênica. Foram incluídas no estudo as mulheres que satisfizeram os critérios de inclusão e concordaram em participar do mesmo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo faz parte de um projeto maior denominado "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos" e recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP-Brasil sob o protocolo: 3303/2009.

Foram excluídas do estudo as mulheres que não compareceram ao retorno de um ano após a cirurgia, concluíram o estudo 351 mulheres, das 441 que ingressaram. O calculo amostral foi de no mínimo 300 mulheres, levou-se em conta a frequência genotípica para o gene com genótipo de menor prevalência.

## Antropometria

A tomada de medidas antropométricas (peso e estatura) foi realizada pela equipe de nutricionistas do local do estudo. A partir das medidas de peso e de estatura foi realizado o cálculo do IMC. Os procedimentos para aferição dessas medidas seguiram os propostos por Gibson<sup>24</sup>.

Foram também obtidos os indicadores antropométricos: Excesso de peso (EP, em kg= diferença do peso pré-cirurgia em relação ao peso ideal, referendado pela Metropolitan Life Foundation<sup>25</sup>), peso perdido (PP, em kg= diferença do peso pré-cirurgia em relação ao atual); a perda do excesso de peso (PEP= diferença do peso perdido em relação ao excesso de peso) e o percentual de perda do excesso de peso (%PEP=  $100 \times PP / EP$ ) tomado como referência para avaliação do sucesso da cirurgia a perda do excesso de peso maior ou igual a 50%.

## Análise dos polimorfismos de nucleotídeos único (SNP)

A extração do DNA genômico foi realizado a partir de amostras de sangue de periférico (~5 mL) obtidas em tubos a vácuo contendo anticoagulante (EDTA), utilizando *kit* comercial (Blood Genomic, Prep. Min spn, GE HealthCare®, New York) de acordo com as instruções do fabricante. A concentração do DNA foi avaliada por espectrofotometria no comprimento de onda de 260nm e a pureza foi avaliada por meio da razão de  $A_{260}/A_{280}$ . Após a quantificação, cada amostra foi diluída em água mili-Q estéril isenta de RNase para uma concentração final de 20 ng.

## Polimorfismo de nucleotídeo único (SNP)

Doze SNPs presentes em 10 genes foram genotipados pela técnica de reação em cadeia pela polimerase em tempo real (PCR-RT), utilizando o sistema TaqMan (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, EUA) (*GHRL* rs26802; *GHRS* rs572169; *LEP* rs7799039; *LEPR* rs1137101; *5HT2C* rs3813929; *UCP2* rs659366; *UCP2* rs660339; *UCP3* rs1800849; *SH2B1* rs7498665; *TAS1R2* rs35874116; *TAS1R2* rs9701796; *FTO* rs9939609).

A reação PCR-RT foi processada no equipamento ABI 7500 fast (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. A avaliação da reprodutibilidade da análise foi feita em 10% das amostras de forma randomizada, para as quais 100% de concordância foram obtidas.

### Análise estatística

O desvio da frequência alélica do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi testado pelo qui-quadrado para todos os SNPs, para verificar se as amostras seriam representativas da população.

As variáveis foram expressas em mediana, mínimo e máximo ou em percentual. Para avaliação dos resultados foi tomada como variável dependente o %PEP transformado em variável binária tomando como ponto de corte a mediana da população. Foi realizada regressão logística simples com todas as variáveis e incluídas no modelo de regressão múltipla aquelas que apresentaram probabilidade estatística de 20%. Os genes foram avaliados considerando o genótipo de maior risco para a obesidade em relação à soma dos demais. Quando o genótipo de maior risco para o desenvolvimento da obesidade apresentava frequência menor que 10%, esse foi combinado ao genótipo heterozigoto. As comparações entre duas medianas foram realizadas pelo teste de Mann-Whitney. O nível de significância considerado foi de 5% em todas as comparações.

### Resultados

Do total de 351 mulheres, 25 (7,1%) não obtiveram a perda esperada de 50% do %PEP. As mulheres que não obtiveram o sucesso esperado diferem das demais apenas em relação ao IMC pré-operatório (mediana:54,6 (min:45,2-max:73,0) x 45,7 (33,1 – 67,8) kg/m<sup>2</sup>; p<0,001) (dados não mostrados).

Na tabela 1 tem-se o perfil genotípico do grupo para os polimorfismos dos genes analisados. Os genótipos com frequência inferior a 10% correspondem aos genes *GHSR* - *rs572169* (AA (6%)), *5-HT2C* - *rs3813929* (TT (2%)), *TAS1R2* - *rs35874116* (CC (9%)) e *TAS1R2* - *rs9701796* (GG (4%)).

**Tabela 1.** Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNP) em mulheres no pré-operatório de derivação gástrica em Y de Roux.

Gene	ID SNP	Localização Citogenética	Alelo menor e maior frequência	Genótipo	n (%)	Alelos	n (%)
Grelina	<i>GHRL</i> <i>rs26802</i>	3p25.3	C/A	CC	35 (10)	C	192 (55)
				A/C	157 (45)	A	316 (90)
				AA	159 (45)		
Receptor da grelina	<i>GHSR</i> <i>rs572169</i>	3q26.31	A/G	AA	20 (6)	A	140 (40)
				G/A	120 (34)	G	331 (94)
				GG	211 (60)		
Leptina	<i>LEP</i> <i>rs7799039</i>	7q31.3	A/G	AA	53 (15)	A	202 (58)
				G/A	149 (42)	G	298 (85)
				GG	149 (43)		
Receptor da leptina	<i>LEPR</i> <i>rs1137101</i>	1p31.3	G/A	GG	73 (21)	G	237 (68)
				A/G	164 (47)	A	278 (79)
				AA	114 (33)		
Receptor da serotonina	<i>5-HT2C</i> <i>rs3813929</i>	Xq23	T/C	TT	6 (2)	T	87 (25)
				C/T	81 (23)	C	345 (98)
				CC	264 (75)		
Proteína desacopladora de prótons 2	<i>UCP2</i> <i>rs659366</i>	11q13.4	T/C	TT	49 (14)	T	236 (67)
				C/T	187 (53)	C	302 (86)
				CC	115 (33)		
Proteína desacopladora de prótons 2	<i>UCP2</i> <i>rs660339</i>	11q13.4	A/G	AA	49 (14)	A	199 (57)
				G/A	150 (43)	G	302 (86)
				GG	152 (43)		
Proteína desacopladora de prótons 3	<i>UCP3</i> <i>rs1800849</i>	11q13.4	A/G	AA	54 (15)	A	207 (59)
				G/A	153 (44)	G	297 (85)
				GG	144 (41)		
Proteína 1 do adaptador de SH2B	<i>SH2B1</i> <i>rs7498665</i>	16p11.2	G/A	GG	57 (16)	G	223 (64)
				A/G	166 (47)	A	294 (84)
				AA	128 (37)		
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i> <i>rs35874116</i>	1p36.13	C/T	CC	32 (9)	C	184 (52)
				T/C	152 (43)	T	319 (91)
				TT	167 (48)		
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i> <i>rs9701796</i>	1p36.13	G/C	GG	14 (4)	G	117 (33)
				C/G	103 (29)	C	337 (96)
				CC	234 (67)		
Fat Mass and Obesity Associated	<i>FTO</i> <i>rs9939609</i>	16q12.2	A/T	AA	71 (20)	A	240 (68)
				T/A	169 (48)	T	280 (80)
				TT	111 (32)		

n=351. ID SNP= identificação do polimorfismo de nucleotídeo único.

Em valores absolutos as mulheres que se encontraram abaixo da mediana do %PEP (mediana 69% PEP) tiveram também menor perda de peso (mediana: 42 (min: 23-max:75) x 44 (24-83) kg;  $p < 0,005$ ) (dados não mostrados). A partir de regressão logística simples verificou-se que a idade, a idade de início da obesidade, o IMC pré-operatório e a presença de HAS pré-operatória tomadas como variáveis exploratórias foram associadas ao resultado da cirurgia. Mulheres mais velhas e com início tardio da obesidade têm menos chances de encontrarem-se abaixo da mediana do %PEP de seu grupo (69 %PEP). Ao passo que mulheres com maiores IMC e hipertensas têm

mais chances de encontrarem-se abaixo da mediana do %PEP (Tabela 2). Entre os polimorfismos genéticos, não foram encontrados resultados significativos para  $p < 0,05$  (Tabela 2).

**Tabela 2.** Características gerais e polimorfismos genéticos das participantes como variáveis exploratórias para menores reduções no peso corporal após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.

Variável	Mediana (mín-máx)	OR (IC 95%)	$p$
%PEP	69 (37-119)	-	-
Idade (anos)	34 (20-50)	0,963 (0,931-0,995)	0,024
Idade início da obesidade (anos)	18 (0-40)	0,964 (0,941-0,987)	0,030
IMC pré-operatório ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	46 (33-73)	1,225 (1,165-1,288)	<0,001
	$n$ 1/0		
Antecedente familiar de obesidade (sim/não)	281/70	1,179 (0,697-1,994)	0,539
Cor de pele (branca/outra)	226/125	0,646 (1,416-1,003)	0,052
Gestação prévia (sim/não)	263/88	0,79 (0,487-1,282)	0,340
Hipertensão pré-operatória (sim/não)	201/150	1,636 (1,068-2,507)	0,024
Diabetes pré-operatória (sim/não)	76/275	1,052 (0,633-1,749)	0,844
	$n$ 1/0		
<i>GHRL</i> - rs26802	CC/CA+AA	1,439 (0,711-2,911)	0,312
<i>GHSR</i> - rs572169	GG/GA+AA	1,079 (0,704-1,655)	0,727
<i>LEP</i> - rs7799039	AA/AG+GG	0,839 (0,467-1,508)	0,557
<i>LEPR</i> - rs1137101	GG/AG+AA	0,825 (0,492-1,384)	0,466
<i>5-HT2C</i> - rs3813929	TT+TC/CC	0,752 (0,462-1,225)	0,253
<i>UCP2</i> - rs659366	TT/CT+CC	1,098 (0,600-2,009)	0,761
<i>UCP2</i> - rs660339	TT/CT+CC	1,098 (0,600-2,009)	0,761
<i>UCP3</i> - rs1800849	AA/AG+GG	0,880 (0,492-1,573)	0,655
<i>SH2B1</i> - rs7498665	GG/AG+AA	1,533 (0,864-2,721)	0,144
<i>TAS1R2</i> - rs35874116	CC+CT/TT	0,907 (0,596-1,380)	0,649
<i>TAS1R2</i> - rs9701796	GG+CG/CC	1,118 (0,718-1,741)	0,623
<i>FTO</i> - rs9939609	AA/AT+TT	1,667 (0,985-2,834)	0,057

$n = 351$ . Regressão logística simples, tomando como variável dependente o percentual da perda do excesso de peso com as mulheres estratificadas em dois grupos pela mediana. %PEP = percentual da perda do excesso de peso; IMC = índice de massa corporal; IMC após um ano da cirurgia =  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ; *GHRL* = gene da grelina; *GHSR* = gene do receptor da grelina; *LEP* = gene da leptina; *LEPR* = gene do receptor da leptina; *5HT2C* = gene do receptor da serotonina; *UCP2* = gene da proteína desacopladora de próton 2; *UCP3* = gene da proteína desacopladora de próton 3; *SH2B1* = gene da proteína 1 do adaptador de SH2B; *TAS1R2* = gene do receptor Gustativo tipo 1, membro 2; *FTO* = fat-mass and obesity associated gene.

Na regressão logística múltipla, o efeito do maior IMC pré-operatório persiste, indicando 22% a mais de chances de mulheres com maior IMC obterem %PEP após um ano da cirurgia abaixo da mediana de seu grupo (mediana 69% PEP). A ser considerado o efeito conjunto das variáveis, confirma-se o efeito da presença do genótipo *AA-FTO*, dobrando as chances dessas mulheres encontrarem-se abaixo da mediana de seu grupo no %PEP após um ano da cirurgia (Tabela 3). O efeito das demais variáveis não foi confirmado (Tabela 3). As mulheres portadoras do genótipo *AA-FTO* tiveram mediana de 65% do %PEP (min:39; max:102%), o que não diferiu estatisticamente das demais ( $P>0,05$ ).

**Tabela 3.** Regressão logística múltipla de variáveis pré-operatórias determinantes dos resultados da cirurgia sobre o peso corporal em mulheres após a derivação gástrica em Y de Roux.

Variável	$\beta$	SE	OR (IC 95%)	$p$
Mulheres mais velhas	-0,026	0,020	0,97 (0,94-1,01)	0,188
Idade início precoce da obesidade	-0,014	0,015	0,99 (0,96-1,02)	0,372
IMC pré-operatório mais elevado	0,197	0,026	1,22 (1,16-1,28)	<0,001
Cor branca de pele	0,377	0,263	0,68 (0,41-2,15)	0,149
Presença de HAS pré-operatória	0,409	0,256	1,51 (0,91-2,50)	0,108
<i>SH2B1 rs7498665</i> (genótipo GG)	0,210	0,298	1,47 (0,63-2,41)	0,538
<i>FTO rs9939609</i> (genótipo AA)	0,716	0,320	2,06 (1,10-3,86)	0,024

$n= 351$ . Regressão logística múltipla, tomando como variável dependente o percentual da perda do excesso de peso com as mulheres estratificadas em dois grupos pela mediana. IMC= índice de massa corporal; HAS= hipertensão arterial sistêmica; *SH2B1*= gene da proteína 1 do adaptador de SH2B; *FTO*= fat-mass and obesity associated gene

## Discussão

Neste estudo, o índice de massa corporal pré-cirúrgico e a presença do genótipo *AA* do gene *FTO rs9939609* foram determinantes do resultado da cirurgia sobre o peso corporal. A relação entre a característica genética e o excesso de peso vem sendo muito estudada e diversos genes têm aparecido frequentemente associados à suscetibilidade e à gravidade do excesso de peso<sup>6</sup>. No entanto, a replicação desses resultados nem sempre tem se confirmado. O que não é o caso do *FTO*, cuja relação do genótipo *AA* com a obesidade foi exaustivamente confirmada<sup>20</sup>.

