

Polimorfismos genéticos e concentrações plasmáticas de leptina (rs7799039) e adiponectina (rs17300539) associados à obesidade em crianças e adolescentes

Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents

Carlos Alberto Menezes^a , Eduardo Rodrigues Alves-Junior^{b,*} , Gustavo Nunes de Oliveira Costa^c , Thaís Caroline Dallabona Dombroski^b , Rafael Teixeira de Mattos^d , Juliana de Assis Silva Gomes^d , Fabricio Rios-Santos^e 

RESUMO

Objetivo: Comparar as características antropométricas, bioquímicas, hormonais e a presença de polimorfismos genéticos de leptina, adiponectina e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) entre crianças e adolescentes eutróficos e obesos.

Métodos: Trata-se de um estudo caso-controle conduzido com 104 crianças e adolescentes. Todos os indivíduos foram avaliados quanto às características antropométricas e parâmetros clínicos, laboratoriais e de polimorfismo genético. A amostra foi selecionada no ambulatório de endocrinologia pediátrica especializado no tratamento da obesidade em crianças e adolescentes de acordo com a classificação do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), e os controles foram selecionados no mesmo local, porém no ambulatório de pediatria geral.

Resultados: Alguns parâmetros foram associados à obesidade em nosso estudo: cor preta, pais obesos, pais hipertensos e desmame precoce. Níveis aumentados de insulina, triglicédeos, colesterol total, colesterol LDL, PCR-U, AST, ALT, GGT, T4 Livre, IGF-1, ácido úrico e níveis baixos de colesterol HDL estão associados a uma chance maior de obesidade. A presença de polimorfismos AG/AA na leptina está associada a uma chance

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare the anthropometric, biochemical, and hormonal characteristics and the presence of genetic polymorphisms of leptin, adiponectin, and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) between eutrophic and obese children and adolescents.

Methods: This is a case-control study involving 104 children and adolescents. All subjects were assessed for anthropometric characteristics and clinical, laboratory, and genetic polymorphism parameters. The sample was selected from the pediatric endocrinology outpatient clinic specialized in the treatment of obesity in children and adolescents according to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) classification, and controls were selected from the same location in the general pediatric outpatient clinic.

Results: As a result, the parameters, such as black color, obese parents, hypertensive parents, and early weaning, were found to be associated with obesity. Increased levels of insulin, triglyceride, total cholesterol, LDL cholesterol, CRP-U, AST, ALT, GGT, free T4, IGF-1, and uric acid and low levels of HDL cholesterol are found to be associated with a higher chance of obesity. The presence

*Autor correspondente. E-mail: eduardo.rodrigues@univag.edu.br (E. R. Alves Junior).

^aUniversidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, BA, Brasil.

^bCentro Universitário de Várzea Grande, Várzea Grande, MT, Brasil.

^cUniversidade Salvador, Salvador, BA, Brasil.

^dUniversidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

^eUniversidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil.

Recebido em 30 de janeiro de 2021; aprovado em 28 de junho de 2021.

290% (OR 3,9) maior de obesidade, enquanto para os genes da adiponectina as chances são 740% (OR 8,4) maiores. Nessas crianças e adolescentes obesos com haplótipos AG/AA, os níveis séricos de leptina aumentaram e os níveis de adiponectina diminuíram em relação aos eutróficos, já os níveis séricos de TNF- α não se alteraram.

Conclusões: Concluiu-se que os polimorfismos AG/AA nos genes da leptina e adiponectina alteram os níveis séricos dessas adipocinas e predispoem à obesidade precoce, e muitos marcadores antropométricos, bioquímicos e hormonais ficam alterados, trazendo consequências para a saúde dessas crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Obesidade infantil; Genes; Biomarcadores.

of AG/AA polymorphisms in the leptin is associated with a 290% (OR 3.9) higher chance of obesity, and for adiponectin genes, the chances are 740% (OR 8.4) higher. In these obese children and adolescents with AG/AA haplotypes, serum leptin levels were increased and adiponectin levels were decreased in eutrophic individuals, whereas serum TNF- α levels did not change.

Conclusions: The AG/AA polymorphisms in the leptin and adiponectin genes alter the serum levels of these adipokines and predispose them to obesity, and many anthropometric, biochemical, and hormonal markers are altered, demonstrating early consequences for the health of these obese children and adolescents.

