

Associação entre polimorfismos no gene/ receptor da leptina e obesidade: uma revisão de literatura

Association between polymorphisms in the leptin
gene / receiver and obesity: a literature review

Joice Cristina Kuchler¹, Emi Elaine Stefanski Batistti², Cleunir de Fatima Candido de Bortoli³, Léia Carolina Lucio⁴

1. Enfermeira, discente do programa de mestrado em ciências da saúde - Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Email: joicekuchler97@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1515-3563>
2. Enfermeira. Especialização em Docência no Ensino Superior. Professora do curso de graduação em Enfermagem do Centro Universitário de Pato Branco - UNIDEP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6525-3047>
3. Enfermeira. Mestre em Enfermagem. Professora do curso de graduação em Enfermagem do Centro Universitário de Pato Branco - UNIDEP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1266-5267> <https://orcid.org/0000-0002-1266-5267>
4. Doutora em Ciências pela Universidade Estadual de Maringá. Docente e Coordenadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde - UNIOESTE. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8094-4188>

CONTATO: Emi Elaine Stefanski Batistti | Rua Gelmino Martignoni, 875 - Bairro São Francisco | Pato Branco | Paraná | Telefone: (46) 99113 9192 | E-mail: emi.batistti@unidep.edu.br

COMO CITAR: Kuchler JC, Batistti EES, Bortoli CFC, Lucio LC. Associação entre polimorfismos no gene/receptor da leptina e obesidade: uma revisão de literatura. R. Saúde Públ. Paraná. 2020 Jul;3(1):120-128.



COPYRIGHT Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

RESUMO Mutações na leptina ou em seu receptor causam a denominada obesidade mórbida relacionada à deficiência de leptina congênita, capaz de ser revertida eficazmente pela terapia com leptina. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura relacionada a evidências de Associação entre polimorfismos no gene/receptor da leptina avaliados por meio da reação em cadeia de polimerase e presença de obesidade. Foram incluídos artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, na íntegra, entre 2009 e 2019, que respondessem a problemática da pesquisa. A busca deu-se nas bases de dados: SCIELO, PUBMED e LILACS, a partir dos descritores PCR, Leptin, Obesity; a amostra final foi constituída de 09 artigos. Concluiu-se que polimorfismos no gene codificador/receptor desse hormônio regulador da ingestão de alimentos e energia metabólica podem ser um dos mais promissores candidatos no que diz respeito a biomarcadores da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Reação em Cadeia da Polimerase. Obesidade Mórbida. Leptina. Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

ABSTRACT Mutations in leptin or in its receptor cause morbid obesity related to congenital leptin deficiency that can be effectively reversed with leptin therapy. In this sense, the aim of the study is to perform an integrative literature review related to evidence of the association between gene/leptin receptor polymorphisms, evaluated through polymerase chain reaction, and the presence of obesity. Publications in Portuguese, English and Spanish, in full, between 2009 and 2019, which responded to the research problem were included. The search was made in the following databases: SCIELO, PUBMED and LILACS, using the descriptors PCR, Leptin, Obesity; the final sample consisted of 09 articles. It is concluded that polymorphisms of coding gene/receptor of this food intake regulating hormone and metabolic energy may be more promising candidates for a biological risk of obesity.

KEYWORDS: Polymerase Chain Reaction. Obesity, Morbid. Leptin. Polymorphism, Single Nucleotide.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica e multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal, sendo considerada pela OMS como um dos maiores problemas de saúde em todo o mundo¹. Advinda da hiperplasia ou hipertrofia de adipócitos², tem impacto negativo na etiologia e agravamento de diversas doenças, sendo importante fator de risco para as doenças crônicas não transmissíveis³.

Em 2015 cerca de 600 milhões de adultos em todo o mundo eram obesos⁴. Com a prevalência crescente de tal patologia, estimativas apontam que mais de 18% dos adultos serão acometidos pela obesidade até 2025⁵.

A Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica afirma que a etiologia de tal condição é multifatorial, advinda da interação de fatores ambientais, comportamentais, alterações endócrinas e aspectos genéticos⁶.

Diante desta problemática, são crescentes os estudos visando aumentar o conhecimento acerca da obesidade para então possibilitar sua promoção de prevenção. A descoberta da leptina na década de 1990 trouxe novas perspectivas diante da fisiopatologia e tratamento da obesidade⁷.