Dentre os SNPs previamente descritos no *FTO* em relação ao risco de obesidade, a variante *rs9939609* (T>A) está entre as mais estudadas, apresentando diversos resultados em estudos associando fenótipos de risco à obesidade ao genótipo/alelo de risco (AA/A)<sup>20</sup>. No caso da população deste estudo, mulheres candidatas à cirurgia de derivação gástrica em Y de Roux apresentaram maior proporção do genótipo AA (20%) em relação as mulheres eutróficas (10%) avaliadas no mesmo laboratório<sup>26</sup> além de 2 vezes mais chances de encontrarem-se abaixo da mediana do %PEP. Outros estudos tem mostrado a presença do genótipo AA como fator determinante da gravidade da obesidade<sup>21</sup>. Assim, esses dados contabilizam para esse genótipo potencial negativo sobre a incidência da obesidade, a sua gravidade e manutenção do peso.

Os resultados obtidos para as pacientes portadoras do genótipo AA (65%) na mediana do %PEP foram superiores ao aceitável que é de 50%<sup>2-4</sup>. Além disso, o grupo de 25 mulheres que não obteve assim o %PEP esperado diferiu das demais apenas por apresentar maior IMC. Isso implica em dizer que a presença do genótipo AA do gene *FTO* resulta em menor redução do peso, mas não no insucesso cirúrgico. No entanto, é importante lembrar que este resultado é referente a um ano de cirurgia, quando os casos de recuperação do peso perdido são ainda muito raros. Uma futura avaliação em 5 ou 10 anos da cirurgia nos dará a real importância do *FTO* como fator determinante dos resultados do procedimento em longo prazo, podendo assim saber se o portador do genótipo AA poderá representar um sinal de alerta e cuidado pós-cirúrgico redobrado.

Visto que o genótipo AA do gene *FTO* está associado à gravidade da obesidade fica difícil separar o efeito do genótipo daquele do IMC pré-operatório sobre o resultado da cirurgia no peso corporal, haja vista que mulheres com maiores IMC, em termos absolutos têm mais massa por unidade percentual de excesso de peso, o que nos levaria a presumir um viés nos resultados. No entanto, destaca-se que também em valores absolutos, as mulheres com maiores índices de massa corporal emagreceram menos. Assim, os presentes resultados apontam para um efeito conjunto do IMC pré-operatório e do *FTO* no resultado da cirurgia.

Mecanismo de como o *FTO* pode modificar o peso ainda é incerto. Existem várias descobertas que mostram uma forte expressão do *FTO* em áreas do sistema nervoso central relacionadas com a regulação do peso corporal e balanço energético<sup>22,23,27</sup>. Além disso, existem dados que indicam que o *FTO* tem um efeito especial na adiposidade geral<sup>28</sup> e, em particular, na gordura subcutânea. Isto resulta em efeito específico do sexo, porque as mulheres são mais propensas a ganhar gordura em zonas subcutâneas que intra-abdominal.

Poucos estudos avaliaram o efeito do SNP *rs9939609* do *FTO* na perda de peso de pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, e os resultados disponíveis mostraram-se contraditórios. Em estudo realizado com indivíduos obesos suecos (SOS), o *rs9939609* não foi associado ao resultado cirúrgico<sup>29</sup>. Outros dois estudos com número limitado de indivíduos de ambos os sexos e curto tempo pós-cirúrgico, verificaram que a presença do genótipo AA resultou em melhores resultados pós-cirúrgico<sup>21,30</sup> e encontraram que portadores do genótipo AA apresentaram perda de peso significativamente inferior durante a fase de manutenção do peso após emagrecimento obtido pela mudança do estilo de vida e entre aqueles que voltaram a ganhar peso.

Além dos efeitos encontrados para o *FTO*, neste estudo não foram encontradas associações dos outros polimorfismos estudados com o resultado da cirurgia. Foram encontrados trabalhos nos quais foram examinados os efeitos de alguns dos polimorfismos aqui avaliados e nenhuma associação foi encontrada com o polimorfismo da Leptina<sup>31</sup>, e da UCP3<sup>32</sup>. Foram estudos com seguimento de um a dois anos e com no máximo 304 indivíduos. Volckmar et al.<sup>33</sup> avaliaram o efeito do emagrecimento com mudança no estilo de vida em adolescentes e não encontraram influencia do polimorfismo do gene *SH2B1*.

O fato é que as possibilidades são quase que infinitas e ao que tudo indica são muitos os fatores agindo conjuntamente, seja para instalar o processo de acúmulo do tecido adiposo, seja para manutenção desses estoques. Os hormônios reguladores do apetite parecem desempenhar um papel importante na perda de peso após a cirurgia bariátrica. No entanto, os SNPs da leptina e seu receptor, selecionados para avaliação neste estudo, não mostraram qualquer efeito sobre o resultado da cirurgia. O mesmo pode ser dito sobre a grelina e seu receptor. No entanto, o impacto da perda de peso

após a DGYR sobre a grelina continua a ser uma questão de importante debate. No geral, os resultados ainda são inconclusivos. Matzko et al.<sup>34</sup>, avaliaram 657 indivíduos após 30 meses da DGYR associando a perda de peso com avaliações do IMC em diversos momentos e outros dois SNPs do *GHSR* (*rs490683* e *rs9819506*), que não o deste estudo. Foi encontrado que os resultados da perda após a DGYR pode ser influenciado pela variação no gene *GHSR- rs490683*, uma vez que os pacientes homozigotos para o genótipo CC apresentaram maior perda do excesso de peso.

Neste estudo, após um ano de cirurgia foi possível observar a variação na resposta ao tratamento cirúrgico sob os efeitos de algumas variáveis genéticas e biológicas em relativamente curto prazo. O efeito dessas mesmas variáveis sobre a manutenção do peso será alvo de avaliações futuras neste mesmo grupo de mulheres. A ampliação do número de variáveis genéticas em outros grupos de indivíduos dessa população também merece ser considerado, visto que há diferenças nos resultados da cirurgia as quais ainda não foram estabelecidas as suas causas e, ainda menos se sabe, como evitar os insucessos e obter resultados duradouros. A possibilidade de que fatores genéticos afetam o sucesso da cirurgia bariátrica continua instável. O que encontramos neste estudo foram resultados que reforçam os conhecimentos da existência das associações genéticas e fenotípicas com os resultados da cirurgia bariátrica sobre o peso corporal. Foi encontrada evidência para o polimorfismo do gene *FTO* (*rs9939609*) e a menor chance de perda de peso após a cirurgia bariátrica, enquanto outros 11 polimorfismos de 9 genes estudados não mostraram nenhuma associação com a perda de peso após o procedimento cirúrgico. Dessa maneira, o resultado dessa pesquisa fornece justificativa para o prosseguimento de novos estudos relacionando os resultados da cirurgia bariátrica com o intuito de estabelecer parâmetros pré-operatórios capazes de prever o resultado de cirurgia da obesidade sobre o peso corporal.

## Referencias

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. VIGITEL Brasil 2013: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

2. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14): 1724-1737.
3. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014; 3;312(9):934-942.
4. Novais PFS, Rasera I, Leite CVS, Oliveira MRM. Evolução e classificação do peso corporal em relação aos resultados da cirurgia bariátrica – derivação gástrica em Y de Roux. *Arq. Bras. Endocr. Met.* 2010; 54:303 - 310.
5. Bouchard C. Genetics of human obesity: recent results from linkage studies. *J Nutr.* 1997;127(9):1887S-1890S.
6. Tan LJ, Zhu H, He H, Wu KH, Li J, Chen XD, et al. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. *PLoS One*. 2014; 30;9(5):e96149.
7. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(4):529-644.
8. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of *UCP2* and *UCP3* genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Rev*. 2009; 10:.519-526.
9. Robiou-du-Pont S, Yengo L, Vaillant E, Lobbens S, Durand E, Horber F, et al. Common variants near *BDNF* and *SH2B1* show nominal evidence of association with snacking behavior in European populations. 2013;91(9):1109-1115.
10. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, et al. Human *SH2B1* mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J. Clin. Invest.* 2012;122: 4732–36.
11. Garcia EA, Heude B, Petry CJ, Gueorguiev M, Hassan-Smith ZK, Spanou A, et al. Ghrelin receptor gene polymorphisms and body size in children and adults. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008; 93: 4158-4161.
12. Garcia EA, King P, Sidhu K, Ohgusu H, Walley A, Lecoeur C, et al. The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.*, 2009; 161: 307–315.

13. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs*; 2007;67(1):27-55.
14. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology*; 1997;133:309-312.
15. Liu B. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (*GHSR*) and ghrelin O-acyl transferase (*GOAT*) genes. *Peptides*. 2011; 32: 2191-2207.
16. Bachmanov A, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Ann. Rev. Nutr.* 2007; 27: 389-414.
17. Dotson CD, Zhang L, Xu H, Shin YK, Vignes S, Ott SH. Bitter taste receptors influence glucose homeostasis. *PLoS One*. 2008;3(12):e3974.
18. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr.* 2013; 28;110(6):1151-6.
19. Scheid JL, Carr KA, Lin H, Fletcher KD, Sucheston L, Singh PK, et al. *FTO* polymorphisms moderate the association of food reinforcement with energy intake. *Physiol Behav.* 2014; 10;132:51-6.
20. Qi Q, Kilpeläinen TO, Downer MK, Tanaka T, Smith CE, Sluijs I, et al. *FTO* genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet.* 2014; 20;23(25):6961-6972.
21. de Luis DA, Aller R, Conde R, Izaola O, de la Fuente B, González Sagrado M, et al. Relación del polimorfismo rs9939609 del gen *FTO* con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. *Nutr. Hosp.* 2012; 27(4):1184-1189.
22. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889–894.
23. Fredriksson R, Hägglund M, Olszewski PK, Stephansson O, Jacobsson JA, Olszewska AM, et al. The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology.* 2008;149:2062–2071.
24. Gibson RS. *Nutritional assessment: a laboratory manual*. New York: Oxford University Press, 1993.

25. Metropolitan height and weight tables. Stat Bul Metrop Live Found. 1983; 64(1): 3-9.
26. Luperini BCO. Polimorfismos genicos e danos no DNA em indivíduos com obesidade mórbida / Bruno Cesra Ottoboni Luperini. – Botucatu : [s.n.], 2012 Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
27. Church C, Lee S, Bagg EA, et al. A mouse model for the metabolic effects of the human fat mass and obesity associated *FTO* gene. PLoS Genet 2009;5:e1000599.
28. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, Pouta A, Ben-Shlomo Y, Ruukonen A, et al.. Common variation in the *FTO* gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected, given its effect on BMI. Diabetes. 2008;57: 1419–1426.
29. Sarzynski MA, Jacobson P, Rankinen T, Carlsson B, Sjöström L, Bouchard C, Carlsson LMS. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. International Journal of Obesity. 2011; 35: 676–683.
30. Liou TH, Chen HH, Wang W, Wu SF, Lee YC, Yang WS, Lee WJ. *ESR1*, *FTO*, and *UCP2* genes interact with bariatric surgery affecting weight loss and glycemic control in severely obese patients. Obes Surg. 2011;21(11):1758-1765.
31. Poitou C, Lacorte J, Coupaye M, Bertrais S, Bedel J, Lafon N, et al. Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms in Leptin, IL6 and Adiponectin Genes and their Circulating Product in Morbidly Obese Subjects before and after Gastric Banding Surgery. Obesity Surgery, 2005; 15: 11-23.
32. de Luis DA, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, et al. Castrillon Influence of -55CT Polymorphism of UCP3 Gene on Surgical Results of biliopancreatic Diversion. Obes Surg. 2010; 20:895–899.
33. Volckmar AL, Pütter C, Song JY, Graniger J, Knoll N, Wolters B, et al. Analyses of non-synonymous obesity risk alleles in SH2B1 (rs7498665) and APOB48R (rs180743) in obese children and adolescents undergoing a 1-year lifestyle intervention. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2013;121(6):334-337.
34. Matzko ME, Argyropoulos G, Wood GC, Chu X, McCarter RJM, Still CD, Gerhard GS. Association of Ghrelin Receptor Promoter Polymorphisms with Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. Obes Surg. 2012; 22:783–790.

# ***CAPÍTULO 3***

**Polimorfismos genéticos como preditores de resultado da derivação gástrica em Y de Roux sobre o peso corporal**

As técnicas cirúrgicas para controle da obesidade mórbida proporcionam melhores resultados para redução do excesso de peso corporal e de comorbidades associadas comparado a intervenções não cirúrgicas<sup>1</sup>. A derivação gástrica em Y de ROUX representa a técnica mais comumente utilizada para tratamento da obesidade mórbida nos dias atuais<sup>2</sup>. A mudança anatômica do trato gastrointestinal e do perfil hormonal resultante da cirurgia bariátrica conduz à modificação de padrões dietéticos, proporcionando uma rápida perda de peso no período pós-cirúrgico. Estima-se que a perda de peso corporal alcançada nos dois primeiros anos após este procedimento pode chegar a 80% de perda de excesso de peso em relação ao peso esperado<sup>1,3</sup>. Entretanto as respostas são variáveis e algoritmos que permitam prever as chances de falha nos resultados do procedimento cirúrgico sobre o peso e mesmo orientar medidas preventivas a sua recuperação são de primordial importância.