Keywords: Childhood obesity; Genes; Biomarkers.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), havia uma estimativa de 1,9 bilhão (39%) de adultos com sobrepeso e obesidade no mundo. Crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos com excesso de peso são 340 milhões. Até 2025, espera-se um aumento de 2,3 bilhões de pessoas com sobrepeso.^{1,2}

A obesidade é determinada por uma combinação de genética, ambiente e estilo de vida. Sabe-se que ela se inicia durante a infância ou adolescência, seguida de aumento das taxas de dislipidemia, hipertensão, doenças coronarianas, diabetes e depressão antes da idade adulta.^{1,3}

O tecido adiposo e a regulação da leptina, adiponectina e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estão ligados a mecanismos endócrinos e moleculares que desempenham um papel fisiológico no balanço energético e no peso corporal. Nesse sentido, o gene da leptina humana (LEP) tem a função de informar o cérebro sobre o suprimento de energia, além da modulação do metabolismo da glicose e lipídios, da angiogênese, da imunidade e da homeostase da pressão arterial. A produção e a concentração de leptina sérica são proporcionais à massa do tecido adiposo.⁴⁻⁷

Em contraste, o gene da adiponectina produz uma proteína transcrita exclusivamente no tecido adiposo. Reduz a expressão de TNF- α , diminui a quimiotaxia de macrófagos, inibe a adesão de monócitos e a transformação de macrófagos em células espumosas, aumenta a produção de óxido nítrico e estimula a angiogênese. Devido à sua multiplicidade de funções benéficas, a adiponectina é a única adipocina com efeitos anti-inflamatórios, antidiabéticos e antiaterogênicos. O gene TNF- α , por sua vez, está associado à obesidade e resistência à insulina e hiperandrogenismo.^{5,8,9}

A presença de polimorfismos nos genes da leptina, adiponectina e TNF- α em indivíduos adultos pode alterar as

concentrações séricas de adipocina e predispor à obesidade. Assim, é necessário investigar essa relação em crianças e adolescentes com esses polimorfismos e medir as consequências no peso corporal e na saúde.⁵⁻⁷

Portanto, o objetivo deste estudo foi comparar parâmetros antropométricos, bioquímicos e hormonais com a presença de polimorfismos genéticos de leptina, adiponectina e TNF- α em crianças e adolescentes eutróficos e obesos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo caso-controle envolvendo 104 indivíduos (58 obesos e 46 eutróficos) com idades entre 6 e 18 anos, média de 10 \pm 2 anos. Os sujeitos selecionados eram obesos atendidos no Serviço de Medicina Preventiva de Aracaju, Sergipe, Brasil, de maio a novembro de 2019. Os pacientes foram divididos em grupo caso e grupo controle. O grupo caso incluiu aqueles que tinham índice de massa corporal (IMC) acima do percentil 97 ou escore Z maior que +2, de acordo com a classificação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Foram excluídos todos que tivessem tomado medicação antiobesidade ou ansiolítica e os pacientes com bulimia. O grupo controle alocou pacientes selecionados no mesmo local da clínica pediátrica geral considerados saudáveis, com IMC de percentil 50 ou escore Z de 0 e idade semelhante ao grupo caso.¹⁰

Todos foram avaliados quanto às características antropométricas, sexo, pai obeso, mãe obesa, pai hipertenso, mãe hipertensa, tipo de parto, desmame precoce e comportamento alimentar; e nos parâmetros clínicos foram avaliados o peso ao nascer, o IMC e a circunferência abdominal.

A avaliação laboratorial foi realizada em laboratório credenciado a partir de amostra de soro colhida após jejum de 12 horas.

A amostra incluiu concentração de 21 parâmetros bioquímicos, hormonais e de citocinas, como insulina, glicose, avaliação do modelo homeostático para resistência à insulina (HOMA-IR), triglicerídeos (TRI), colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de densidade (LDL), proteína C reativa ultrasensível (PCR-U), homocisteína, interleucina 10 (IL-10), IL-6, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama-glutamil transferase (GGT), hormônio estimulador da tireoide (TSH), T4 livre (T4L), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), cortisol, ácido úrico, leptina, adiponectina e TNF- α .

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram selecionados no software SNP browser TM versão 4.0 (www.allsnps.com). Este programa ilustra um painel de cromossomos humanos representando a localização de mais de 150.000 SNPs validados nos blocos haplotípicos e respectivos tags SNP para cada população avaliada no Projeto HapMap (International HapMap Consortium, 2005), além de priorizar a seleção de SNPs com base no desequilíbrio de conexão do modelo.

Os critérios utilizados para a seleção dos marcadores foram a presença do marcador nas quatro populações de fase II do HapMap, a frequência do menor alelo (MAF – menor frequência do alelo) maior que 5% e a presença de pelo menos um marcador em cada bloco haplotípico dos genes. Portanto, estudamos os SNPs e comparamos a associação de polimorfismos genéticos de leptina (rs7799039, 2548G/A), adiponectina (rs17300539, 11391G/A) e TNF- α (rs1800629, 308G/A).