Caracterizada como um hormônio secretado pelos adipócitos, a leptina atua como um sinal aferente em um ciclo de *feedback* negativo, com intuito de manter o controle homeostático da massa do tecido adiposo. Para tanto, estabelece importantes conexões com o hipotálamo devido a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica⁸.

O hormônio leptina atua sobre os neurônios no hipotálamo, modificando a atividade e a expressão de vários peptídeos hipotalâmicos reguladores do gasto de energia e do apetite, onde alterações nesse circuito neural causam formas de obesidade. A diminuição de níveis de leptina ocorre durante a privação energética e provoca respostas adaptativas em muitos sistemas fisiológicos, objetivando reduzir o gasto de energia⁹.

Casos típicos e frequentes de obesidade apresentam como forte característica a resistência à leptina e hiperleptinemia. Em contrapartida, mutações na leptina ou em seu receptor causam a denominada obesidade mórbida relacionada à deficiência de leptina congênita, capaz de ser revertida eficazmente pela terapia com leptina⁸.

Diante desse cenário, é crescente a busca pelo conhecimento de informações sobre genes mais suscetíveis à obesidade, sendo que cerca de 118 genes vêm sendo pesquisados. E, sobre o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) desses genes, especialmente, aqueles que codificam receptores da leptina, podendo aumentar a suscetibilidade à obesidade¹⁰.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura relacionada a evidências de associação entre polimorfismos no gene/receptor da leptina avaliados por meio da reação em cadeia de polimerase e presença de obesidade.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, que se baseia na síntese do conhecimento acerca de determinado assunto por meio dos estudos publicados sobre a temática, permitindo a realização de conclusões gerais a respeito do tema de interesse, bem como o levantamento de lacunas de conhecimento para novas pesquisas. Deste modo, esse método visa apoiar a tomada de decisão com embasamento científico e a consequente melhoria da prática clínica¹¹.

Para a elaboração da pesquisa, as seguintes etapas foram percorridas: estabelecimento de objetivos da revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos (seleção da amostra); designação das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados.

A questão norteadora do estudo se relacionou à seguinte problemática: polimorfismos no gene/receptor da leptina estão associados à obesidade?

Os critérios de inclusão dos artigos definidos inicialmente para a presente revisão integrativa, foram: artigos publicados em língua portuguesa, inglesa e espanhola, na íntegra, em um recorte temporal entre

2009 e 2019, sendo que os mesmos deveriam corresponder à problemática da pesquisa.

Procurou-se ampliar o âmbito da pesquisa minimizando possíveis vieses na etapa de busca dos estudos, no processo de elaboração da revisão integrativa. Deste modo, a pesquisa foi realizada pelo acesso on-line, utilizando as três bases de dados, a saber: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *PubMed* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), a partir dos descritores padronizados e disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *PCR, Leptin, Obesity*.

Após a seleção dos artigos conforme critérios de inclusão, foram excluídos aqueles encontrados em mais de um banco de dados, bem como aqueles que não respondiam à questão de pesquisa. Ao final a amostra foi constituída de 09 artigos.

RESULTADOS

O Quadro 1 apresenta os resultados da estratégia de busca por meio das fontes consultadas, sendo que *E* representa os artigos encontrados e *S* os artigos selecionados. Foram encontrados ao todo 748 artigos.

Quadro 1 - Resultados da estratégia de busca, nas bases de dados *SciELO*, *LILACS* e *PubMed*, no período entre 2009 e 2019.

DESCRITOR	SciELO	Lilacs	PubMed	Total selecionado
PCR, Leptin, Obesity	E:12	E:22	E:705	09
	S:01	S:02	S:06	

Fonte: Elaborado pelo autor (2019)

A exclusão de artigos em função da duplicidade em mais de uma base de dados, e também por não responderem a problemática de pesquisa, bem como por não se enquadrarem no período de pesquisa, resultou numa amostra final de 09 artigos, conforme apresentado no Quadro 2.

A base de dados onde foram encontrados o maior número de publicações foi *PubMed* (07), seguido de *LILACS* (02) e *SciELO* (01).

Com respeito ao ano de publicação, dois artigos foram publicados em 2018, três em 2016, três em 2013, e apenas um em 2010, demonstrando que houve crescimento constante no número de publicações acerca da temática, na sequência de anos pesquisados.

