



REVISTA INTERDISCIPLINAR CIÊNCIAS E SAÚDE

V.4, N.2 - Edição 2017

Obesidade: considerações sobre os fatores genéticos

Obesity: considerations about genetic factors

Carolina Portela Paz, Maria Jose Santos Brandão Carvalho, Raquel de Sousa Lima Rodrigues Leal¹
Daniela Moura Parente²

¹Acadêmicos do 3º Período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI

²Doutora em Biotecnologia – área Imunologia e Biologia Molecular. Docente da disciplina de Genética Médica do Centro Universitário UNINOVAFAPI

Autor Responsável: Carolina Portela Paz
Acadêmico do 3º período de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI.
Endereço para correspondência: Centro Universitário UNINOVAFAPI,
Rua Vitorino Orthiges Fernandes, 6123 - Uruguai, Teresina – PI.
E-mail: carolportela_@hotmail.com

RESUMO

A obesidade é uma condição que pode ser determinada por uma mutação gênica específica, no caso da obesidade monogênica, ou pode também estar relacionada à herança multifatorial, representada pela obesidade poligênica. Esta é condicionada pela interação de características ambientais, com importante influência dos fatores genéticos. Este estudo teve como objetivo analisar os fatores que conduzem o ganho de peso endógeno, destacando os principais genes relacionados à obesidade monogênica, além de relatar a respeito das condições metabólicas e endócrinas, responsáveis por conduzir o indivíduo obeso ao consumo excessivo de alimento. A pesquisa foi realizada por meio de uma revisão, a partir do levantamento bibliográfico nas bases de dados do Scielo, Portal Capes e Pub Med, no período de 2012 a 2017. Com os resultados do estudo foi possível analisar que a obesidade, muitas vezes, é apenas um de vários outros sintomas que podem caracterizar uma síndrome, como a de Prade Willis, ou outras variações genéticas. Portanto, a avaliação das causas dessa condição torna-se válida para auxiliar no entendimento e consequente compreensão de que este é um problema não restrito apenas aos hábitos alimentares, podendo ser uma consequência de alguma patologia e, por isso, deve ser tratada como tal.

Palavras-chave: Genética. Obesidade monogênica. Síndromes.

ABSTRACT

Obesity is a condition that can be determined by a specific gene mutation in the case of monogenic obesity, or it may also be related to multifactorial inheritance, represented by polygenic obesity. This is conditioned by the interaction of environmental characteristics, with important influence of genetic factors. This study aimed to analyze the factors that lead to endogenous weight gain, highlighting the main genes related to monogenic obesity, as well as to report on the metabolic and endocrine conditions responsible for leading the obese individual to excessive consumption of food. The research was performed through a review, from the bibliographic survey in the databases of Scielo, portal Capes and Pub Med, from 2012 to 2017. With the results of the study, it was possible to analyze that obesity, often, is just one of several other symptoms that may characterize a syndrome, such as Prade Willis, or other genetic variations. Therefore, the evaluation of the causes of this condition becomes valid to help in the understanding and consequent understanding that this is a problem not only restricted to eating habits, but may be a consequence of some pathology and, therefore, should be treated as such.

Keywords: Genetics. Monogenic obesity. Syndromes.

INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um importante problema de saúde pública, afetando crianças, adolescentes e adultos (WHO, 1998 apud GODOI, 2013).

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na manutenção do peso, uma vez que existem genes envolvidos na regulação do gasto energético, do apetite, do metabolismo lipídico, termogênese, diferenciação celular e sinergias. Além disso, mais de 600 genes e regiões cromossômicas têm sido relatados por participar na regulação da sensibilidade insulínica, do peso corporal e do metabolismo energético (GOODPASTE et al., 2002; MUTCH; CLEMENT, 2006 apud JESUS et al., 2016).

Existem diversas maneiras de classificar e diagnosticar a obesidade. Uma das mais utilizadas atualmente baseia-se na gravidade do excesso de peso, o que se faz através do cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC ou Índice de Quetelet).