Após a extração do DNA genômico pelo kit Flexi Gene® (Qiagen), foram realizadas análises de SNP nos genes de adiponectina rs17300539 (11931G/A) e leptina rs7799039 (2548G/A) usando a reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR). A partir do DNA isolado, os fragmentos foram amplificados pelo sistema comercial TaqMan, utilizando primers e sondas correspondentes a cada SNP da Applied Biosystems®.

Os primers específicos usados para os genes em questão são: SNP rs7799039 (leptina) (5'-TTGTTTTGTTTTGCGACAGGGTTGC [A/G] CTGATCCTCCCGCCTCAGTCTCCCT-3') e SNP rs17300539 (adiponectagA) [TipGTTAA] GCTCAGATCCTGCCCTTCAAAAACA-3').

As reações foram realizadas em termociclador em tempo real CFX96 (Bio-Rad®). Foi utilizado um volume de reação final de 20 μ L contendo 50 ng de DNA diluído em água, 10 μ L de mistura principal 2 \times (TaqMan) e 1 pmol/ μ L de primer. As análises foram realizadas no programa de termociclador CFX 96 (Bio-Rad®).

Para identificar o SNP no gene TNF- α rs1800629 (-308G/A), foi realizado PCR-RFLP usando primers específicos para amplificar a região de polimorfismo, com primer “forward”

(5'AGGCAATAGGTTTTTGAGGGCCAT-3') e “reverse” (5'TCCTCCCTGCTCCGATTCCG).¹¹

A reação de restrição enzimática com a enzima NcoI foi padronizada a 37 °C por 2 horas. A corrida eletroforética foi realizada em gel de agarose a 2% a 125 V por 1 hora e 20 minutos para analisar os produtos da reação de PCR-RFLP com corante intercalante verde Syber.

As bandas foram visualizadas por um sistema de captura de imagens acoplado a um transiluminador. Uma banda de 107 bp, sem a restrição da enzima NcoI, corresponde ao genótipo homocigoto selvagem (GG), e a presença de duas bandas de 87 e 20 bp corresponde ao corte pela enzima, devido à presença do alelo (A), homocigoto polimórfico (AA) e três bandas, 107, 87 e 20 pb, correspondentes ao heterocigoto (GA).

As análises foram realizadas no software STATA versão 12 (StataCorp LLC, Texas, EUA).

Para avaliar a normalidade dos parâmetros laboratoriais, um gráfico de diagnóstico para resíduos quantil-quantil (QQ) foi usado em um modelo de regressão, e o valor de significância (p) do teste de Shapiro-Wilk para o diagnóstico de normalidade foi considerado um fator decisivo.

As variáveis não paramétricas do estudo foram apresentadas como frequência-mediana e medidas de dispersão, como intervalo interquartil (25º percentil-75º percentil).

Para comparar os resultados quantitativos entre a classificação de eutróficos e obesos, os dados foram comparados com o teste U de Mann-Whitney, considerando o nível de significância (α) de 5% (0,05).

Para comparar os resultados qualitativos entre a classificação de eutróficos e obesos, foram realizados testes de homogeneidade por meio do teste do qui-quadrado e da estatística Odds Ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC95%) para estimar o risco associado.

Neste estudo, 60 pacientes atenderam aos critérios de inclusão e 58 concordaram em participar do estudo. Entre os 60 eutróficos, 14 foram excluídos durante a pesquisa. Considerando um IC95%, os casos apresentam erro amostral de 2,3% e os controles de 7,0%.

Os aspectos éticos e metodológicos deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética local (protocolo 04065412.600005526), de acordo com o Conselho Nacional de Saúde (Resoluções 466/12). Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo, e foi obtido o consentimento livre e informado por escrito dos participantes.

RESULTADOS

O grupo de eutróficos foi composto por 46 crianças e adolescentes com média de idade (DP) de 10 (\pm 2,7) anos e IMC com

média (DP) de 17,3 (±2,1). O grupo de obesos foi composto por 58 crianças e adolescentes com média de idade (DP) de 11 (±2,9) anos e IMC com média (DP) de 28,1 (±5,3).

As características antropométricas foram comparadas entre crianças e adolescentes eutróficos e obesos. Parâmetros como cor da pele (preta), pai ou mãe obeso, pai hipertenso e desmame precoce, ou seja, antes dos 6 meses de vida, mostraram ter associação com obesidade (Tabela 1).

Os valores do índice HOMA-IR nos grupos eutrófico e obeso foram 1,6 e 2,6, respectivamente ($p < 0,001$), com peso ao nascer de 3.000 e 3.285 kg ($p = 0,010$) e circunferências abdominais de 65 e 88 cm ($p < 0,001$). E esses parâmetros clínicos e laboratoriais foram associados com maior significância estatística no grupo de crianças e adolescentes com obesidade quando comparados ao grupo de eutróficos.