Quadro 2 - Relação dos estudos incluídos para a análise, apresentando a obra, objetivos, GENE/PCR, métodos e principais resultados.

OBRA	OBJETIVO	GENE /PCR	MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
<p>Associação de polimorfismos no receptor da leptina com obesidade e DM II na população de Coimbatore. MURUGESAN et al., 2010</p>	<p>Explorar a associação de polimorfismos do receptor da leptina (K109R,Q223R e K656N) com obesidade e diabetes tipo 2 em indivíduos diabéticos e não diabéticos recrutados a partir da população local de Coimbatore.</p>	<p>K109R, Q223R e K656N PCR-RFRP</p>	<p>O presente estudo incluiu 300 indivíduos, incluindo 150 não-diabéticos como controle e 150 diabéticos com idade entre 30 e 60 anos como caso, recrutados do PSG Hospitais, Coimbatore. Medições antropométricas, Concentrações de leptina e insulina também foram calculadas.</p>	<p>Ospolimorfismos testados neste estudo indicam associação significativa entre Q223R e IMC RCQ leptina e insulina. Estes achados corroboram a hipótese de que o polimorfismo Q223R está associado à obesidade. E os Polimorfos K109R e K565N não possuem associação significativa.</p>
<p>Análise de haplótipos de polimorfismos do gene da leptina em obesidade entre a população Malaysia SHAMSUDDIN, AHMAD, A. TAIB, 2018</p>	<p>Determinar a associação única e haplotípica da leptina no polimorfismo genéticos (G2548A, H1328080 e A19G) com a obesidade entre a população da Malásia.</p>	<p>G2548A, H1328080 e A19G PCR-RFLP</p>	<p>O estudo foi composto por 249 adultos malaios. Destes, 148 foram classificados em obesidade primária e 101 com obesidade e excesso de peso por triagem, pelo Índice de Massa Corporal (IMC).</p>	<p>Análise de associação haplotípica mostrou uma indicação do haplótipo AAG (G2548A, H1328080 e A19G sequência) com efeito de suscetibilidade à obesidade.</p>
<p>Ensaio de Mutação de Amplificação Mismatch Análise de PCR em tempo real do gene da leptina Polimorfismos G2548A e A19G e Soro Leptina na Infância SAVINO et al., 2016</p>	<p>Genotipar a SNPs G2548A e A19G no gene <i>LEP</i> usando os polímeros de comprimento e possíveis associações da variabilidade genética do <i>LEP</i> e soroconcentração em lactantes.</p>	<p>SNPs G2548A e A19G PCR-RFLP</p>	<p>Avaliados 30 lactentes com menos de 6 meses saudáveis. Critério de inclusão foram tempo gestacional entre 37 e 42 semanas, peso ao nascer entre 2,500kg e 4,000kg, <i>Apgar Score</i> maior que 7 após 5 minutos e com alimentação materna exclusiva.</p>	<p>Os resultados atuais, no contexto de estudos anteriores, mostram que os polimorfismos do gene <i>LEP</i> podem estar envolvidos nos valores séricos de leptina e estarem ligados à obesidade na vida mais tarde.</p>
<p>Associação entre polimorfismos Leptina em três famílias consanguíneas com obesidade FOURATI, et al., 2013</p>	<p>Determinar se o gene <i>LEP</i> está associado à obesidade na população da Tunísia.</p>	<p>H1328084H1328082 rs10487506, H1328081 H1328080 G-2548A E A19G. PCR-RFLP/</p>	<p>Participaram 33 indivíduos obesos de três famílias tunisianas consanguíneas, assim como 52 indivíduos não obesos não relacionados.</p>	<p>Estudo forneceu que duas variantes funcionais na região reguladora do gene <i>LEP</i> estão associadas. Com o nível plasmático de leptina como um traço quantitativo. Sugeriu-se que o H1328084 e o A19G tenham um papel importante no nível plasmático da leptina, além de mudar os locais de ligação fator de transcrição.</p>
<p>Polimorfismos do gene do receptor de leptina e obesidade mórbida em pacientes no México RODRIGUEZ, et al., 2016</p>	<p>Explorar a associação de seis polimorfos do gene <i>LEPR</i> em pacientes com obesidade mórbida no México.</p>	<p>rs1137100, rs1137101, rs1805134, Ser492Thr, rs1805094 e rs1805096 PCR-RFLP</p>	<p>Avaliados 28 pacientes com obesidade mórbida, e 56 sem gordura, voluntários saudáveis não relacionados.</p>	<p>Os resultados sugerem que o polimorfismo rs1805134 poderia estar envolvido no desenvolvimento de patologias mórbidas. Enquanto que nenhum dos alelos do gene do receptor da leptina, rs1137100, rs1137101, rs1805094 e rs1805096 foram associados como fatores de risco.</p>