No Brasil em 2012, a prevalência de obesidade na região Norte atingiu cerca de 17,9% da população, no Sudeste 17,7%, no Nordeste 16,7%, no Sul 16,9% e no Centro-Oeste 15,6%. Dados da Pesquisa de Orçamento Familiar 2002/03 mostraram que cerca de 40% dos adultos no Brasil estão com excesso de peso (RECH et al., 2016).

A influência gênica sobre a obesidade pode ser provocada por herança monogênica, a qual será mais abordada nesse artigo de revisão, ou por herança poligênica. A Herança Monogênica é determinada por um ou poucos genes, cuja expressão não é influenciada ou é pouco afetada pelo meio. Pode ser Autossômica ou Ligada ao Sexo, e ainda Dominante ou Recessiva (LACAVA e BRAUN, 2006; ROBINSON E BORGES-OSÓRIO, 2007; ICB, 2007 apud OLIVEIRA SRRD, 2015).

Portanto, esse artigo de revisão visa clarear a relação entre a genética e a obesidade, a fim de compreender como pessoas com dietas iguais ou parecidas obtêm resultados diferentes de massa gorda por influência gênica.

METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, realizado entre fevereiro de 2017 e maio de 2017, no qual foram utilizados periódicos, estudos de caso e artigos científicos. A pesquisa bibliográfica foi feita durante o período de fevereiro a março de 2017, nas bases de dados do Scielo, portal Capes e Pub Med, nos idiomas inglês e português.

A busca no banco de dados foi realizada através do uso dos descritores cadastrados na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que permite a inclusão da terminologia em português, inglês e espanhol. As palavras-chaves utilizadas foram: obesidade, genética, LEP, monogênica, sindrômica. Também foi incluído um dos operadores lógicos de pesquisa, o AND.

Foram excluídos do estudo artigos que, apesar de abordar o tema da obesidade, não incluía o caráter genético da mesma e aqueles que foram realizados antes do ano de 2012.

RESULTADOS

Após a busca nas bases de dados, utilizando os descritores supracitados, organizou-se os artigos selecionados, respeitando-se os critérios de inclusão e exclusão, no Quadro 1, onde se incluem os nomes dos autores e ano de publicação, título do estudo e principais resultados.

Quadro 1 - Relação dos estudos utilizados para considerações dos fatores genéticos da obesidade, 2017.