Os níveis de insulina, TRI, colesterol total, LDL, PCR-U, AST, ALT, GGT e ácido úrico aumentaram e os níveis de HDL diminuíram entre os pacientes obesos quando comparados aos eutróficos. Embora os níveis de T4L, IGF-1 e cortisol sejam elevados no grupo de obesos em comparação com os controles, esses parâmetros não atendem aos critérios de patologias hormonais realizadas para triagem diagnóstica (Tabela 2).

Chance maior de obesidade foi observada em pacientes que tinham haplótipos de leptina AA/AG (rs7799039) (OR 3,9;

IC95% 1,4±12,1; $p = 0,003$) e adiponectina (rs17300539) (OR 8,4; IC95% 1,8±72,2; $p = 0,001$) em comparação aos haplótipos GG, mas não de forma significativa em relação aos haplótipos TNF- α dos pacientes (Tabela 3).

Pacientes com haplótipos de leptina AA/AG apresentaram concentrações séricas de leptina mais elevadas quando comparados ao haplótipo GG, enquanto pacientes com haplótipo de adiponectina AA/AG apresentaram menor concentração de adiponectina sérica em comparação ao haplótipo GG. Não foi encontrada diferença na concentração sérica de TNF- α entre os haplótipos de TNF- α dos pacientes do estudo (Figura 1).

O gráfico de densidade de Kernel mostra uma predominância de resultados baixos para leptina em pacientes com haplótipos GG, enquanto o gráfico de adiponectina mostra uma predominância de resultados altos para haplótipos GG (Figura 1).

DISCUSSÃO

Diversas causas etiológicas podem contribuir para o surgimento da obesidade em crianças e adolescentes. As crianças obesas têm maior risco de se tornarem adultos obesos e de sofrer complicações mais graves da doença em curto prazo.^{1,2}

Em nosso estudo, encontramos níveis mais elevados de leptina sérica em pacientes com haplótipo AA/AG desse gene, o que

Tabela 1 Frequência relativa e comparação das características antropométricas de 104 crianças e adolescentes eutróficos e obesos atendidos no Serviço de Medicina Preventiva da cidade de Aracaju, SE, Brasil.

Características		% classificação		Odds Ratio	IC95%	p-valor ^a
		Obesos	Eutróficos			
Sexo	Masculino	57	54	1,1	0,5–2,6	0,794
	Feminino	43	46			
Cor reportada	Negra	86	45	7,4	2,2–31,6	<0,001
	Branca	14	55			
Pai obeso	Sim	75	39	4,6	1,8–11,8	<0,001
	Não	25	61			
Mãe obesa	Sim	80	36	7,2	2,7–20,2	<0,001
	Não	20	64			
Pai hipertenso	Sim	84	49	5,5	1,4–30,9	0,005
	Não	16	51			
Mãe hipertensa	Sim	68	51	2,0	0,7–5,7	0,132
	Não	32	49			
Tipo de parto	Cesárea	62	42	2,2	0,8–5,7	0,064
	Normal	38	58			
Desmame precoce (<6 meses)	Sim	94	23	49,6	12,2–274,7	<0,001
	Não	6	77			

^a Teste qui-quadrado com Odds Ratio e intervalo de confiança de 95% (IC95%); ^b Nenhum caso para a variável de controle.

Tabela 2 Comparação entre os resultados dos parâmetros de resistência à insulina de 104 crianças e adolescentes selecionados no Serviço de Medicina Preventiva da cidade de Aracaju, SE, Brasil.

Parâmetro	Controle Caso	P50	P25–P75	p-valor ^a
Insulina (mU/L)	Obeso	11,3	9–15	<0,001
	Eutrófico	7,2	5,6–9,2	
Glicose (mg/dL)	Obeso	89,0	85–93	0,057
	Eutrófico	88,0	80–91	
Triglicérides (mg/dL)	Obeso	152,0	89–178	<0,001
	Eutrófico	76,5	66–89	
Colesterol (mg/dL)	Obeso	160,0	139–180	0,001
	Eutrófico	145,0	127–156	
HDL (mg/dL)	Obeso	39,0	34–45	<0,001
	Eutrófico	48,0	43–54	
LDL (mg/dL)	Obeso	100,0	87–140	0,021
	Eutrófico	89,0	78–101	
PCR-U (mg/dL)	Obeso	1,5	0,3–2,03	<0,001
	Eutrófico	0,02	0,01–0,1	
Homocisteína (μmol/L)	Obeso	6,0	4,8–7,1	0,144
	Eutrófico	5,4	4,1–7	
IL-10 (pg/mL)	Obeso	4,1	3,1–5,3	0,156
	Eutrófico	3,7	3,0–4,4	
IL-6 (pg/mL)	Obeso	7,7	7,4–9,8	0,701
	Eutrófico	8,2	7,3–9,5	
AST (U/L)	Obeso	23,0	16–32	<0,001
	Eutrófico	12,0	12–17	
ALT (U/L)	Obeso	25,0	18–34	<0,001
	Eutrófico	16,0	13–16	
GGT (U/L)	Obeso	32,0	22–35	<0,001
	Eutrófico	18,0	15–21	
TSH estimulador da tireoide (mU/L)	Obeso	1,5	1–2,1	0,955
	Eutrófico	1,3	1–2,1	
T4 livre (ng/dL)	Obeso	1,0	0,8–1,2	<0,001
	Eutrófico	0,7	0,6–1	
IGF-1 (ng/mL)	Obeso	230,0	190–278	<0,001
	Eutrófico	194,0	178–210	
Cortisol (μg/dL)	Obeso	7,9	6,5–10,5	0,052
	Eutrófico	9,0	7,3–11	
ácido úrico (mg/dL)	Obeso	4,3	3,8–5,2	<0,001
	Eutrófico	3,2	2,5–3,8	