Fatores extrínsecos e intrínsecos relacionados à gênese da obesidade poderiam também influenciar os resultados da perda de peso. A ingestão alimentar é o principal fator extrínseco envolvido na gênese da obesidade, a qual promove um desbalanço energético, propiciando o acúmulo de gordura corporal. Entretanto, a maneira como um fator extrínseco contribui para o desenvolvimento da obesidade pode depender do principal fator intrínseco, ou seja, à constituição genética.

Nesse sentido, determinados polimorfismo genéticos de nucleotídeo único (SNPs), tem sido relacionado com o desenvolvimento da obesidade<sup>4</sup>. Frente a este contexto, nos surge uma questão: poderiam as características genéticas (SNPs), relacionada ao desenvolvimento da obesidade, prever o resultado da cirurgia bariátrica sobre o peso corporal?

Para responder a esta pergunta, 351 mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de ROUX tiveram seu peso aferido antes do procedimento cirúrgico e após 12 meses de cirurgia e foram genotipadas em relação aos

SNPs *GHRL* - rs26802; *GHRH* - rs572169; *LEP* - rs7799039; *LEPR* - rs1137101; *5HT2C* - rs3813929; *UCP2* - rs659366; *UCP2* - rs660339; *UCP3* - rs1800849; *SH2B1* - rs7498665; *TAS1R2* - rs35874116; *TAS1R2* - rs9701796; *FTO* - rs9939609. Os genes e os genótipos estão dentre os descritos em vários estudos apresentaram relação com o desenvolvimento com a obesidade [4]. Os alelos foram identificados por uso de sonda TaqMan Genotipagem Assay (Applied Biosystems®).

Após um ano do procedimento cirúrgico estes polimorfismos foram associados à porcentagem da perda do excesso de peso (%PEP). De acordo com o %PEP os pacientes foram estratificados em dois grupos: 1- Maior perda de peso (%PEP equivalente ou superior a mediana) e, 2- Menor perda de peso (%PEP abaixo da mediana). Tendo como principal objetivo identificar quais polimorfismos são potenciais preditores da perda de peso pós-cirurgia bariátrica, foi utilizado o programa estatístico WEKA (Waikato Environment for Knowledge Analysis), o qual através de uma coleção de algoritmos para mineração de dados<sup>5</sup>, permite treinamento e avaliação de classificadores, exigindo o mínimo de 16 instâncias por folha. Para esta análise foi considerado o algoritmo J48, uma implementação do programa WEKA para o algoritmo C4.5<sup>6</sup>, cujo resultado é a indução de uma árvore de decisão. Desta maneira, o desempenho foi aferido utilizando a métrica AUC (Área Under Curve), ou seja, a área sobre a curva ROC. Finalmente médias foram realizadas usando validação cruzada dividindo o conjunto de dados em teste e treinamento, em um processo repetido 10 vezes.

Nossos achados indicam que o índice de massa corporal (IMC) e o peso (Kg) pré-cirúrgico são fundamentais no desenho da árvore de decisões que avalia os fatores preditores para maior e menor perda de peso após um ano da derivação gástrica em Y de Roux. Conforme demonstrado na Figura 1, o fator genético influenciará a maior ou menor perda de peso após um ano da cirurgia nos pacientes cujo IMC pré-cirúrgico é igual ou superior a 44 kg/m<sup>2</sup> e o peso pré-cirúrgico igual ou superior a 111 kg. Neste contexto, o único fator genético preditor do resultado do %PEP pós um ano de cirurgia bariátrica foi o SNP rs3813929 relacionado ao receptor da serotonina (*5-HT2C*). Em adição, estudos mostram a relação deste gene com o desenvolvimento da obesidade<sup>7</sup>.

Evidências indicam que o apetite e a ingestão de alimentos podem, em parte, ser mediadas pela ativação deste receptor a nível hipotalâmico. O neurotransmissor 5-hidroxitriptamina (5-HT), conhecido como serotonina, responsável por esta ativação, apresenta um papel muito importante no controle da saciedade<sup>7,8</sup>. Estudos mostram que agentes responsáveis em aumentar a transmissão serotoninérgica induzem a queda do consumo alimentar tanto em animais como em humanos<sup>9</sup>. Em animais geneticamente modificados (animal knockout), a ausência do receptor 5-HT<sub>2C</sub> favoreceu o aumento da ingestão alimentar, propiciando o desenvolvimento da obesidade. Em humanos, a utilização de medicamentos que antagonizam o receptor (5-HT<sub>2C</sub>) favoreceu o ganho de peso<sup>9</sup>. No estudo proposto por Sargent et al.<sup>10</sup> a utilização de m-clorofenilpiperazina (mCPP) durante o período de duas semanas permitiu a ativação do receptor 5-HT<sub>2C</sub> favorecendo a perda de peso de indivíduos obesos<sup>10</sup>.

Desta forma, são fortes as evidências de que a cirurgia bariátrica promove a rápida perda do excesso de peso através de mecanismos que influenciam o controle da saciedade, os quais envolvem a interação hormônio (serotonina) e seu receptor (5-HT<sub>2C</sub>). Em adição, a partir dos dados obtidos em nosso estudo o polimorfismo genético, mais especificamente o SNP rs3813929 também atuam como preditor para perda de peso pós-cirurgia bariátrica. Entretanto são necessários mais estudos para avaliar a replicação destes resultados, bem como avaliar outros polimorfismos neste gene.

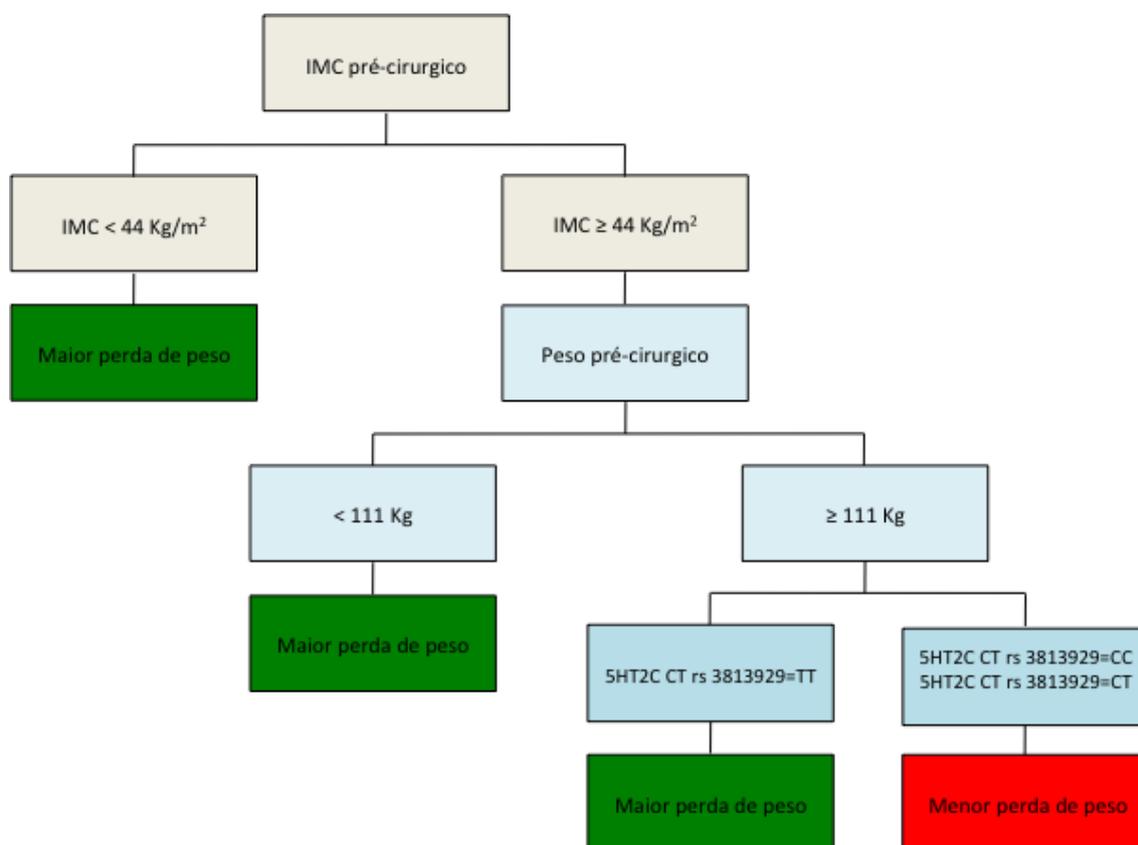


Figura 1 – Árvore de decisão: SNP, IMC e peso pré-cirúrgico como preditores da PEP um ano pós-cirurgia bariátrica.  
AUC = 0,723

## Referências

1. Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, Arterburn DE. Long-term outcomes of bariatric surgery – A National Institutes of Health Symposium. *JAMA Surg.* 2014;149(12):1323-1329.
2. Adams ST, Salhab M, Hussain ZI, Miller GV, Leveson SH. Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: what are the preoperative predictors of weight loss? *Postgrad Med J.* 2013;89:411-416.
3. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;8:CD003641.
4. Tan LJ, Zhu H, He H, Wu KH, Li J, Chen XD, Zhang JG, Shen H, Tian Q, Krousel-Wood M, Papasian CJ, Bouchard C, Pérusse L, Deng HW. Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. *PloS One.* 2014;30;9(5): e96149.

5. Witten IH.; Frank E. Data Mining: Practical machine learning tools and techniques. [S.l.]: Morgan Kaufmann, 2005
6. Quinlan JR. Induction of decision trees. Machine learning, Springer. 1986; 1(1): 81-106.
7. Luca V, Mueller DJ, Bartolomeis A, Kennedy JL. Association of the *5-HT2C* gene and antipsychotic induced weight gains. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2007;10: 697-704.
8. Halford JC, Harrold JA. 5-HT(2C) receptor agonist and the control of appetite. Handb Exp Pharmacol. 2012(209):349-56.
9. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. Drugs 2007;67(1):27-55.
10. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT 2C receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. Psychopharmacology. 1997;133:309-12.

# ***CAPÍTULO 4***

**Influência de polimorfismos genéticos de nucleotídeo único sobre a prevalência de diabetes e hipertensão antes e após um ano da Derivação Gástrica em Y de Roux*****Influence of single-nucleotide polymorphisms on the prevalence of diabetes and high blood pressure before and one year after Roux-en-Y gastric bypass*****Resumo**

É alarmante o aumento da prevalência de obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que vem sendo atribuído a fatores ambientais e genéticos. O objetivo do trabalho foi avaliar o efeito de polimorfismos genéticos sobre a prevalência de DM2 e HAS em mulheres no pré-operatório e após um ano da cirurgia bariátrica. Trata-se de um estudo prospectivo com 351 mulheres candidatas a cirurgia bariátrica. Foram estudados 12 polimorfismos relacionados à obesidade. Após um ano de cirurgia, 86,8% tiveram controle do DM2 e 97% da HAS. As portadoras do alelo T do gene *5-HT2C* apresentaram 5 vezes mais chances de serem diabéticas assim como as portadoras do genótipo AA do *UCP3* que tiveram três vezes mais chance. Este estudo evidenciou o efeito dos polimorfismos *5-HT2C* e *UCP3* sobre a prevalência de DM2 e não mostrou relação de nenhum dos polimorfismos estudados com a HAS e os resultados da cirurgia.

**Palavras-chave:** obesidade, diabetes, hipertensão, polimorfismos de nucleotídeo único, cirurgia bariátrica, derivação gástrica em Y de Roux.

**Abstract**

The increase in the prevalences of obesity, high blood pressure (HBP), and diabetes mellitus type 2 (DM2), attributed to environmental and genetic factors, is alarming. To assess the effect of genetic polymorphisms on the prevalence of DM2 and HBP in women before and one year after bariatric surgery. This is a prospective study of 351 female bariatric surgery candidates. Twelve obesity-related polymorphisms were studied. One year after surgery, DM2 and HBP had been controlled in 86.8% and 97% of the sample, respectively. Women with the T allele of the gene *5-HT2C* and those with the genotype AA of the gene *UCP3* were five and three times more likely to be diabetic, respectively. This study evidenced the effect of the polymorphisms *5-HT2C* and *UCP3* on the prevalence of DM2. Additionally, none of the study polymorphisms were found to be related to HBP or surgery outcome.

**Keywords:** obesity, diabetes, high blood pressure, single-nucleotide polymorphisms, bariatric surgery, Roux-en-Y gastric bypass.

## Introdução

A prevalência de obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) vêm aumentando a um ritmo preocupante, com marcante impacto nas taxas de morbidade e mortalidade do mundo todo. O aumento na prevalência dessas doenças vem sendo atribuído a fatores ambientais (consumo excessivo de energia e gordura associado ao baixo consumo de nutrientes protetores, sedentarismo, estresse mental, etc.), capaz de tornar o indivíduo mais suscetível aos efeitos de hábitos de vida desfavoráveis. Um fator genético de grande interesse nessa equação é representado pelos polimorfismos de genes ligados a obesidade, os quais vêm sendo associados com a prevalência de doenças como DM2<sup>1</sup> e a HAS<sup>2</sup>, entre outras. No entanto, nem sempre os achados desses estudos da influência genética na suscetibilidade a essas doenças tem se reproduzido.