AUTOR, ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	PRINCIPAIS RESULTADOS
GODOI, Viviane Maria Borges (2013)	Contribuição das atividades físicas na prevenção e tratamento da obesidade infantil	Estudo mostra que algumas das causas da obesidade infantil são por defeitos genéticos, observados principalmente em crianças portadoras de Síndrome de Down, Síndrome de Turner e outros distúrbios genéticos.
JESUS, Incare Correa et al. (2016)	Relação entre polimorfismo genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercício aeróbios	Estudo afirma que a prevenção e o tratamento da obesidade seriam efetivos se fossem conhecidos os genes que podem tornar um indivíduo mais propenso ao armazenamento excessivo de gordura.
RECH, Daiani Cristina et al. (2016)	As políticas públicas e o enfrentamento da obesidade no Brasil: uma revisão reflexiva	Estudo revelou que as Políticas Públicas voltadas a prevenção da obesidade são realizadas por muitas ações pensadas por parte dos órgãos governamentais, a fim de mostra meios de prevenção à doença e promoção à saúde através de campanhas, eventos e programas educativos.
SILVA, Flavia Marcia de Castro e (2015)	Influência da obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre a resposta imune em modelo experimental de alergia pulmonar	Estudo afirma que a obesidade leva a diversas alterações na resposta imune do pulmão. Entre elas, tem-se a alergia pulmonar, resposta imune tardia mediada pela presença de IL-17A e aumento de neutrofilia.
AGUIAR, Ricardo Schinaider de; MANINI, Ricardo (2013)	A fisiologia da obesidade: bases genéticas, ambientais e sua relação com o diabetes	A obesidade é uma doença multifatorial que tem dois macrofocos: genéticos e ambientais e pode trazer graves consequências para o organismo, como hipertensão, aterosclerose e diabetes.
DAMIANI, Durval (2017)	Obesidade Monogênica	Uma grande parte da obesidade tem caráter genético. São discutidas as causas de obesidade em que uma mutação gênica específica foi detectada, a obesidade monogênica. Quando ocorre por falta do hormônio leptina, o tratamento resolve o problema.
DIONÍZIO, Danielle Cristina de Almeida (2013)	Alterações genéticas relacionadas à obesidade: danos no DNA, perfil de expressão e polimorfismos gênicos	O estudo objetivou avaliar a associação entre alterações genéticas e a obesidade, tendo ênfase no o perfil de expressão e polimorfismos gênicos e na presença de danos no DNA. A pesquisa incluiu 300 mulheres que estavam na lista de espera para realizar cirurgia bariátrica e 300 mulheres saudáveis, pareadas por idade. Os resultados mostraram a frequência dos polimorfismos de alguns genes.
CARVALHO, Elaine Alvarenga de Almeida et al. (2012)	Obesidade: aspectos epidemiológicos e prevenção	O estudo discorre que a obesidade é mais influenciada por fatores ambientais do que endógenos, trazendo consequências, muitas vezes, graves. Portanto, deve ser feita uma prevenção por meio de um trabalho multiprofissional.
SANTOS, Mauren Fernanda Mollerdos (2014)	Estudo genético de síndromes associadas à obesidade	A obesidade é uma doença multifatorial resultante da interação entre componentes genéticos e influências ambientais, levando a formação de gordura corporal devido ao excesso de armazenamento de energia. Diversas síndromes foram estudadas e observou-se que a de Prader-Willi é a mais frequente que possui a obesidade como uma de suas características.

AMITANI, Marie et al (2013)	The role of leptin in the control of insulin-glucose axis	Esta revisão expõe o papel da leptina no metabolismo da glicose, e também aborda os efeitos da terapia genica utilizando este hormônio, evidenciando melhora na obesidade em ratos obesos. Além disso, aborda os mecanismos da regulação do consumo de alimentos no hipotálamo, fundamental para regulação do apetite.
MOSCA, Paulo Roberto Ferrari et al (2012)	Obesidade e genética: Obesity and genetics	Estudo que apresenta os principais genes envolvidos nas formas mendelianas não sindrômica e poligênicas da obesidade, destacando as mutações que ocorrem em cada um deles, bem como seus efeitos fisiológicos.
PAOLINI, B. et al (2016)	Prevalence of mutations in LEP, LEPR, and MC4R genes in individuals with severe obesity	Trata-se de uma pesquisa realizada com 77 pacientes que realizaram cirurgia bariátrica e possuíam IMC > 35 kg/m ² . Nesta pesquisa foi avaliada a presença de mutações nos genes: leptina, LEP; Receptor de leptina, LEPR; E receptor de melanocortina-4, MC4R. Estes são responsáveis por controlar os hábitos alimentares, através da via hipotalâmica de regulação da leptina-melanocortina.
SANTOS, Mauren Fernanda Moller dos (2014)	Estudo genético de síndromes associadas à obesidade	Tese de mestrado que inclui principais fatores que contribuem para obesidade monogênica não sindrômica, e sindrômica, baseado em um estudo genético envolvendo 31 pacientes com obesidade e/ou hiperfagia, destacando as causas genéticas como principais responsáveis para a condição.

Fonte: Dados do pesquisador, 2017.