^aTeste U de Mann-Whitney; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR-U: proteína C reativa ultrassensível; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; GGT: gama-glutamil transferase; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

é semelhante a estudos anteriores em adultos. Jiménez-Osorio et al. demonstraram que a presença do polimorfismo AA/AG no gene da leptina está associada à obesidade em pacientes adultos.²¹ Em nossa amostra, também encontramos essa associação. Estudos reportam que o alelo A é um fator protetor contra a obesidade em adultos.^{5,6} Em nosso estudo, pudemos evidenciar essa proteção em crianças e adolescentes eutróficos. A relação entre esses fatores genéticos da leptina na regulação da síntese de leptina é evidente, o que pode ser importante para intervenções terapêuticas em crianças e adolescentes obesos.

O polimorfismo no gene da leptina rs7799039 está localizado na extremidade 5' da região promotora e próximo a um local de ligação do fator de transcrição que regula a transcrição da leptina. A leptina é uma adipocina que regula a ingestão de alimentos, suprimindo o apetite, e os níveis séricos aumentados estão associados a inflamação, estresse oxidativo e desenvolvimento de resistência à insulina.^{4,5,20}

O gene da adiponectina rs17300539, uma adipocina abundantemente produzida pelo tecido adiposo, foi associado à diminuição da expressão sérica da adiponectina em adultos.^{7,22} Em nosso estudo, essa diminuição também foi observada em crianças e adolescentes obesos. A adiponectina participa da homeostase energética e atua no tecido adiposo, sendo que a redução nas concentrações de adiponectina promove lentidão no metabolismo de lipídios e carboidratos, estimulando o consumo de mais alimentos para fornecimento de energia. O alelo A desse gene parece aumentar os níveis de adiponectina devido ao aumento da transcrição, sugerindo uma influência desse alelo nas características relacionadas à obesidade.^{23,24}

O papel do ambiente não pode ser ignorado, embora as variantes genéticas nos genes da adiponectina e da leptina tenham efeitos no consumo de energia e no ganho de peso.^{24,25} No entanto, é necessário entender os mecanismos genéticos envolvidos na gênese da obesidade para se desenvolverem intervenções, ainda na infância e na adolescência, que podem prevenir futuros agravos à saúde que, em alguns casos, são irreversíveis, mas podem ser amenizados por uma equipe interdisciplinar de profissionais de saúde.

Além disso, foi relatado que a obesidade tem um fator hereditário e que adultos negros são mais propensos a serem obesos,³ o que está de acordo com as crianças e adolescentes em nosso estudo. No entanto, nosso resultado difere de estudo publicado em 2016 com 885 idosos brasileiros, em que a obesidade não foi associada à autodeclaração de cor negra, mas sim a variáveis socioeconômicas, como escolaridade e renda familiar, que podem estar relacionadas à cor.^{3,12}

Nosso estudo demonstrou que bebês que iniciaram a alimentação sólida antes dos seis meses de idade, o chamado desmame precoce, tiveram maior chance de obesidade na infância

Tabela 3 Frequência e comparação dos haplótipos adiponectina, leptina e TNF- α entre adolescentes obesos atendidos no Serviço de Medicina Preventiva da cidade de Aracaju, SE, Brasil.

Gene	Haplótipos (n)	Classificação (n)		Odds Ratio	IC95%	p-valor ^a
		Obesos	Eutróficos			
Leptina (rs7799039)	AG/AA (31)	24	7	3,9	1,4–12,1	0,003
	GG ^b (73)	34	39	0,3	0,1–0,7	
Adiponectina (rs17300539)	AG/AA (18)	16	2	8,4	1,8–78,2	0,001
	GG ^b (86)	42	44	0,1	0,1–0,6	
TNF- α (rs1800629)	AG/AA (29)	18	11	1,4	0,6–3,8	0,421
	GG ^b (75)	40	35	0,7	0,3–1,8	

^aTeste Qui-quadrado com Odds Ratio e intervalo de confiança de 95% (IC95%); ^bTipo selvagem.