No presente trabalho, que estuda a influência de polimorfismos genéticos sobre a prevalência de diabetes e hipertensão antes e após um ano da cirurgia bariátrica, tendo em conta que o principal benefício da cirurgia é o controle de comorbidades como a HAS e o DM2, foram selecionados 12 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) relacionados com a obesidade para avaliar se eles influenciam a prevalência de DM2 e HAS numa população específica e se exercem efeitos sobre os resultados da cirurgia bariátrica. Entre os SNPs selecionados, há indicação de que existe efeito sobre a prevalência de diabetes para os genes da grelina (*GHRL*, rs26802)<sup>3,4</sup>, da proteína desacopladora 2 (*UCP2*, rs659366)<sup>5,6</sup>, da UCP3 - rs1800849<sup>5</sup>, do Fat Mass and Obesity Associated (*FTO*, rs9939609)<sup>1</sup>, da leptina (*LEP*, rs7799039)<sup>7</sup>, do receptor da leptina (*LEPR*, rs1137101)<sup>8</sup> e do Receptor da serotonina (*5-HT2C* rs3813929)<sup>1</sup>. Com a HAS há indicação de efeito do gene *GHRL*(rs26802) sobre sua prevalência<sup>3,4</sup>. A prevalência de síndrome metabólica foi associada ao gene do receptor da grelina (*GHSR*, rs572169).

Grande parte das pessoas submetidas ao tratamento cirúrgico da obesidade obtém controle de doenças como HAS e DM2<sup>9</sup>, de 70 a 90% no caso do DM2<sup>10</sup> e 61 a 79% da HAS<sup>9</sup>. O controle que se obtém sobre essas doenças tem sido atribuído à perda de peso e a alterações hormonais. Embora seja baixa a falta de resposta do tratamento cirúrgico sobre essas

comorbidades, levantou-se a questão sobre a influência genética nesses resultados. de Luis et al.,<sup>11</sup> estudaram a relação entre o polimorfismo do gene da UCP3 (rs1800849) e os resultados da cirurgia de derivação biliopancreática e não encontraram influência desse SNP sobre o controle da HAS e do DM2 após o procedimento cirúrgico. Outros estudos mostram-se necessários para avaliar um maior número de SNPs e ampliar o corpo de evidências sobre o efeito dos polimorfismos genéticos como determinantes do DM2 e HAS na obesidade e se esses SNPs podem exercer algum efeito sobre os resultados da cirurgia.

Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de polimorfismos genéticos sobre a prevalência de DM2 e HAS em mulheres no pré-operatório e após um ano da cirurgia bariátrica.

### **Casuística e Método**

Trata-se de um estudo prospectivo com 351 mulheres adultas submetidas à cirurgia bariátrica sempre pela técnica de derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) por laparotomia e pela mesma equipe médica. As cirurgias foram realizadas entre junho de 2010 a maio de 2013. As mulheres foram avaliadas no pré-operatório e um ano após o procedimento cirúrgico. No período pré-operatório foram levantadas informações contidas nos prontuários médicos referentes à escolaridade, gestações prévias e cor de pele. Na tabela 1 são apresentados os dados referentes à caracterização dessa população que apresentou mediana de 34 anos de idade, de 18 anos para o início da obesidade, de 46kg/m<sup>2</sup> para o índice de massa corporal (IMC) pré-cirúrgico e de 69% de percentual de perda do excesso (%PEP) relativa ao peso esperado<sup>12</sup>. Eram 57% hipertensas e 22% diabéticas, a maioria apresentavam antecedentes familiares de obesidade (79,5%), eram brancas (64,4%), possuíam ensino médio e superior completo e incompleto (65%) e filhos (74,9%).

**Tabela 1.** Características gerais das participantes do estudo.

Variáveis	Mediana (mínimo – máximo)
Idade (anos)	34 (20-50)
Idade de início da obesidade (anos)	18 (0-40)
IMC pré-cirúrgico (kg/m <sup>2</sup> )	46 (33-73)
IMC após um ano da cirurgia (kg/m <sup>2</sup> )	30 (20-55)
%PEP em um ano	69 (37-119)
<b>DM2 pré-cirurgia n (%)</b>	
Sim	76 (22)
Não	275 (88)
<b>DM2 após um ano da cirurgia n (%)</b>	
Sim	10 (2,8)
Não	341 (97,2)
<b>HAS pré-cirurgia n (%)</b>	
Sim	201 (57)
Não	150 (43)
<b>HAS após um ano da cirurgia n (%)</b>	
Sim	01 (0,3)
Não	350 (99,7)
<b>Antecedente familiar obesidade n (%)</b>	
Sim	279 (79,5)
Não	72 (20,5)
<b>Cor da pele n (%)</b>	
Preta	52 (14,8)
Branca	226 (64,4)
Parda	73 (20,8)
<b>Escolaridade n (%)</b>	
Ensino fundamental e médio incompleto	123 (35)
Ensino médio e superior completo e incompleto	228 (65)
<b>Gestações prévias n (%)</b>	
Sim	263 (74,9)
Não	88 (25,1)

*n*= 351; %PEP= percentual da perda do excesso de peso; IMC = índice de massa corporal; DM2 = diabetes Mellitus tipo 2; HAS = hipertensão arterial sistêmica.

O critério adotado para indicação da cirurgia foi que as mulheres apresentassem índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades. Os critérios de exclusão do estudo foram: etilismo; síndromes genéticas associadas com a obesidade; Síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou a hepática; neoplasias; infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (*HIV*); uso de corticosteróides e mulheres no climatério em uso de reposição

estrogênica. Foram incluídas no estudo as mulheres que satisfizeram os critérios de inclusão e concordaram em participar do mesmo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Foram excluídas do estudo as mulheres que não compareceram ao retorno de um ano após a cirurgia. O estudo foi concluído com 351 mulheres, das 441 que ingressaram. Em razão do cálculo amostral era esperado o mínimo 300 mulheres, levando-se em conta a frequência genotípica para o gene com genótipo de menor prevalência.

Este projeto faz parte de um projeto maior denominado "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos e recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu sob o protocolo: 3303/2009.

Os dados referentes ao diagnóstico da HAS e do DM2 no momento da cirurgia e a remissão ou surgimento após um ano do procedimento foram monitoradas a partir do diagnóstico médico contidos nos prontuários da equipe médica, no período em que as pacientes tinham retorno com a equipe multidisciplinar do local do estudo.

*Antropometria* - A tomada de medidas antropométricas (peso e estatura) foi realizada pela equipe de nutricionistas do local do estudo. A partir das medidas de peso e de estatura foi realizado o cálculo do IMC. Foram também obtidos os indicadores antropométricos: Excesso de peso (*EP*, em kg), Peso perdido (*PP*, em kg); a Perda do excesso de peso (*PEP*) e o Percentual de perda do excesso de peso (*%PEP*) em relação ao peso esperado<sup>12</sup>.

*Extração de DNA e análise dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)* - O DNA genômico foi extraído a partir de sangue total utilizando um kit de purificação comercial Illustra blood genomicPrep Mini Spin kit (GE Healthcare®, Nova York, EUA), conforme instruções do fabricante. As análises dos diferentes polimorfismos genéticos: *GHRL* (*rs26802*); *GHRH* (*rs572169*); *LEP* (*rs7799039*); *LEPR* (*rs1137101*); *5HT2C* (*rs3813929*); *UCP2* (*rs659366*); *UCP2* (*rs660339*); *UCP3* (*rs1800849*); *SH2B1* (*rs7498665*); *TAS1R2* (*rs35874116*); *TAS1R2* (*rs9701796*); *FTO* (*rs9939609*), foram determinadas pela técnica de reação em cadeia pela polimerase em tempo real (PCR-RT), utilizando o

sistema TaqMan (Applied Biosystems®, Branchburg, New Jersey, EUA). A reação PCR-RT foi processada no equipamento ABI 7500 fast (Applied Biosystems®, Branchburg, New Jersey, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Os resultados da discriminação alélica foram analisados utilizando um software automatizado (SDS 1.3.1. Applied Biosystems®, Foster City, California, EUA).

*Análise estatística* - O desvio da frequência alélica do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) foi testado para todos os SNPs a partir do teste qui-quadrado, tendo sido constatado que todos os grupos de genótipos obedeceram HWE ( $p > 0,05$ ). Foram realizadas regressões logísticas múltiplas para avaliação dos efeitos dos polimorfismos, com ajustes para idade, cor de pele, IMC pré-cirúrgico, gestação prévia e idade de início da obesidade, tomando-se como variáveis dependentes (DM2 e HAS). Quando o genótipo de menor frequência apresentava proporção menor que 10%, esse foi combinado ao genótipo heterozigoto. O nível de significância considerado foi de 5% em todas as comparações.

## **Resultados**

Após um ano de cirurgia, de 76 mulheres com DM2 o número foi reduzido para 10. Isso representou 86,8% de controle do DM2. Quanto à HAS apenas uma das participantes não obteve controle desse problema, resultando em 97% de sucesso após um ano.

O %PEP foi de 69,2%, sendo que 15 mulheres tiveram menos que 50% de %PEP, das quais 4 apresentavam DM2. A única que não obteve controle da HAS apresentou 58,7 de %PEP (dados não mostrados). Dado a elevada proporção de controle dessas comorbidades depois da cirurgia, a análise de regressão logística foi possível apenas com os dados pré - cirúrgicos. Dois polimorfismos influenciaram a prevalência de diabetes, o SNP *5-HT2C* (*rs3813929*) e o *UCP3* (*rs1800849*). No gene *5-HT2C*, a portadora do alelo T teve 5 vezes mais chances de apresentar diabetes que aquela com genótipo CC. Já a mulher portadora do genótipo AA do *UCP3* (*rs1800849*) teve três vezes mais chances de apresentar diabetes que a portadora do alelo G do

gene da UCP3 (tabela 2). Não houve diferença na prevalência dos polimorfismos que se associaram ao diabetes entre as mulheres diabéticas que tiveram ou não controle da doença (tabela 3).

**Tabela 2.** Valores de odds ratio (OR) e intervalo com 95% de confiança (IC95%) para prevalência de Diabetes e Hipertensão antes da cirurgia Bariátrica, segundo cada polimorfismo e varáveis de controle.

Gene SNP	Genótipo	n (%)	Diabetes Pré-Cirurgia		Hipertensão Pré-Cirurgia	
			OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>GHRL</i> <i>rs26802</i>	CC	35 (10)	1,00		1,00	
	CA+AA	316 (90)	1,045 (0,436-2,507)	0,921	1,244 (0,593-2,609)	0,563
<i>GHSR</i> <i>rs572169</i>	GG	211 (60)	1,00		1,00	
	GA+AA	140 (40)	0,722 (0,250-2,085)	0,547	1,441 (0,566-3,667)	0,443
<i>LEP</i> <i>rs7799039</i>	AA	53 (15)	1,00		1,00	
	AG+GG	298 (85)	0,652 (0,282-1,508)	0,318	0,712 (0,388-1,307)	0,274
<i>LEPR</i> <i>rs1137101</i>	GG	73 (21)	1,00		1,00	
	AG+AA	278 (79)	0,989 (0,514-1,902)	0,974	1,019 (0,596-1,742)	0,945
<i>5-HT2C</i> <i>rs3813929</i>	TT/CT	87 (25)	1,00		1,00	
	CC	264 (75)	0,251 (0,109-,0578)	0,001	1,164 (0,702-1,928)	0,556
<i>UCP2</i> <i>rs659366</i>	TT	49 (14)	1,00		1,00	
	CT+CC	302 (86)	1,330 (0,574-3,082)	0,505	1,056 (0,511-2,181)	0,884
<i>UCP2</i> <i>rs660339</i>	AA	49 (14)	1,00		1,00	
	AG+GG	302 (86)	0,568 (0,222-1,452)	0,238	1,167 (0,567-2,405)	0,675
<i>UCP3</i> <i>rs1800849</i>	AA	54 (15)	1,00		1,00	
	AG+GG	297 (85)	0,305 (0,113-0,821)	0,019	0,624 (0,341-1,144)	0,128
<i>SH2B1</i> <i>rs7498665</i>	GG	223 (64)	1,00		1,00	
	AG+AA	294 (84)	0,815 (0,385-1,726)	0,594	0,980 (0,544-1,765)	0,946
<i>TAS1R2</i> <i>rs35874116</i>	CC+CT	184 (52)	1,00		1,00	
	TT	167 (48)	1,706 (0,62601,850)	0,790	1,019 (0,658-1,579)	0,933
<i>TAS1R2</i> <i>rs9701796</i>	GG+CG	117 (33)	1,00		1,00	
	CC	234 (67)	0,761 (0,428-1,354)	0,353	1,252 (0,788-1,989)	0,341
<i>FTO</i> <i>rs9939609</i>	AA	71 (20)	1,00		1,00	
	AT+TT	280 (80)	0,963 (0,492-1,882)	0,911	0,595 (0,348-1,017)	0,058

n=351. Todas as análises foram ajustadas para idade, cor de pele, IMC pré-cirúrgico, gestação prévia e idade de início da obesidade.

**Tabela 3.** Prevalência dos polimorfismos para *5-HT2C rs3813929* e *UCP3 rs1800849* entre as voluntárias diabéticas que obtiveram ou não controle da doença com a cirurgia.