DISCUSSÃO

Estudos de genética molecular confirmam a existência de genes responsáveis por condicionar a obesidade. (MOSCA et al., 2012) Quando esta é resultante de uma mutação gênica específica trata-se de uma obesidade monogênica. (DAMIANI, 2017) Tais mutações, que condicionam esse fenótipo, relacionam-se aos chamados genes poupadores, responsáveis, em parte, pela perpetuação da raça humana, visto que possibilita acúmulo energético, útil aos ancestrais dos seres humanos que passavam longos períodos sem alimento. (AGUIAR; MANINI, 2013)

Contudo, menos de 5% dos casos graves de obesidade humana são subsequentes às causas monogênicas. A partir destes estudos foi possível desvelar aproximadamente 20 genes diferentes com cerca de três mecanismos associados a tal condição, dentre os quais dois merecem destaque: mutações em genes associados ao mecanismo fisiológico do sistema leptina-melanocortina hipotalâmico, que regula o equilíbrio energético e mutações em um dos genes responsáveis pelo desenvolvimento do hipotálamo, também resultando em obesidade grave (RANADIVE; VAISSE, 2008 apud DAMIANI, 2017).

Quanto às mutações associadas ao funcionamento do sistema leptina-melanocortina hipotalâmico, Damiani (2017) sobreleva um grupo de genes nos quais mutações condicionam obesidade monogênica não sindrômica, como: genes da leptina (LEP) e seu receptor (LEPR), no pró-opio-melanocortina (POMC), no pró-hormônio convertase 1/3 (PC 1/3) e no receptor de melanocortina tipo 4 (MC4R). Destacando que, enquanto este possui herança autossômica dominante, os demais têm transmissão autossômica recessiva. Já o grupo de mutações

relacionadas ao desenvolvimento do hipotálamo é representado por mutações nos genes SIM1, BDNF (brain-derived neurotrophic factor) e NTRK2 (tropomyosin-related kinase B -receptor de BDNF).

Muito destes genes participam da regulação neuroendócrina do balanço energético. Esta é medida a partir da ação do braço orexígeno e o anorexígeno. Cada constituinte destes dois grupos competem para ocupar os receptores de melanocortina (MCRs). Tanto O α -estimulante de melanócitos (α -MHS) quanto o POMC são fundamentais para regulação da anorexigênese e ambos são induzidos pela leptina. Esta libera um neuropeptídeo que inibe o apetite, enquanto que seu antagonista é um dos responsáveis pelo aumento do consumo calórico (SPERLING, 2015).

Neste contexto, Mosca et al. (2012) também visibiliza que a ação em conjunto dos peptídeos associados àqueles genes influencia na formação do hormônio α -MHS de modo que alterações em seu funcionamento resultam em obesidade. Além disso, os autores também apontam que:

A completa inativação dos genes LEP, LEPR, POMC, PCSK1 e MC4R invariavelmente resulta em severa hiperfagia e uma forma totalmente penetrante de obesidade extrema, de início precoce, em humanos. Todavia, os traços fenotípicos adicionais associados com estas formas recessivas de obesidade são mais específicos (MOSCA et al., 2012).

Esta especificidade foi relatada por Silva (2015), ao destacar outra consequência, além do já referido distúrbio alimentar, sobre a leptina, que diz respeito ao seu papel na ativação, maturação e sobrevivência dos linfócitos T, resultando em altos índices de infecções em pessoas com deficiência de LEP ou LEPR (PAPATHANOSSOGLU et al., 2006; CAYCOMBE et al., 2007 apud SILVA, 2015).

Ao analisar isoladamente os genes condicionantes da já referida hiperfagia foi possível elucidar seus respectivos efeitos específicos, dentre os quais cabe destacar:

Pacientes com deficiência completa de PCSK1 mostram hipoglicemia reativa e severa diarreia pelo papel da enzima prohormoneconvertase 1/3 (PC1/3) nas células enteroendócrinas. Indivíduos heterozigóticos com deficiência da função de PCSK1 não são clinicamente afetados, mas mutações heterozigóticas que causam deficiência parcial da PC1/3 apresentam um risco 8,7 vezes maior de desenvolver obesidade em relação a indivíduos que não portam essas mutações (MOSCA et al., 2012).