<p>Polimorfismos em genes envolvidos na leptina-melanocortina</p> <p>As vias estão associadas a cardiometabolismo relacionado à obesidade população do Sul do Chile.</p> <p>MANRIQUEZ, V. et al., 2018</p>	<p>O objetivo deste estudo foi investigar a associação dos Polimorfismos da leptina com obesidade, e outras alterações metabólicas em indivíduos no Sul do Chile.</p>	<p>LEP -rs7799039 LEPR- rs1137101 MC3R rs3746619 MC4R rs7782313 rs3827103 LEPR p. Gln223Arg</p> <p>PCR em tempo real/ Taqman</p>	<p>Avaliados 200 indivíduos que foram agrupados como peso normal (IMC 18,0–24,9 kg / m²), excesso de peso (IMC 25,0 a 29,9 kg / m²) e obesos (IMC C 30 kg / m²). Medidas antropométricas e parâmetros bioquímicos foram avaliados.</p>	<p>Os resultados sugerem que variantes genéticas em LEP, LEPR e MC4R podem ser úteis biomarcadores de risco cardiometabólicos em nossa população, que devem ser mais explorados em estudos que utilizem tamanhos maiores de amostra.</p>
<p>A Mutação N103K da leptina (LEP) gene e obesidade severa precoce no Paquistão</p> <p>SHABANA, HASNAIN S., 2016.</p>	<p>Nosso objetivo foi analisar a prevalência dessa mutação em indivíduos paquistaneses.</p>	<p>N103K</p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>Um total de 475 indivíduos não relacionados foi selecionado. Foram analisados bioquímicos e biométricos, e dados voltados ao estilo de vida.</p>	<p>As mutações no gene LEP contribuem significativamente para as formas monogênicas da obesidade e são importantes devido à disponibilidade de opções de tratamento.</p>
<p>Polimorfismos no gene do receptor da leptina são associados com adiposidade e metabolismo em indivíduos brasileiros</p> <p>OLIVEIRA, et al., 2013</p>	<p>Investigar a influência da LEP e variantes comuns de LEPR sobre adiposidade e biomarcadores do metabolismo em uma amostra de obesos e não obesos na cidade de São Paulo.</p>	<p>LEP 2548G> A) e LEPR Lys 109Arg (c.326AG) Gln233Arg (c.668AG) Lys656Asn (c.1968GC)</p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>Um grupo de 326 indivíduos brasileiros não relacionados, 148 obesos e 178 não-obesos, 87 homens e 239 mulheres. Todos os participantes declararam que eram de descendência europeia e caucasiana.</p>	<p>Polimorfismos LEPR estão associados à obesidade, hiperleptinemia e perfil lipídico aterogênico, sugerindo o seu potencial papel na resistência à leptina e risco cardiovascular.</p> <p>Além disso, o haplótipo LEPR 3 confere suscetibilidade à adiposidade e hiperleptinemia na população.</p>
<p>Polimorfismos nos genes LEPR, PPARG e APM1: associações com ingestão energética e parâmetros metabólicos em crianças em idade precoce.</p> <p>ZANDONÁ, et al., 2013</p>	<p>Avaliar a associação de polimorfismos de nucleotídeo único em cinco genes com parâmetros antropométricos, metabólicos e dietéticos em crianças.</p>	<p>LEP -2548G>A, LEPR Gln223Arg, APM1 -11391G>A, APM1 -11377C>G, PPARG Pro12Ala eUCP1 -3826A>G</p> <p>PCR RFLP</p>	<p>Em uma coorte sul-brasileira composta por 325 crianças acompanhadas desde o nascimento até os 4 anos. Analisados o receptor da leptina (LEPR), diponectina (APM1), receptor ativado por proliferadores de peroxissomas gama (PPARG) e proteína desacopladora 1.</p>	<p>Dois dos seis SNPs (LEPR223Arg e PPARG12Ala) estudados apresentaram associações consistentes, mostrando que aos 4 anos de idade já é possível detectar as influências de variantes genéticas sobre a suscetibilidade ao excesso de peso.</p>

Fonte: elaborado pelo autor (2019)

DISCUSSÃO

Todos os artigos pesquisados nessa revisão de literatura apontaram para a associação significativa entre a presença de polimorfismos na leptina/receptor e predisposição à obesidade, com ou sem alterações cardiometabólicas.