Resposta	CT+AA	CT+AG	CT+GG	CC+AA	CC+AG	CC+GG
Sim	1/65	8/58	4/62	7/59	22/44	24/42
Não	0/10	1/9	1/9	1/9	3/7	4/6
<i>p</i> *	0,868	1,000	0,985	1,000	1,000	0,999

\* Teste exato de Fisher

## Discussão

Os resultados deste estudo contribuem com evidências de que os SNPs *5-HT2C (rs3813929)* e *UCP3 (rs1800849)* tem relação com a prevalência de diabetes em mulheres obesas. Esse conhecimento pode vir a ser importante para identificar indivíduos de risco, visto que não é a obesidade o fator letal, mas as suas comorbidades. Por outro lado, é possível que um fator genético possa interferir nos resultados do tratamento da obesidade e esse conhecimento pode, em tese, definir medidas preventivas e terapêuticas, mas neste estudo não foi possível identificar interferências genéticas no resultado da cirurgia sobre o controle de comorbidades.

Diferente dos resultados de outros estudos<sup>1-8</sup>, neste não foi encontrado associação dos SNPs *GHRL (rs26802)*, *UCP2 (rs659366)*, *FTO (rs9939609)*, *LEP (rs7799039)*, *LEPR (rs1137101)*, com o diabetes. No entanto, este não foi o único que não encontrou associação, Ortega-Azorín et al.<sup>13</sup> e Pirie et al.<sup>14</sup>, em seus estudos também não encontraram essa associação. Essas controvérsias, longe de desestimular os estudos dos efeitos dos polimorfismos, instigam para o aprofundamento desses mesmos, os quais levem em conta, entre outros, as características das populações e um maior número de SNPs e suas interações.

A serotonina desempenha um importante papel no sistema nervoso, como a liberação de alguns hormônios, regulação do sono, temperatura corporal, apetite, humor entre outras. Baixos níveis de serotonina ou problemas na sinalização com o receptor têm sido relacionadas ao aumento do desejo de ingerir doces e carboidratos, o que explica a associação do *5-HT2C (rs3813929)* com a prevalência de diabetes. Como neste estudo, outros autores

encontraram que o alelo T aumenta as chances para o DM2. Kring et al.<sup>15</sup>, estudando homens, encontraram o alelo T do *5-HT2C* (*rs3813929*) associado à hiperglicemia (OR = 4,56, IC = 1,13-18,4). Mas isso não se reproduziu em outros estudos. Já no estudo de Iordanidou et al.<sup>16</sup>, contrariando outros estudos, a presença do alelo T aparece como fator protetor entre homens e mulheres gregos. Outro estudo publicado em 2000, com indivíduos chineses obesos e não obesos, apresenta resultados de associação do polimorfismo na região promotora do gene *5-HT2C* com obesidade e diabetes<sup>17</sup>.

Nos polimorfismos ligados aos genes das *UCPs*, tem se verificado um importante papel na homeostase de energia, estudos tem relacionado as *UCPs* com aumento crescente da obesidade e diabetes<sup>18</sup>. No presente estudo, as mulheres portadoras do genótipo AA do SNP *UCP3* (*rs1800849*) apresentaram três vezes mais chances de diabetes que a portadora do alelo G do gene da *UCP3*. Salopuro et al.<sup>5</sup> também evidenciou efeitos semelhantes em relação a *UCP3* em uma população de ambos os sexos. A *UCP3* parece atuar na sensibilidade à insulina, uma vez que a redução na sua expressão foi associada ao DM2<sup>5,19</sup>.

Após um ano da realização do procedimento cirúrgico de *DGYR*, os resultados deste estudo não evidenciaram efeito dos polimorfismos genéticos sobre o controle do DM2 e da HAS. Um ano da cirurgia é um tempo relativamente curto, uma avaliação de mais longo prazo poderá trazer outros resultados. Entre as mulheres diabéticas deste estudo, 13% não obteve controle da doença, sendo assim, plausível a hipótese de que existam fatores genéticos envolvidos nessa falta de resposta.

Embora a compreensão genética do diabetes tipo 2 tenha avançado rapidamente, muito permanece desconhecido. Assim, estudos devidamente controlados comparando intervenções cirúrgicas e não cirúrgicas para perda de peso e controle do diabetes com um número maior de participantes e com outros genes poderão elucidar melhor essa questão.

Os estudos de variações alélicas são relevantes para definição de riscos de uma população e melhora no tratamento médico e nutricional, que poderá ser beneficiado com a sua personalização a partir do perfil genético. Dentre os 12 SNPs avaliados dois mostraram relação com a prevalência de DM2 e nenhum mostrou relação com a HAS e com os resultados da cirurgia sobre o

controle das comorbidades. Esse resultado sugere que o DM2 tem mais chances de implicações genéticas na sua suscetibilidade aos efeitos de fatores do ambiente relacionados aos hábitos de vida, enquanto a HAS parece não estar condicionada à suscetibilidade genética, é mais prevalente que o DM2 entre obesos e não sofreu efeitos dos SNPs estudados. No entanto, pode haver um fator de proteção de ordem genética para os poucos indivíduos que não a desenvolvem quando expostos à obesidade. Isso precisa ser mais bem avaliado.

Assim, podemos concluir que este estudo, evidenciou o efeito dos polimorfismos *5-HT2C rs3813929* e *UCP3 rs1800849* sobre a prevalência de DM2 entre obesas candidatas a cirurgia bariátrica e não mostrou relação de nenhum dos polimorfismos estudados com a HAS e os resultados da cirurgia um ano após a cirurgia. Estes resultados levantam a necessidade de ampliação de estudos dessa natureza para que se construa um corpo de evidências que permita a aplicação prática desse conhecimento.

## Referências

1. Xi B, Takeuchi F, Meirhaeghe A, Kato N, Chambers JC, Morris AP, et al. Associations of genetic variants in/near body mass index-associated genes with type 2 diabetes: a systematic meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2014;81(5):702-10.
2. Gaukrodger N, Mayosi BM, Imrie H, Avery P, Baker M, Connell JM, Watkins H, Farrall M, Keavney B. A rare variant of the leptin gene has large effects on blood pressure and carotid intima-medial thickness: a study of 1428 individuals in 248 families. *J Med Genet.* 2005; 42:474–478.
3. Kilpeläinen TO, Lakka TA, Laaksonen DE, Mager U, Salopuro T, Kubaszek A, et al. Interaction of single nucleotide polymorphisms in *ADRB2*, *ADRB3*, *TNF*, *IL6*, *IGF1R*, *LIPC*, *LEPR*, and *GHRL* with physical activity on the risk of type 2 diabetes mellitus and changes in characteristics of the metabolic syndrome: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Metabolism*, 2008;.57(3): 428–436.
4. Garcia EA, King P, Sidhu K, Ohgusu H, Walley A, Lecoœur C, et al. The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 161(2): 307–315.
5. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Marjukka K, Tolppanen AM, Eriksson JG, et al. Variation in the *UCP2* and *UCP3* genes associates with abdominal

obesity and serum lipids: The Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Medical Genetics*. 2009; 10(9):1-13.

6. Srivastava N, Prakash J, Lakhan R, Agarwal CG, Pant DC, Mittal B. A common polymorphism in the promoter of UCP2 is associated with obesity and hyperinsulinemia in northern Indians. *Mol Cell Biochem*. 2010; 337(1–2):293–298.

7. Roszkowska-Gancarz M, Kurylowicz A, Polosak J, Mossakowska M, Franek E, Puzianowska-Kuźnick M. Functional polymorphisms of the leptin and leptin receptor genes are associated with longevity and with the risk of myocardial infarction and of type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia Polska*. 2014; 65(1): 11-16.

8. Salopuro T, Pulkkinen L, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes Prevention Study. *Int J Obes*. 2005; 29: 1245–1251.

9. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004; 292(14): 1724-1737.

10. Ferchak CV, Meneghini LF. Obesity, bariatric surgery and type 2 diabetes — a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:438-45.

11. de Luis DA<sup>1</sup>, Pacheco D, Aller R, González Sagrado M, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, Martín T, Pérez Castrillon JL. Influence of -55CT polymorphism of UCP3 gene on surgical results of biliopancreatic diversion. *Obes Surg*. 2010; 20(7):895-9

12. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bul Metrop Live Found*. 1983; 64(1): 3-9.

13. Ortega-Azorín C, Sorlí JV, Asensio AM, Coltell O, Martínez-González MA, Salas-Salvadó J, et al. Associations of the FTO rs9939609 and the MC4R rs17782313 polymorphisms with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low. *Cardiovasc Diabetol*. 2012; 6(11):137.

14. Pirie FJ, Motala AA, Pegoraro RJ, Paruk IM, Govender T, Rom L: Variants in PPAR $\gamma$ , KCNJ11, TCF7L2, FTO, and HHEX genes in South African subjects of Zulu descent with type 2 diabetes. *Afr J Diabetes Med* 2010:1468–6570.

15. Kring SII, Werge T, Holst C, Toubro S, Astrup A, Hansen T, Pedersen O, Sørensen TI. Polymorphisms of Serotonin Receptor 2A and 2C Genes and COMT in Relation to Obesity and Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2009; 4(8): e6696.

16. Iordanidou M, Tavridou A, Vasiliadis MV, Arvanitidis KI, Petridis J, Christakidis D, Vargemezis V, Bougioukas G, Manolopoulos VG. The -759C/T polymorphism of the 5-HT<sub>2C</sub> receptor is associated with type 2 diabetes in male and female Caucasians. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18(2):153–159.
17. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000; 43(3):373-376.
18. Jia JJ, Zhang X, Ge CR, Jois M. The polymorphisms of *UCP2* and *UCP3* genes associated with fat metabolism, obesity and diabetes. *Obes Rev*. 2009; 10:519-526.
19. Xiao H, Massaro D, Massaro GD, Clerch, LB. Expression of lung uncoupling protein-2 mRNA is modulated developmentally and by caloric intake. *Exp Biol Med*. 2004; 229(6): 479-85.

# ***CAPÍTULO 5***

---

**ARTIGO 4 – Artigo original****Polimorfismos genéticos não influenciaram o consumo de energia e macronutrientes após um ano da cirurgia bariátrica****Genetic polymorphisms do not influence energy and macronutrient intakes one year after bariatric surgery****Resumo**

Entre os determinantes da obesidade encontram-se alguns polimorfismos genéticos capazes de modular o consumo alimentar.

**Objetivo:** Avaliar o efeito do consumo de energia e macronutrientes sobre o peso corporal em associação aos diferentes polimorfismos após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.

**Metodologia:** Estudo prospectivo com 351 mulheres adultas (20 – 50 anos), submetidas à derivação gástrica em Y de Roux. Foram tomadas medidas antropométricas no pré-operatório e após um ano da cirurgia, assim como 3 registros alimentares. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) estudados foram: *GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*.

**Resultados:** as mulheres foram divididas em quartis de percentual da perda do excesso de peso (%PEP), verificou-se que mulheres do primeiro e segundo quartil apresentaram maiores IMC. Inversamente a perda de peso, foi superior naquelas do 4º quartil de %PEP que naquelas do primeiro quartil com maior IMC. O consumo de energia, antes e após um ano da cirurgia não diferiu entre os quartis de %PEP, assim como não diferiram os consumos de macronutrientes e as diferenças entre consumo pré e pós-cirúrgico de energia e macronutrientes. Nenhum dos polimorfismos avaliados mostraram associação com o consumo de energia e macronutrientes informado após um ano de cirurgia.

**Conclusão:** o polimorfismo genético não influenciou o consumo alimentar em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux após um ano do procedimento cirúrgico.

**Palavras-chave:** obesidade, polimorfismos de nucleotídeo único, consumo de alimentos, cirurgia bariátrica, derivação gástrica em Y de Roux.

**Abstract**

Obesity is a serious public health problem resulting from the interaction of genetic, environmental, and metabolic factors. Extreme cases have been controlled with bariatric surgery. Food intake after surgery varies and little is known about the influence of genetics.

**Objective:** To assess whether any of the study twelve polymorphisms affect energy and macronutrient intakes or body weight one year after Roux-en-Y gastric bypass.

**Methods:** This is a prospective study of 351 adult women submitted to roux-en-Y gastric bypass. Anthropometric measurements and three food records were collected before and one year after surgery. The study single-nucleotide polymorphisms were: *GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR*

*rs1137101; 5-HT2C rs3813929; UCP2 rs659366; UCP2 rs660339; UCP3 rs1800849; SH2B1 rs7498665; TAS rs35874116; TAS rs9701796; and FTO rs9939609.*

**Results:** The women were divided into percentage of excess weight loss (%EWL) quartiles. Women in the first and second quartiles had higher BMI. Women in the fourth quartile lost more weight than those in the first quartile with higher BMI. All %EWL quartiles had similar energy and macronutrient intakes before and one year after surgery. Additionally, energy and macronutrient intakes before and after surgery were similar in all quartiles. None of the study polymorphisms were associated with the reported energy intake one year after surgery.

**Conclusion:** The study genetic polymorphisms did not influence the food intake of women one year after Roux-en-Y gastric bypass.

**Keywords:** obesity, single-nucleotide polymorphisms, food intake, bariatric surgery, Roux-en-Y gastric bypass.

## Introdução

Entre os determinantes da obesidade encontram-se alguns polimorfismos genéticos capazes de modular o consumo alimentar<sup>1</sup>. A cirurgia bariátrica, que é a forma mais eficaz de controle do peso para indivíduos obesos mórbidos<sup>2</sup>, porém com respostas variadas, tem como seu principal mecanismo de ação a restrição no consumo alimentar. A derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) proporciona modificações anatômicas no trato gastrointestinal que conduzem a diversas alterações hormonais (redução Grelina, insulina, IGF-1, leptina e GIP; aumento do PYY, glucagon e GLP-1)<sup>3-6</sup> e de padrões dietéticos que devem ser adaptados a novas condições fisiológicas<sup>7</sup>. No entanto, o efeito de polimorfismos de genes com potencial de modulação do consumo alimentar após a cirurgia tem sido pouco estudado<sup>8</sup>.