Merece destaque, neste âmbito, a ação do hormônio leptina, que foi descoberto em 1994, e devido a suas inúmeras participações nos processos fisiológicos, ao seu papel no regulamento da saciedade e no metabolismo de glicose e de gorduras (FRIEDMAN & HAALAS, 1998 apud DIONÍZIO, 2013) tornou-se objeto de várias pesquisas relacionadas à obesidade.

Observou-se, em um estudo com uma criança de 9 anos com deficiência congênita do hormônio da leptina, que o grau de obesidade extrema foi suprimida e houve perda de massa gorda, após um ano de reposição diária desse hormônio. Assim, foi possível evidenciar a correlação desse hormônio com o teor de gordura e à quantidade de adipócitos (BEALES et al., 2009 apud SANTOS, 2014).

O gene LEP está no cromossomo 7q31.3, e seu receptor está localizado em 1p31 (Beales et al., 2009 apud Santos, 2014). A deficiência congênita do primeiro é resultante da presença de mutação do gene em homozigose, já a disfunção do LEPR é causada por um "splicing alternativo do seu mRNA, fazendo-o perder seus domínios transmembrânico e intracelular (SANTOS, 2014).

Dentre os efeitos fisiológicos desse hormônio, a maioria é mediada pelo hipotálamo, região do sistema nervoso central que contem a expressão mais acentuada da isoforma longa do mRNA do LEPR (também apresentado na forma de Ob-R) (AMITANI et al., 2013).

Existem cinco isoformas de LEPR devido ao *splicing* alternativo do transcrito do gene do LEPR. Apenas a isoforma Ob-Rb contem tanto a quinase Jak quanto os *motifs* STAT necessários para transduzir de modo maximizado os efeitos da leptina. Assim imagina-se que a isoforma Ob-Rb seja a principal isoforma envolvida na mediação dos efeitos da leptina (SPERLING, 2015).

Cabe ressaltar, dentro dos fatores que levam à obesidade monogênica não sindrômicas, as mutações nos receptores de melanocortina (MCRs), sobretudo o MC4R. Sua ineficiência é um dos principais responsáveis pela inibição da sensação de saciedade (MOSCA et al., 2012), interferido no funcionamento adequado do mecanismo leptina-melanocortina hipotalâmico, já referido anteriormente. A deficiência de MC4R é uma das doenças monogênicas humanas mais comuns, sendo encontrada em cerca de 6% das crianças e adolescentes com obesidade extrema (PAOLINE et al., 2016).

Quanto à obesidade monogênica sindrômica destaca-se a Síndrome de Prader-Willi (SPW). Esta possui uma incidência de 1:25000 nascimentos e está diretamente associada a obesidade e a hiperfagia. (SANTOS, 2014) Em estudo realizado por Xu et. al (2017) com 12 crianças obesas com SPW e 18 obesas sem SPW evidenciou que ambos os grupos apresentaram anomalias semelhantes na matéria cinzenta em locais relacionados às disfunções alimentares.

O mecanismo genético que leva à SPW é o *imprinting* genômica paterno, que ocorre em aproximadamente 2% dos pacientes, contribuindo para o fenótipo completo desta síndrome. Além disso, cabe ressaltar que cerca de 70% dos pacientes com a síndrome apresentam deleção paterna dentro do segmento 15q11-q13, enquanto que a dissomia uniparental materna do cromossomo 15 está presente em 25% (VARELA et al., 2005 apud SANTOS, 2014).

As complicações derivadas da obesidade são as principais causas de morbimortalidade nesses indivíduos, que apresentam percentuais de gordura corporal aumentados já na infância(9). A ingestão excessiva de alimentos ocorre por alteração do sentido de saciedade decorrente de falha hipotalâmica (REVISTA UNILUS ENSINO E PESQUISA, 2014).