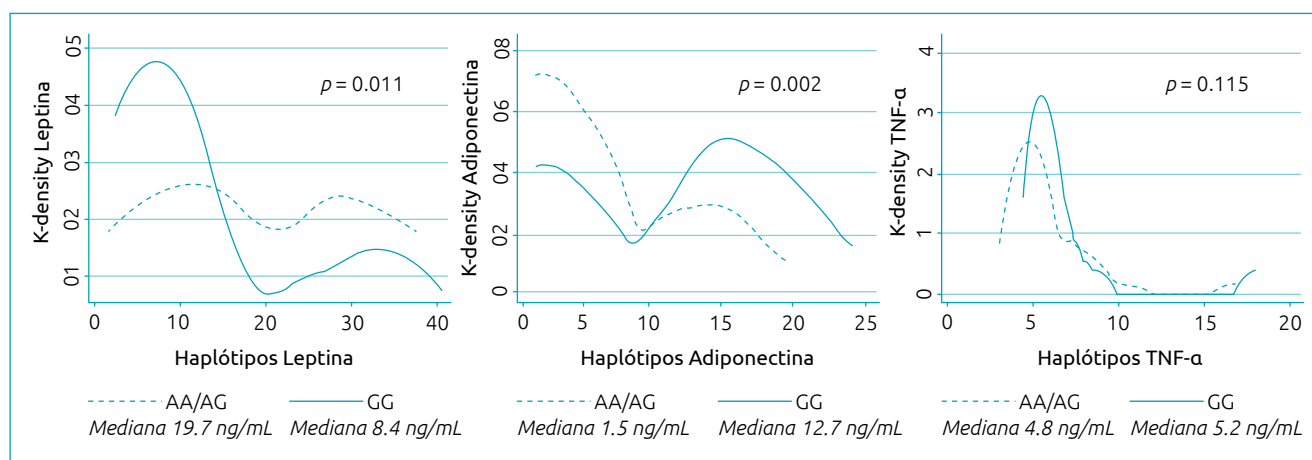


Figura 1 Distribuição por densidade (Kernel) da concentração sérica de leptina, adiponectina e TNF- α nas categorias de haplótipos AA/AG e GG com comparação por Mann-Whitney e apresentação das medianas por haplótipos

e adolescência, o que corrobora as recomendações da OMS de aleitamento materno por seis meses, seguido da introdução gradual de alimentos complementares adequados e seguros, junto com a manutenção da amamentação por até dois anos. Outros estudos epidemiológicos também mostraram que bebês que receberam alimentos sólidos antes dos seis meses de idade têm um risco maior de obesidade em comparação com aqueles que começaram depois.

Em nosso estudo, observamos maior peso ao nascer nos pacientes obesos. O feto reflete, dependendo da nutrição, do crescimento e da composição corporal, os suprimentos e energia que recebe da mãe e também expressa sua dependência da função placentária.^{2,5} Ele também recebe um fluxo de mediadores químicos, que informam sobre o estado nutricional da mãe e possivelmente a qualidade do ambiente pós-natal. Essas informações contribuem para moldar a composição e o tamanho do corpo, bem como estruturar os sistemas endócrino e metabólico do indivíduo.^{2,4}

A obesidade é acompanhada por aumento da circunferência da cintura, o que também foi observado no presente estudo. A circunferência da cintura mais elevada representa um risco maior para o desenvolvimento de diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular e síndrome metabólica. Já foi sugerido que essa medida seja melhor do que o IMC para estimar esses riscos.²

Ao avaliar a relação entre diabetes e obesidade, em nosso estudo, foi possível observar que na infância e na adolescência, as células β -pancreáticas aumentam a produção de insulina como mecanismo compensatório, enquanto a tolerância à glicose permanece normal.¹³

A resistência à insulina em pacientes obesos pode ser explicada pela resposta inflamatória com alteração de substâncias que atuam de forma sistêmica, participando de diversos processos metabólicos, como a leptina, adiponectina e TNF- α , cujo papel na resistência à insulina é fundamental.^{8,13}

Nessa situação, ocorre diminuição da capacidade da insulina de estimular o uso da glicose pelo músculo e tecido adiposo,

causando prejuízo à supressão da lipólise, condição que aumenta a circulação dos ácidos graxos livres e altera ainda mais o transporte da glicose aos tecidos-alvo, inibindo a ação da insulina. A resistência à insulina leva ao aumento da oxidação de ácidos graxos, fornecendo um substrato para a síntese de TRI e aumentando a liberação de colesterol LDL pela diminuição do colesterol HDL.⁹