Na tentativa de ampliar o conhecimento sobre a gênese da obesidade e suas comorbidades, as pesquisas voltadas para a interação gene-ambiente, incluindo a dieta, vem se tornando de grande interesse<sup>9</sup>. Diversos genes têm sido associados a fenótipos de risco à obesidade, ao comportamento e consumo alimentar<sup>1</sup>. Dentre eles, a leptina (*LEP*) e seu receptor (*LEPR*) se relacionam com aumento do consumo alimentar e a presença de síndrome metabólica<sup>1,10,11</sup>. O gene da grelina (*GHRL*), do receptor da grelina (*GHSR*) e do receptor da serotonina (*5-HT2C*) também parecem ter relevância na gênese da obesidade, apresentando associação com a regulação da ingestão alimentar e do peso corporal, controle da homeostase energética e do metabolismo lipídico<sup>12-17</sup>. Os genes das proteínas desacopladoras de prótons 2

e 3 (*UCP2* e *UCP3*) estão fortemente relacionados com a obesidade e a mudança do peso corporal por atuar diretamente no metabolismo energético<sup>8</sup>. Já o receptor para os sabores, envolvem proteínas da família *TAS1R* -“taste receptor 1” está associado tanto ao caráter hedônico e ao comportamento alimentar, quanto à resposta neuroendócrina no controle do balanço energético e metabolismo de nutrientes<sup>17</sup>. Outro gene relacionado à obesidade é o *SH2B1*, que está diretamente envolvido na regulação do balanço energético, do peso corporal e da ingestão alimentar<sup>18-20</sup>. Até o momento, o gene *FTO* (fat-mass and obesity associated gene) tem apresentado nas pesquisas, uma maior associação com o consumo alimentar em pacientes com excesso de peso<sup>1,21,22</sup>. Suas variantes parecem estar fortemente associadas à obesidade<sup>23</sup>, influenciando especialmente a manutenção da homeostase energética e a regulação da lipólise da gordura corporal<sup>24,25</sup>.

Apesar do grande número de genes relacionados à obesidade, metabolismo energético, padrão e consumo de energia e macronutrientes; o tema de como o polimorfismo genético pode influenciar o consumo alimentar após DRYG ainda precisa ser mais explorado. Avanços nas pesquisas com este tema contribuirão para o estabelecimento de orientações individualizadas e poderão propiciar benefícios para o tratamento da obesidade no que diz respeito à perda e manutenção do peso. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do consumo de energia e macronutrientes sobre o peso corporal em associação aos diferentes polimorfismos após 12 meses da derivação gástrica em Y de Roux.

## **Casuística e Métodos**

### **Casuística**

Estudo prospectivo com mulheres adultas (20 – 50 anos), que foram submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (*DGYR*) por laparotomia no interior do Estado de São Paulo. O critério adotado para indicação da cirurgia foi que as mulheres apresentassem índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 40 kg/m<sup>2</sup> ou IMC entre 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> na presença de comorbidades. As

cirurgias foram realizadas entre junho de 2010 a maio de 2013. As mulheres foram avaliadas no pré-operatório e 12 meses após a cirurgia bariátrica.

Foram tomados como critério de inclusão a ausência de: etilismo (> 40 g/dia de álcool), síndromes genéticas associadas com a obesidade; síndrome de Cushing; hipotireoidismo; insuficiência renal ou hepática; neoplasias; infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV); uso de corticosteróides e mulheres no climatério em uso de reposição estrogênica. As mulheres que satisfizeram os critérios de inclusão e concordaram em participar do mesmo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido foram incluídas na pesquisa. Foram excluídas do estudo as mulheres que não preencheram o registro de consumo alimentar de 3 dias no retorno de um ano após a cirurgia, concluíram o estudo 95 mulheres.

Este estudo faz parte de um projeto maior denominado "Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticas e metabólicos e recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu/SP-Brasil sob o protocolo: 3303/2009.

## Antropometria

Foram coletados dados de peso e estatura e a partir dessas medidas foi realizado o cálculo do IMC. Os procedimentos para aferição dessas medidas seguiram os propostos por Gibson<sup>26</sup>.

A evolução do peso corporal foi monitorada antes e após 12 meses do procedimento cirúrgico. Para avaliação da evolução antropométrica foram considerados:

Excesso de peso (EP, em kg): diferença do peso pré-cirurgia em relação ao peso ideal, referendado pela *Metropolitan Life Foundation*<sup>26</sup>.

Peso perdido (PP, em kg): diferença do peso pré-cirurgia em relação ao atual.

*Perda do excesso de peso (PEP)*: diferença do peso perdido em relação ao excesso de peso.

*Percentual de perda do excesso de peso (%PEP)*: tomado como referência para avaliação do sucesso da cirurgia o %PEP foi estimado de acordo com a seguinte fórmula:

$$\%PEP = 100 \times \text{Peso perdido (kg)} / \text{Excesso de peso (kg)}$$

#### Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado a partir do registro de 24 horas (*R24*) de 3 dias não consecutivos, incluindo um dia do final de semana, tomados no pré-operatório e após um ano da cirurgia. Nos registros foram detalhados, horário de consumo, tipos e quantidade das preparações consumidas. As mulheres foram previamente treinadas em relação às porções e a fazerem os registros que eram trazidos para o local de estudo, quando a nutricionista conferia o registro completando as informações junto com a paciente, caso necessário. A estimativa da ingestão de energia e nutrientes foi feita a partir da tabulação dos alimentos ingeridos em planilha desenvolvida especificamente para esse fim. Foi utilizada a tabela brasileira de composição de alimentos<sup>28</sup>, complementada pela tabela americana<sup>29</sup>. Os valores obtidos em nutrientes foram avaliados tomando como referência a *National Academy of Sciences - Dietary Reference Intakes – DRIs* do Institute of Medicine-USA<sup>30</sup>. A adequação alimentar foi avaliada com o auxílio do programa C-Side®, version 1.01, tomando-se a EAR (*estimated average intake*) como ponto de corte (ou AI - *adequated intake*) quando não se dispõe de EAR). Para estimativa da necessidade de energia foi avaliado o fator e o nível de atividade física<sup>30</sup>.

#### Extração de DNA e avaliação dos polimorfismo de nucleotídeo único (*SNP*)

A extração do DNA genômico foi realizada a partir de amostras de sangue de periférico (~5 mL) obtidas em tubos a vácuo contendo anticoagulante (EDTA), utilizando *kit* comercial (Blood Genomic, Prep. Min spn, GE HealthCare). As análises para a identificação do polimorfismo de nucleotídeo único (*SNP*) foram realizadas utilizando-se o ensaio de genotipagem Taqman (Applied Biosystems®) de acordo com as instruções do fabricante. Para a análise dos polimorfismos foram utilizados o TaqMan® Assay (Applied Biosystems®),

Branchburg, New Jersey, EUA). Uma seleção aleatória de 10% das amostras analisadas foi novamente genotipada para avaliar a reprodutibilidade da genotipagem. Foram analisados os seguintes polimorfismos: *GHRL rs26802*; *GHSR rs572169*; *LEP rs7799039*; *LEPR rs1137101*; *5-HT2C rs3813929*; *UCP2 rs659366*; *UCP2 rs660339*; *UCP3 rs1800849*; *SH2B1 rs7498665*; *TAS1R2 rs35874116*; *TAS1R2 rs9701796*; *FTO rs9939609*.

### Análise estatística

Para avaliação dos resultados as variáveis de caracterização da população e consumo de energia e macronutrientes foram expressas pela mediana, mínimo e máximo ou pelas proporções, com as mulheres divididas em quartis de %PEP. Foram realizadas comparações das medianas pelo teste de kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn e das proporções pelo teste qui-quadrado. O efeito das variáveis genéticas sobre o consumo de energia e macronutrientes foi avaliado por regressão logística simples, seguida de regressão logística múltipla com aquelas que apresentassem  $p < 20\%$ . Para a análise de regressão o %PEP foi transformado em dado binário a partir da mediana. Para a transformação em dados binários foram considerados os genótipos de menor prevalência em relação a somatória do de maior prevalência com o heterozigoto e quando este apresentava valores menores que 10% era somado ao genótipo heterozigoto. O nível de significância considerado foi de 5% em todas as comparações.

### Resultados

A distribuição dos genótipos e alelos entre as participantes do estudo referentes aos 12 polimorfismos estudados encontra-se disposta na tabela 1. A distribuição genotípica de todos dos polimorfismos foi testada e não houve desvio significativo do equilíbrio de Hardy – Weinberg.

**Tabela 1.** Frequência dos genótipos e alelos entre as mulheres candidatas à cirurgia Bariátrica

Nome da Proteína	Gene	SNP	Localização cromossômica	Alelo < (1)/ > (2) frequência	1/1	1/2	2/2
					n/%	n/%	n/%
Grelina	<i>GHRL</i>	rs26802	3p25.3	C/A	7/7,4	51/53,7	37/38,9
Receptor da grelina	<i>GHSR</i>	rs572169	3q26.31	A/G	9/9,5	32/33,7	54/56,8
Leptina	<i>LEP</i>	rs7799039	7q31.3	A/G	14/14,8	46/48,4	35/36,8
Receptor da leptina	<i>LEPR</i>	rs1137101	1p31.3	G/A	23/24,2	38/40,0	34/35,8
Receptor da serotonina	<i>5-HT2C</i>	rs3813929	Xq23	T/C	1/1,0	28/29,5	66/69,5
Proteína desacopladora 2	<i>UCP2</i>	rs659366	11q13.4	T/C	11/11,5	56/59,0	28/29,5
Proteína desacopladora 2	<i>UCP2</i>	rs660339	11q13.4	A/G	87/40,2	99/45,8	30/13,9
Proteína desacopladora 3	<i>UCP3</i>	rs1800849	11q13.4	A/G	17/17,9	44/46,3	34/35,8
Proteína 1 do adaptador de SH2B	<i>SH2B1</i>	rs7498665	16p11.2	G/A	14/14,8	48/50,5	33/34,7
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i>	rs35874116	1p36.13	C/T	4/4,2	48/50,5	43/45,3
Receptor Gustativo tipo 1, membro 2	<i>TAS1R2</i>	rs9701796	1p36.13	G/C	6/6,3	29/30,5	60/63,2
Fat Mass and Obesity Associated	<i>FTO</i>	rs9939609	16q12.2	A/T	19/20	47/49,5	29/30,5

SNP: Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

n= 95.

Primeiramente, foi realizada a análise por regressão logística simples sobre o consumo de energia e macronutrientes tomando como variável dependente o %PEP com as mulheres estratificadas pela mediana. Dado os resultados negativos apresentados por esta análise as avaliações realizadas posteriormente foram estruturadas com a população dividida em quartis de %PEP. Foi verificado que mulheres do primeiro e segundo quartil de %PEP apresentaram maiores IMC pré-cirúrgico que aquelas do terceiro e quarto quartil. Inversamente a perda de peso, em kg, foi superior naquelas do 4º quartil de %PEP que naquelas do primeiro quartil com maior IMC (Tabela 2). No IMC pós-cirúrgico houve diferenciação do terceiro para o 4º quartil teve maior redução dos valores. Não foram encontradas diferenças quanto a idade,

a idade de início da obesidade, aos antecedentes de obesidade, a cor da pele e as gestações prévias em relação aos quartis de %PEP (Tabela 2).

**Tabela 2.** Características gerais das participantes do estudo distribuídas conforme os quartis (Q) de percentual de perda do excesso de peso (%PEP) um ano após a cirurgia bariátrica.

Variável	Todos	1º Q	2º Q	3º Q	4º Q	p
	Mediana mín – máx	Mediana mín – máx	Mediana mín – máx	Mediana mín – máx	Mediana mín – máx	
Idade (anos)	34 21-45	33 21-44	34 23-45	38 23-45	32,5 24-45	0,194
Início obesidade (anos)	19 01-40	14 01-31	19 01-40	20 01-38	21,5 01-35	0,089
IMC pré-cirurgia (kg/m <sup>2</sup> )	46,8 36,4-73,0	50,8 <sup>a</sup> 37,8-73,0	47,4b <sup>a</sup> 41,5-61,2	43,5 <sup>b</sup> 36,4-55,4	41,9d <sup>b</sup> 38,6-51,7	<0,001
Perda de peso (kg)	43,2 25,8-80,2	41,6 <sup>a</sup> 31,5-49,2	46,5 <sup>ab</sup> 25,8-75,4	43,1 <sup>ab</sup> 28,4-62,2	44,9 <sup>b</sup> 33,5-80,2	0,042
IMC pós-cirurgia (kg/m <sup>2</sup> )	29,4 55,4-35,1	35,1 <sup>a</sup> 27,6-55,4	30,9 <sup>ab</sup> 27,8-35,5	27,5 <sup>b</sup> 25,0-32,2	24,5 <sup>c</sup> 20,3-28,4	<0,001
%PEP após 1 ano da cirurgia	70,9 36,8-110,0	54,6 <sup>a</sup> 36,8-60,9	66,2 <sup>b</sup> 61,2-69,8	75,1 <sup>c</sup> 70,9-85,3	90,4 <sup>d</sup> 85,5-110	<0,001
Antecedente familiar de obesidade (n):						
Sim	78	19	21	17	21	$\chi^2=3,030$
Não	17	4	3	7	3	$p=0,553$
Cor da pele (n):						
Negra	13	5	3	2	3	$\chi^2=5,230$
Branca	65	16	16	15	18	$p=0,733$
Parda	17	2	5	7	3	
Gestações prévias (n):						
Sim	76	19	20	19	18	$\chi^2=0,650$
Não	19	4	4	5	6	$p=0,957$

n= 95. As letras indicadas na mesma linha indicam a diferença entre os quartis pela análise de variância Kruskal-Wallis.