CONCLUSÃO

Com base na revisão apresentada, pode-se concluir que existem vários estudos que abordam os fatores genéticos da obesidade. Estes sugerem que a inativação de genes que regulam o equilíbrio energético podem resultar em distúrbios endócrinos, hiperfagia e inibição de saciedade, que culmina na obesidade. Convergem, ainda, no fato de que a obesidade é influenciada por diversos fatores, além de genéticos, e pode, muitas vezes, se apresentar como sintoma secundário a outra doença, como a Síndrome de Prader-Willi. Portanto, o estudo da obesidade é muito importante para permitir uma compreensão de que essa doença está associada a diversos fatores que se correlacionam entre si.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Ricardo Schinaider de; MANINI, Ricardo. A fisiologia da obesidade: bases genéticas, ambientais e sua relação com o diabetes. **ComCiência**, Campinas, n. 145, fev. 2013. Disponível em <http://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-76542013000100003&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 03 jun. 2017.
- AMITANI, Marie et al. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 7, p.1-12, 2013. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2013.00051>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619125/#>>. Acesso em: 20 maio 2017.
- DAMIANI, Durval. **Obesidade Monogênica**. 2017. Disponível em: <<http://durval.site.med.br/index.asp?PageName=obesidade>>. Acesso em: 2 jun. 2017.
- DIONÍZIO, Danielle Cristina de Almeida. **ALTERAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS À OBESIDADE: DANOS NO DNA, PERFIL DE EXPRESSÃO E POLIMORFISMOS GÊNICOS**. 2013. 90 f. Tese (Doutorado) - Curso de Patologia, Universidade Estadual Paulista- Unesp, Botucatu, 2013
- GODOI, Viviane Maria Borges. **CONTRIBUIÇÃO DAS ATIVIDADES FÍSICAS NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA OBESIDADE INFANTIL**. 2013. 49 f. Tese (Doutorado) - Curso de Educação Física, Universidade Federal de Goiás, Alexânia, 2013.
- JESUS, Íncare Correa et al. RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS, LIPÓLISE, METABOLISMO DE LÍPÍDEOS E EXERCÍCIOS AERÓBIOS. **Pensar A Prática**, Goiânia, v. 19, n. 2, p.474-489, jun. 2016.
- MOSCA, Paulo Roberto Ferrari et al. Obesidade e genética: Obesity and genetics. **Revista Hcpa**. Porto Alegre, p. 318-331. jul. 2012.
- OBESIDADE: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E PREVENÇÃO**. Belo Horizonte-mg: Cooperativa e Editora de Cultura Médica, 2012. Disponível em: <<http://rmmg.org/artigo/detalhes/13#>>. Acesso em: 31 maio 2017.
- PAOLINI, B. et al. Prevalence of mutations in LEP, LEPR, and MC4R genes in individuals with severe obesity. **Genetics And Molecular Research**, [s.l.], v. 15, n. 3, p.1-11, 2016. Genetics and Molecular Research. <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038718>
- RECH, Daiani Cristina et al. As políticas públicas e o enfrentamento da obesidade no Brasil: uma revisão reflexiva. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, p. 192-202, out. 2016. ISSN 2238-3360. Disponível em: <<https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/7974/5165>>. Acesso em: 07 jun. 2017. doi:<http://dx.doi.org/10.17058/reci.v1i1.7974>.
- SANTOS, Mauren Fernanda Mollerdos. **Estudo genético de síndromes associadas à obesidade**. 2014. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia/genética, Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- SANTOS, Mauren Fernanda Mollerdos. **Estudo genético de síndromes associadas à obesidade**. 2014. 181 f. Tese (Doutorado) - Curso de Biologia, Instituto de Biociências, São Paulo, 2014.
- SILVA, Flavia Marcia de Castro e. **Influência da obesidade induzida por dieta hiperlipídica sobre a resposta imune em modelo experimental de alergia pulmonar**. 2015. 138 f. Tese (Doutorado) - Curso de Imunologia, Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2015.
- SPERLING, Mark A.. **Endocrinologia pediátrica**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- XU, Mingze et al. Brain structural alterations in obese children with and without Prader-Willi Syndrome. **Human Brain Mapping**, [s.l.], p.1-11, 23 maio 2017. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.23660>.