Em nosso estudo, identificamos a alteração nos níveis dos componentes do perfil lipídico, que é explicada pelo acúmulo de tecido adiposo e pela liberação de ácidos graxos livres, que são em maior proporção direcionados ao fígado para maior produção de TRI e LDLs, contribuindo para o aumento do colesterol total e diminuição do colesterol HDL.¹⁴ Esse perfil lipídico está relacionado ao aumento no risco de desenvolver doenças cardiovasculares, esteatose hepática e resistência à insulina.^{8,13}

O parâmetro PCR-U já foi associado à obesidade em adultos. Em nosso estudo, o aumento da PCR-U foi associado a crianças e adolescentes obesos. Também foi descrita como um importante marcador de futuras doenças coronárias. Os níveis normais na população se mantêm abaixo de 0,5 mg/dL. Os eutróficos do presente estudo apresentaram mediana de 0,02 mg/dL, enquanto os obesos apresentaram mediana de 1,52 mg/dL. Estudos mostram que um pequeno aumento já é considerado fator de risco cardiovascular, independentemente de outros fatores já conhecidos.¹⁵ Embora o parâmetro PCR-U não seja específico para risco cardiovascular, o risco maior de doenças coronárias associadas a crianças e adolescentes obesos é evidente em comparação ao grupo controle.

Os parâmetros hepáticos como AST, ALT e GGT estavam elevados e foram comparados entre obesos e eutróficos, apesar de não estarem acima do valor de referência. A obesidade está associada a várias alterações no fígado resultantes da liberação de ácidos graxos do tecido adiposo para a produção de TRI no fígado, o que leva à esteatose hepática e aumento das enzimas hepáticas, em alguns casos podendo progredir para hepatomegalia, fibrose e cirrose.¹⁶

Sabe-se que a obesidade infantil é multifatorial, sendo a maioria dos casos de natureza exógena; no entanto, pode estar associada a outras causas, especialmente quando acompanhada por mudanças identificáveis no monitoramento do crescimento. Foi descrito que o hipotireoidismo não é causa de obesidade, assim como a obesidade não é causa de hipotireoidismo.¹⁷ No entanto, em nosso estudo, encontramos níveis mais elevados de T4L em indivíduos obesos, e essa elevação não atende aos critérios para patologias do hormônio tireoidiano. Este fato não foi descrito na literatura.

Sabe-se que a hiperinsulinemia, característica observada em nossa amostra, induz uma produção maior de IGF-1

e menor de IGFBP-1 (Insulin-like growth factor-binding protein 1) pelo fígado. A IGFBP-1 é uma proteína de ligação a IGF-1 que inibe sua atividade. Essas alterações induzidas pela insulina resultariam em uma quantidade maior de IGF-1 livre capaz de exercer ações negativas na hipófise para a secreção de GH.¹⁸ Nossos pacientes obesos tinham níveis mais elevados de IGF-1 comparados aos indivíduos eutróficos.

O ácido úrico é um composto orgânico produzido endogenamente no fígado dos humanos. Ele atua como um metabólito de purinas. É formado por adenosina, inosina, hipoxantina, adenina e guanina. É considerado um dos principais antioxidantes hidrofílicos do corpo. O ácido úrico inibe a ação dos radicais livres nas moléculas orgânicas, como as que constituem a membrana celular e o material genético. Em nosso estudo, os pacientes obesos apresentaram níveis mais elevados de ácido úrico, e esse aumento crônico está associado ao risco de síndrome metabólica; no entanto, o aumento agudo em sua concentração parece ser um fator protetor contra o estresse oxidativo.¹⁹

Embora a amostra seja considerada pequena para estudos de polimorfismo em doenças metabólicas crônicas, a população de nosso estudo era multirracial e heterogênea, de crianças e adolescentes com obesidade da região Nordeste do Brasil. Novos estudos devem ser realizados com crianças e adolescentes com obesidade de outras regiões do Brasil com amostra maior.

Concluimos que os polimorfismos AG/AA nos genes da leptina e adiponectina alteram os níveis séricos dessas adipocinas e predisõem à obesidade. Além disso, ocorrem alterações nos marcadores antropométricos, bioquímicos e hormonais, trazendo consequências precoces à saúde dessas crianças e adolescentes.

Agradecimentos

Agradecemos aos colegas da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED) do Brasil e do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade de Salvador, que contribuíram nas várias fases deste estudo.