O consumo de energia, tanto no pré-cirúrgico quanto no pós-cirúrgico não diferiu entre os quartis de %PEP, assim como não diferiram os consumos de macronutrientes e as diferenças entre consumo pré e pós-cirúrgico de energia e macronutrientes (Tabela 3). A mediana do consumo informado de

energia no pré-cirúrgico girou em torno de 2000 kcal e no pós- cirúrgico em torno de 1200 kcal. A distribuição percentual da energia em termos de macronutrientes não diferiu entre pré e pós-cirúrgico.

**Tabela 3.** Variáveis de consumo alimentar em relação aos quartis (Q) do percentual da perda do excesso de peso após um ano da cirurgia bariátrica.

	1° Q	2° Q	3° Q	4° Q	p
	Mediana	Mediana	Mediana	Mediana	
	(mín – máx)	(mín – máx)	(mín – máx)	(mín – máx)	
Energia Pré-cirurgia (Kcal)	1674	1983	2035	1761	0,194
	(1126-2766)	(958-3555)	(1305-3350)	(1215-4109)	
Energia Pós-cirurgia (kcal)	1201	1080	1197	1197	0,295
	(674-1813)	(430-2030)	(674-1854)	(784-1938)	
Diferença energia (kcal)	614	1004	727	722	0,151
	(8-2056)	(36-2454)	(-152-2175)	(-240-3223)	
Proteína Pré-cirurgia (g)	90	113	95	89	0,365
	(56-142)	(54-158)	(55-176)	(46-170)	
Proteína Pré-cirurgia (%)	21	21	20	21	0,573
	(15-26)	(14-30)	(14-26)	(14-29)	
Proteína Pós-cirurgia (g)	49	50	50,5	50	0,751
	(33-82)	(23-79)	(34-92)	(36-77)	
Proteína Pós-cirurgia (%)	18	18,5	18	17	0,256
	(11-28)	(14-29)	(11-24)	(11-25)	
Diferença Proteína (g)	34	52,5	48	39	0,576
	(9-97)	(-3-116)	(-15-131)	(-2-134)	
Gordura Pré-cirurgia (g)	65,5	84	80,5	70	0,180
	(39-114)	(39-141)	(46-126)	(48-145)	
Gordura Pré-cirurgia (%)	35	34	35	33	0,844
	(28-40)	(28-40)	(29-43)	(28-43)	
Gordura Pós-cirurgia (g)	34	32,5	43,5	40	0,344
	(15-82)	(13-112)	(20-65)	(17-84)	
Gordura Pós-cirurgia (%)	30	29	29,5	30	0,882
	(16-45)	(14-51)	(21-45)	(13-44)	
Diferença Gordura (g)	28	41	38	29	0,362
	(-6-91)	(-3-97)	(-19-94)	(-15-128)	
Carboidrato Pré-cirurgia (g)	172	233	213	214	0,212
	(124-361)	(99-436)	(158-408)	(113-506)	
Carboidrato Pré-cirurgia (%)	45	45	46	48	0,159
	(35-55)	(35-61)	(34-58)	(27-60)	
Carboidrato Pós-cirurgia (g)	141	138	149	150	0,159
	(79-217)	(44-209)	(91-254)	(97-266)	
Carboidrato Pós-cirurgia (%)	51	52	52	54	0,871
	(41-64)	(34-64)	(30-60)	(38-73)	
Diferença Carboidrato (g)	44	114	72	49	0,156
	(-25-176)	(-62-285)	(-30-271)	(-54-359)	

PEP: Perda do excesso de peso; Pré-cirurgia: Durante o preparo com equipe multidisciplinar para cirurgia de Derivação Gástrica em Y de Roux (DGYR); Pós-cirurgia: Após 1 ano do procedimento cirúrgico (DGYR). n= 95.p: ANOVA

Na regressão simples nenhum dos polimorfismos avaliados mostraram associação com o consumo de energia informado após um ano de cirurgia (Tabela 4). Na regressão múltipla dos polimorfismos *TAS1R2 rs9701796* (OR (IC 95%) 1,88 (0,80-4,43);  $p=0,151$ ) e *LEP rs7799039* (OR (IC 95%) 0,33 (0,09-1,17);  $p=0,086$ ) também não foram encontrados efeitos conjuntos destes genes.

**Tabela 4.** Polimorfismos genéticos das participantes como variáveis exploratórias para menor ingestão de energia após um ano da derivação gástrica em Y de Roux.

Gene SNP	Genótipo	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<i>GHRL rs26802</i>	CC+CA	1,00	0,265
	AA	0,382 (0,07-2,076)	
<i>GHSR rs572169</i>	GA+AA	1,00	0,595
	GG	1,247 (0,553-2,813)	
<i>LEP rs7799039</i>	AA	1,00	0,100
	AG+GG	0,353 (0,102-1,220)	
<i>LEPR rs1137101</i>	GG	1,00	0,257
	AG+AA	0,575 (0,221-1,497)	
<i>5HT2C rs3813929</i>	TT+CT	1,00	0,549
	CC	0,765 (0,318-1,838)	
<i>UCP2 rs659366</i>	TT	1,00	0,777
	CT+CC	0,833 (0,236-2,942)	
<i>UCP2 rs660339</i>	AA	1,00	0,972
	AG+GG	1,024 (0,276-3,796)	
<i>UCP3 rs1800849</i>	AA	1,00	0,397
	AG+GG	1,583 (0,547-4,584)	
<i>SH2B1 rs7498665</i>	GG	1,00	0,966
	AG+AA	1,025 (0,330-3,188)	
<i>TAS1R2 rs35874116</i>	CC+CT	1,00	0,595
	TT	1,247 (0,553-2,813)	
<i>TAS1R2 rs9701796</i>	GG+CG	1,00	0,179
	CC	1,777 (0,768-4110)	
<i>FTO rs9939609</i>	AA	1,00	0,837
	AT+TT	0,900 (0,329-2463)	

Regressão logística simples, tomando como variável dependente o valor energético total após um ano do procedimento cirúrgico com as mulheres divididas em dois grupos pela mediana.

n= 95

## Discussão

A maior contribuição que o presente estudo pode proporcionar é pioneirismo na avaliação da associação entre consumo alimentar e polimorfismo genético sobre o %PEP em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux após um ano do procedimento cirúrgico. Apesar dos resultados não mostrarem esta associação, a especulação sobre os efeitos potenciais dos polimorfismos genéticos sobre os resultados da cirurgia, aponta que este é um tema que precisa ser mais bem explorado.

O resultado da cirurgia bariátrica não é igual para todos os pacientes. A resposta individual à cirurgia, tal como na obesidade depende de uma complexa rede de fatores que englobam a genética, o ambiente, o apetite e o consumo de alimentos<sup>31</sup>. Após um ano do procedimento cirúrgico, as pacientes deste estudo apresentaram mediana de 70,9% de %PEP, considerada efetiva para o período avaliado<sup>32</sup>. No entanto, isso se deu com uma variação de 37 a 110% de %PEP. Considerando que a cirurgia impõe barreira mecânica ao consumo de alimentos, variações hormonais e metabólicas geneticamente determinadas, as quais poderiam ter levado o paciente bariátrico burlar essa barreira constituíram-se numa hipótese plausível, sobre a qual foi conduzida a presente análise.

Neste estudo, a não associação do consumo alimentar, tanto com as variáveis de peso corporal, quanto com as variáveis genéticas um ano após a cirurgia bariátrica pode, ao menos em parte, ser explicada pelo curto período transcorrido da cirurgia. A semelhança entre os grupos estratificados por %PEP da mediana de consumo energético pode estar relacionada ao seguimento pós-cirúrgico, que é mais frequente neste período, resultando em maior vínculo com a equipe multidisciplinar<sup>33,34</sup>.

As limitações físicas e alterações hormonais ocorridas em detrimento do procedimento cirúrgico são os principais fatores que contribuíram para a efetiva perda de peso observada<sup>3-7</sup>. No entanto, não se sabe ao certo o quanto a variação no %PEP pode ser explicada por variações anatômicas e hormonais. No caso deste estudo, um ano após a cirurgia, o peso pré-operatório foi associado inversamente ao %PEP. Outro estudo mostrou que tanto o IMC pré-cirúrgico quanto o peso prévio a cirurgia são fatores determinantes do resultado

sobre a perda de peso posterior ao procedimento<sup>35</sup>. No entanto, a variável consumo alimentar, na qual se localiza o desbalanço energético próprio da obesidade, demanda estudos aprofundados, não se descartando também aqueles relativos à subnotificação do consumo, que pode ter influenciado os atuais resultados, os quais não podem ser tomados como conclusivos.

Os avanços da ciência da Nutrição, incluindo a nutrigenética, têm introduzido metodologias mais sensíveis para obtenção e processamento de informações relativas aos efeitos do consumo alimentar sobre a saúde. No entanto, se por um lado esses avanços auxiliam a obtenção de muitas respostas, por outro, expõem as limitações próprias desse tipo de pesquisa no que tange à avaliação do consumo de alimentos, pois falta ainda uma ferramenta potente o suficiente para sua estimativa mais aproximada, o que estimula o permanente aperfeiçoamento das investigações. Soma-se a isso, o curto período de observação e o número relativamente baixo da amostra para estudos de polimorfismos associado ao fato que a relação entre consumo alimentar de indivíduos obesos e polimorfismos genéticos vem sendo mostrada em vários estudos.

Dentre todos os genes estudados, o FTO tem apresentado maior associação com o consumo. O SNP (rs9939609) do FTO, em outros estudos, influenciou o consumo energético de pacientes obesos<sup>1,21,22,36,37</sup>. No presente estudo, o polimorfismo rs7799039 do gene da leptina não chegou a apresentar associação estatisticamente significativa com o consumo alimentar de mulheres submetidas a DGYR após um ano do procedimento cirúrgico; em outras publicações, esse mesmo polimorfismo foi associado a uma melhor resposta à dieta hipocalórica, com maior redução do peso, IMC e circunferência abdominal de pessoas com excesso de peso<sup>38</sup> e influenciou o apetite de homens com sobrepeso<sup>1</sup>.

A influência da genética sobre a perda de peso após a cirurgia, independente do consumo alimentar, não foi objeto da presente análise, mas vale ressaltar que existem indícios de que ela existe<sup>39,40</sup>.

Diante do curto período em que se refere esta análise de dados e dos achados com obesos em geral, postula-se como hipótese para futuros estudos que a influência de fatores genéticos sobre o consumo de alimentos poderá ser encontrada em maior prazo após a cirurgia, quando atingida uma fase de

estabilização da perda do excesso de peso e o padrão alimentar apresentar maior aproximação com aquele de antes da cirurgia e; quando, possivelmente, a regulação hormonal da fome e saciedade passará a ser mais exigida, quando também surgem os casos de recuperação do peso.

Em conclusão, os polimorfismos genéticos não influenciaram o consumo alimentar em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux após um ano do procedimento cirúrgico. Contudo, não se descarta a necessidade de estudos futuros, especialmente no período pós-operatório tardio.

## Referências

1. Dougkas K, Yaqoob P, Givens DI, et al. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *British Journal of Nutrition*. 2013; 110(6): 1151-1156.
2. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA*. 2014; 3;312(9):934-942.
3. Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, Geloneze SR, Repetto EM, Pareja JC. Ghrelin, a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2003;13(1):17-22.
4. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Ann Surg*. 2004;240(2):236-242.
5. Neff KJ, O'Shea D, le Roux CW. Glucagon like peptide-1 (glp-1) dynamics following bariatric surgery: A signpost to a new frontier. *Current Diabetes Reviews*. 2013;9(2):93-101.
6. Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Kielgast U, et al. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012;22(7):1084-1096.
7. Rubio MA, Moreno C. Nutritional implications of bariatric surgery on the gastrointestinal tract. *Nutr Hosp*. 2007; 22 Suppl 2:124-134.
8. Hatoum IJ, Stylopoulos N, Vanhoose AM, Boyd KL, Yin DP, Ellacott KL, et al. Melanocortin-4 Receptor Signaling Is Required for Weight Loss after Gastric Bypass Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1023–1031.
9. Gibney MJ, Walsh M, Brennan L, Roche HM, German B, van Ommen B. Metabolomics in human nutrition: opportunities and challenges. *Am J Clin Nutr*. 2005; 82(3):497-503.

10. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J. et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16(7): 726–733.
11. Cieslak J, Bartz M, Stachowiak M et al. Effect of three common SNPs in 5'-flanking region of LEP and ADIPOQ genes on their expression in Polish obese children and adolescents. *Mol. Biol. Rep.* 2012; 39(4): 3951–3955.
12. Garcia EA, Heude B, Petry CJ. et al. Ghrelin receptor gene polymorphisms and body size in children and adults. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2008; 93(10): 4158-4161.
13. Garcia EA, King P, Sidhu K, et al., The role of ghrelin and ghrelin-receptor gene variants and promoter activity in type 2 diabetes. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 161(2): 307-315.
14. Halford JC, Harrold JA, Boyland EJ, Lawton CL, Blundell JE. Serotonergic drugs: effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. *Drugs.* 2007;67(1):27-55.
15. Sargent PA, Sharpley AL, Williams C, Goodall EM, Cowen PJ. 5-HT<sub>2C</sub> receptor activation decreases appetite and body weight in obese subjects. *Psychopharmacology.* 1997; 133(3):309-312.
16. Liu B. Genetic studies on the ghrelin, growth hormone secretagogue receptor (GHSR) and ghrelin O-acyl transferase (GOAT) genes. *Peptides.* 2011; 32(11): 2191-2207.
17. Bachmanov A, Beauchamp GK. Taste receptor genes. *Ann. Rev. Nutr.* 2007; 27: 389-414.
18. Robiou-du-Pont S, Yengo L, Vaillant E, Lobbens S, Durand E, Horber F, et al. Common variants near BDNF and SH2B1 show nominal evidence of association with snacking behavior in European populations. *J Mol Med.* 2013; 91(9):1109-1115.
19. Doche ME, Bochukova EG, Su HW, Pearce LR, Keogh JM, Henning E, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 4732-4736.
20. Morris DL, Cho KW, Zhou Y, Rui L. SH2B1 enhances insulin sensitivity by both stimulating the insulin receptor and inhibiting tyrosine dephosphorylation of insulin receptor substrate proteins. *Diabetes.* 2009; 58(9):2039-2047.
21. Scheid JL, Carr KA, Lin H, Fletcher KD, Sucheston L, Singh PK, et al. FTO polymorphisms moderate the association of food reinforcement with energy intake. *Physiol Behav.* 2014; 10;132:51-6.

22. Qi Q, Kilpeläinen TO, Downer MK, Tanaka T, Smith CE, Sluijs I, et al. *FTO* genetic variants, dietary intake and body mass index: insights from 177,330 individuals. *Hum Mol Genet.* 2014; 20;23(25):6961-6972.
23. Fredriksson R, Häggglund M, Olszewski P *et al.* The obesity gene, *FTO*, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology.* 2008;149:2062–2071
24. Herbert, A., Gerry, N. P., McQueen, M. B., Heid, I. M., Pfeufer, A., Illig, T. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006;312, 279–283.
25. Qi L, Cho YA. Gene-environment interaction and obesity. *Nutr Rev.* 2008; 66(12):684-694.
26. Gibson RS. *Nutritional assessment: a laboratory manual.* New York: Oxford University Press, 1993.
27. Metropolitan height and weight tables. *Stat Bul Metrop Live Found.* 1983; 64(1): 3-9.
28. Lajolo FM, Menezes EW. Tabela brasileira de composição de alimentos. Projeto integrado de composição de alimentos. 1998; São Paulo: Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental FCF/USP.
29. United States Department Of Agriculture. *Nutritive Value of Foods.* Disponível em: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/>
30. Institute of Medicine - IOM. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary assessment.* Washington,D.C.: National Academy Press, 2000.
31. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443:289-295.
32. Novais PFS, Rasera-Jr I, Leite CVS, Oliveira MRM. Evolução e classificação do peso corporal em relação aos resultados da cirurgia bariátrica - derivação gástrica em Y de Roux. *Arq. Bras. Endocr. Met.* 2010; 54(3): 303 – 310.
33. Waitman JA, Arone LJ. Obesity Surgery: Pros and cons. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25(10): 925-928.
34. Malinowski SS. Nutritional and metabolic complications of bariatric surgery. *Am J M Sci.* 2006; 331(4): 219-225.

35. Rasesara Jr I. Efeitos da utilização do anel de silastic em cirurgias de derivação gástrica em “Y de Roux” para tratamento das obesidades graus II e III: análise comparativa./ Irineu Rasesara Junior – Botucatu: [s.n.], 2014. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.
36. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr.* 2004;134 (8 Suppl): 2090-2105.
37. Lappalainen TJ, Tolppanen AM, Kolehmainen M, Schwab U, Lindström J, Tuomilehto J, Pulkkinen L, Eriksson JG, Laakso M, Gylling H, Uusitupa M; The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity.* 2009;17(4):832-836.
38. de Luis RD, de la Fuente RA, Sagrado MG, Izaola O, Vicente RC. Leptin receptor Lys656Asn polymorphism is associated with decreased leptin response and weight loss secondary to a lifestyle modification in obese patients. *Arch Med Res.* 2006; 37(7):854-859.
39. Sarzynski MA, Jacobson P, Rankinen T, Carlsson B, Sjöström L, Bouchard C, Carlsson LMS. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases. *International Journal of Obesity.* 2011; 35(5): 676–683.
40. Matzko ME, Argyropoulos G, Wood GC, Chu X, McCarter RJM, Still CD, Gerhard GS. Association of Ghrelin Receptor Promoter Polymorphisms with Weight Loss Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2012; 22(5):783–790.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, após um ano de cirurgia foi possível observar a variação na resposta ao tratamento cirúrgico sob os efeitos de algumas variáveis genéticas e biológicas em relativamente curto prazo:

- Foi encontrada evidência para o genótipo AA do polimorfismo do gene *FTO* (*rs9939609*) e a maior perda de peso após a cirurgia bariátrica, enquanto outros 11 polimorfismos de 9 genes estudados não mostraram nenhuma associação com a perda de peso após o procedimento cirúrgico.
- O genótipo TT do polimorfismo *rs3813929* do gene *5-HT2C* atua como preditor para maior perda de peso pós-cirurgia bariátrica.
- Evidenciou-se o efeito do alelo T e o genótipo AA dos polimorfismos dos genes *5-HT2C* (*rs3813929*) e *UCP3* (*rs1800849*) respectivamente, sobre a prevalência de DM2 entre obesas candidatas a cirurgia bariátrica e não foram encontradas relação de nenhum dos polimorfismos estudados com a HAS e os resultados da cirurgia um ano após a cirurgia.
- Os doze polimorfismos genéticos estudados não influenciaram o consumo alimentar (energia e macronutrientes) em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux após um ano do procedimento cirúrgico.

A ampliação do número de variáveis genéticas em outros grupos de indivíduos dessa população também merece ser considerado, visto que há diferenças nos resultados da cirurgia as quais ainda não foram estabelecidas as suas causas, assim como evitar os insucessos e obter resultados duradouros.

## ANEXO A



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.  
CEP: 18.618-970  
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609  
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br  
kleber@fmb.unesp.br  
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 25 de outubro de 2013

Of. 168/2013-CEP

Ilustríssima Senhora  
Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria Rita Marques de Oliveira  
Departamento de Educação do Instituto de Biociências do  
Campus de Botucatu.

Cara Prof<sup>ª</sup>. Maria Rita,

Informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 3303-2009) "**Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: Fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos**", aprovado por este CEP em 05/10/2009, conta com os sub-projetos a saber:

**Sub-Projeto I: (Protocolo CEP 3303-2009-A) "Subnotificação do consumo alimentar em mulheres obesas mórbidas"** aprovado em 01/02/2010 que será conduzido por Karina Rodrigues Quesada, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de **Dissertação de Mestrado**.

**Sub-Projeto II: (Protocolo CEP 3303-2009-B) "Polimorfismos genéticos e balanço energético em mulheres da fila de espera para a cirurgia bariátrica pelo Sistema Único de Saúde"**, aprovado em 31/03/2010 que será conduzido por Noa Pereira Prada de Souza, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de defesa de **Tese de Doutorado**.

**Sub-Projeto III: (Protocolo CEP 3303-2009-C) "Gravidez após a cirurgia bariátrica do tipo Capella"**, aprovado em 15/06/2010, que será conduzido por Natália Reis Furtado, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Iniciação Científica**.



Universidade Estadual Paulista  
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.  
CEP: 18.618-970

Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609

e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br

kleber@fmb.unesp.br

e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde  
em 30 de abril de 1997

**Sub-Projeto IV: (Protocolo CEP 3303-2009-D) "Interação entre polimorfismos genéticos e dieta na concentração de lipídeos séricos de mulheres obesas mórbidas"** aprovado em 21/03/2012, que será conduzido por Lívia Aparecida Pereira de Lima, orientada por Vossa Senhoria com objetivo de defesa de **Tese de Doutorado**.

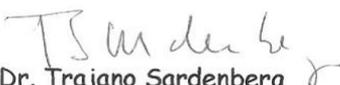
**Sub-Projeto V: (Protocolo CEP 3303-2009-E) "Influência da subnotificação da ingestão sobre o padrão alimentar de mulheres obesas mórbidas"** aprovado em 22/08/2012, que será conduzido por Michele Novaes Ravelli, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Dissertação de Mestrado**.

**Sub-Projeto VI: (Protocolo CEP 3303-2009-F) "Suplementação de micronutrientes e cirurgia da obesidade como moduladores da homeostase do ferro"** aprovado em 13 de setembro de 2013, que será conduzido por Flávia Andréia Marin, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Tese de Doutorado**.

**Sub-Projeto VII: (Protocolo CEP 3303-2009-G) "Investigação da associação entre o polimorfismos nos genes UCP2, UCP3, LEPr, GHRL, GHSR, 5HT2C e os resultados da cirurgia bariátrica quanto ao consumo alimentar e o peso corporal até 1 ano após o procedimento cirúrgico"** aprovado em 25/09/2013, que será conduzido por Patrícia Fátima Sousa Novais, orientada por Vossa Senhoria, com objetivo de **Tese de Doutorado**.

**Alertamos a Senhora Coordenadora deste Estudo que deverá ser apresentado ao CEP "Relatório Final de Atividades individual dos Estudos de A a G", bem como Relatório Final Global do Estudo "Maior"**

Atenciosamente,

  
Prof. Dr. Trajano Sardenberg  
Coordenador do CEP

## ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO  
(Terminologia obrigatório em atendimento a Resolução 196/96 –CNS-MS)

**Título da Pesquisa: “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”**

Eu \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_,  
Estado \_\_\_\_\_ Civil \_\_\_\_\_, Idade \_\_\_\_\_ anos. e-mail:

Endereço: \_\_\_\_\_, n° \_\_\_\_\_,  
Complemento \_\_\_\_\_, Bairro \_\_\_\_\_,  
Cidade \_\_\_\_\_, Telefone (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_,

Declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar os resultados da cirurgia bariátrica de mulheres desde a fila de espera para a cirurgia até a manutenção do peso corporal, levando em conta: 1) a herança genética; 2) o consumo de alimentos; 3) os gastos de caloria em repouso e em atividade física; 4) o colesterol e as gorduras do sangue; 5) as defesas contra as substâncias agressoras do ambiente; 6) os hormônios ligados à obesidade; 7) a saúde dos ossos e; 8) as reservas de ferro no sangue.
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo para esclarecer os resultados da cirurgia sobre o estado nutricional, doenças associadas e qualidade de vida de indivíduos após a cirurgia bariátrica.
3. Para a realização dessa pesquisa, autorizo a consulta de todos os meus dados registrados na Clínica Bariátrica e no Hospital das Clínicas de Botucatu, autorizo ainda a retirada de uma amostra da gordura da parede abdominal durante a cirurgia, bem como me disponibilizo a responder questionários sobre meus hábitos de vida e de consumo de alimentos, os quais terão duração de cerca de 40 minutos, e ainda me comprometo a realizar:
  - avaliação da composição corporal, em gordura e outros componentes, por meio da verificação do peso, altura, dobra de gordura e circunferências. Esta avaliação tem a duração média de 20 minutos;
  - medida da pressão arterial;
  - coleta de sangue.
4. A minha participação como voluntário deverá ter a duração de dois anos com entrevista para avaliação nutricional (aplicação dos questionários sobre hábitos de

vida e de consumo de alimentos e realização da avaliação da composição corporal), coleta de sangue para exames e o teste de gasto calórico, os quais serão realizados antes da cirurgia, 1 (um), 3 (três), 6 (seis), 12 (doze) e 24 (vinte e quatro) meses após a cirurgia, em datas previamente agendadas pela clínica ou pelo hospital, de forma a coincidir com o meu acompanhamento de rotina.

5. A coleta dos dados não será desconfortável, sendo que terei a liberdade de responder ou não qualquer pergunta e me recusar à realização dos exames.
6. O sangue que será coletado para este estudo será congelado para a realização de futuras pesquisas, cujos projetos serão apresentados a um Comitê de Ética em Pesquisa quando forem ocorrer. Serei avisado(a) do desenvolvimento das mesmas devendo, se desejar, assinar um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
7. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, deverei ser informado sobre os resultados dessa pesquisa.
8. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização dessa pesquisa, sem nenhum prejuízo ou penalização, isto é, sem interrupção do meu tratamento.
9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica pelo telefone Maria Rita Marques de Oliveira, (14) 3811-6232 Ramal 219, ou Clínica Bariátrica, (19) 3421-9100.
10. Para notificação de qualquer situação, relacionada com a ética, que não puder ser resolvida pelos pesquisadores deverei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo telefone (0XX14) 3811-6143.

Diante dos esclarecimentos prestados, concordo em participar, como voluntária(o), do estudo “Nutrição, obesidade mórbida e cirurgia bariátrica: fatores de suscetibilidade e estudo prospectivo de aspectos genéticos, dietéticos e metabólicos”

Piracicaba/Botucatu, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

Assinatura do Voluntário

---

Assinatura do Pesquisado