Financiamento

Esta pesquisa recebeu apoio da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas do Brasil (UNIMED) e recursos financeiros do governo brasileiro: Financiamento do Estado de Mato Grosso (FAPEMAT) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Contribuição dos autores

Desenho do estudo: Menezes CA, Mattos RT, Gomes JAS, Rios-Santos F. *Coleta de dados:* Menezes CA. *Análise de dados:* Menezes CA, Alves-Junior ER, Oliveira Costa GN. *Redação:* Menezes CA, Alves-Junior ER, Oliveira Costa GN, Dombroski TCD, Rios-Santos F. *Revisão:* Alves-Junior

ER, Dombroski TCD, Rios-Santos F. *Supervisão do estudo:* Rios-Santos F.

Declaração

O banco de dados que deu origem ao artigo está disponível com o autor correspondente.

REFERÊNCIAS

- Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019;17:212. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Gregory JW. Prevention of obesity and metabolic syndrome in children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:669. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00669>
- Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* 2015;33:673-89. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
- Simonds SE, Pryor JT, Ravussin E, Greenway FL, Dileone R, Allen AM, et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell.* 2014;159:1404-16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.058>
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *C R Biol.* 2017;340:87-108. <https://doi.org/10.1016/j.crvi.2016.11.007>
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019;11:2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- Kroll C, Mastroeni SS, Veugeliers PJ, Mastroeni MF. Associations of ADIPOQ and LEP gene variants with energy intake: a systematic review. *Nutrients.* 2019;11:750. <https://doi.org/10.3390/nu11040750>
- Faria AP, Ritter AM, Gasparetti CS, Corrêa NB, Brunelli V, Almeida A, et al. A proposed inflammatory score of circulating cytokines/adipokines associated with resistant hypertension, but dependent on obesity parameters. *Arq Bras Cardiol.* 2019;112:383-9. <https://doi.org/10.5935/abc.20190032>
- Zheng S, Xu H, Zhou H, Ren X, Han T, Chen Y, et al. Associations of lipid profiles with insulin resistance and β cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation. *PLoS One.* 2017;12:e0172221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172221>
- Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002;1-190. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.45>
- Seitzer U, Swider C, Stüber F, Suchnicki K, Lange A, Richter E, et al. Tumour necrosis factor alpha promoter gene polymorphism in sarcoidosis. *Cytokine.* 1997;9:787-90. <https://doi.org/10.1006/cyto.1997.0224>
- Fradkin C, Valentini NC, Nobre GC, Santos JO. Obesity and overweight among Brazilian early adolescents: variability across region, socioeconomic status, and gender. *Front Pediatr.* 2018;6:81. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00081>
- Greenhill C. Mechanisms of insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:565. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0083-4>
- Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K, et al. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr.* 2003;142:368-72. <https://doi.org/10.1067/mpd.2003.205>
- Kozan O, Buyukozturk K, Ilerigelen B, Kabakci G, Koylan N, ICEBERG Investigators. The impact of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels on cardiovascular risk stratification of hypertensive patients: results of the ICEBERG study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9:500-5. <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2007.05738.x>
- Agbim U, Carr RM, Pickett-Blakely O, Dagogo-Jack S. Ethnic Disparities in Adiposity: Focus on Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Visceral, and Generalized Obesity. *Curr Obes Rep.* 2019;8:243-54. <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00349-x>
- Thiagarajan S, Babu T, Balaji R. Subclinical hypothyroidism in obese South Indian children. *Indian J Pediatr.* 2019;86:662. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02966-9>
- Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73:139-60. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30696-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30696-4)
- Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005;11:4145-51. <https://doi.org/10.2174/138161205774913255>
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases, and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39:1176-88. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.40>
- Jiménez-Orsorio AS, Musalem-Younes C, Cárdenas-Hernández H, Solares-Tlapechco J, Costa-Urrutia P, Medina-Contreras O, et al. Common polymorphisms linked to obesity and cardiovascular disease in Europeans and Asians are associated with type 2 diabetes in Mexican Mestizos. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:40. <https://doi.org/10.3390/medicina55020040>

22. Tumminia A, Vinciguerra F, Parisi M, Graziano M, Sciacca L, Baratta R, et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: Role in endocrine cancer risk. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2863. <https://doi.org/10.3390/ijms20122863>
23. Bouatia-Naji N, Meyre D, Lobbens S, Seron K, Fumeron F, Balkau B, et al. ACDC/adiponectin polymorphisms are associated with severe childhood and adult obesity. *Diabetes.* 2006;55:545-50. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0971>
24. Palit SP, Patel R, Jadeja SD, Rathwa N, Mahajan A, Ramachandran AV, et al. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: association with obesity and type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2020;10:2904. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62762-w>
25. Sheikh AB, Nasrullah A, Haq S, Akhtar A, Ghazanfar H, Nasir A, et al. The interplay of genetics and environmental factors in the development of obesity. *Cureus.* 2017;9:e1435. <https://doi.org/10.7759/cureus.1435>