O método de PCR predominantemente utilizado (08/09 artigos) foi RFLP (polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição), procedimento no qual o DNA das amostras a serem analisadas é submetido à digestão por enzimas de restrição que irão gerar polimorfismos no comprimento dos fragmentos, amplamente utilizado na detecção de SNPs devido a sua especificidade¹². Em todos os 09 artigos pesquisados a realização da PCR ocorreu a partir da obtenção de amostras de sangue periférico.

Pesquisadores investigaram a associação de polimorfismos do receptor da leptina (K109R, Q223R e K656N) com obesidade e diabetes tipo 2 em uma amostra de 300 indivíduos diabéticos e não diabéticos, da população de Coimbatore, Índia¹⁰. Análise genotípica foi feita usando reação em cadeia da polimerase convencional (PCR) - polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP), correlacionada com índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ), bem como níveis de insulina e leptina. Os resultados apontaram associação significativa com o IMC, RCQ, leptina e insulina para o polimorfismo Q223R. Os achados corroboram a hipótese de que o polimorfismo Q223R está associado à obesidade. Para Q223R, foi criado para o seu alelo variante e produziu os fragmentos de 173 e 469 pb, visualizados em 2% gel de agarose. O primer para amplificar a região do Q223R foi projetado usando a tecnologia de DNA integrada.

Estudo conduzido na Malásia¹³ analisou a relação entre os SNPs e a associação haplotípica do gene da leptina que foram atribuídos como G2548A, H1328080 e A19G com obesidade. Os participantes foram 148 indivíduos com sobrepeso/obeso (grupo caso) e 101 participantes estróficos (grupo controle), totalizando 249 participantes. A genotipagem foi realizada por PCR. Os resultados a partir da análise de associação haplotípica apontam todos os SNP com associação positiva para susceptibilidade à obesidade.

Corroborando com o estudo supracitado, outra pesquisa¹⁴ também encontrou associação entre SNP G2548A e A19G, e predisposição à obesidade, a partir do mesmo processo de genotipagem. Este estudo avaliou trinta lactentes caucasianos saudáveis de 6 meses de idade e apontou que os polimorfismos do gene *LEP* podem estar envolvidos nos valores séricos de leptina e, conseqüentemente, estar ligados à suscetibilidade da obesidade mais tarde na vida.

Estudo de base familiar realizado na Tunísia teve como objetivo determinar se o gene *LEP* está associado à obesidade¹⁵. Para tanto, efetuou-se genotipagem de três famílias consanguíneas, incluindo 33 indivíduos (27 obesos e 6 não obesos) para sete SNPs da *LEP*, sendo eles: H1328084, H1328082, rs10487506, H1328081, H1328080, G-2548A e A19G, através de PCR. Concluiu-se que existe associação positiva entre SNPs H1328084 e A19G, e níveis e regulação de leptina no plasma.

Pesquisa que explorou a associação de seis polimorfismos do gene *LEPR* em pacientes com obesidade mórbida, em uma amostra de 28 pacientes com a patologia e 56 não obesos¹⁶. A partir do método de PCR, investigaram-se os polimorfismos rs1137100, rs1137101, rs1805134, Ser492Thr, rs1805094 e rs1805096 *LEPR*. Destacou-se que o polimorfismo rs1805134 poderia estar envolvido no desenvolvimento de patologias mórbidas.

Pesquisa conduzida no Chile visando avaliar a relação entre polimorfismos da leptina e obesidade, foi realizada com indivíduos eutróficos (n=68), sobrepeso (n = 67) e obesos (n = 65). Foram analisados parâmetros bioquímicos (glicemia e perfil lipídico) e a análise por PCR de seis Polimorfismos *LEP* rs7799039, *LEPR* rs1137101, *LEPR* p.Gln223Arg, MC3R rs3746619 e rs3827103 e MC4R rs17782313, utilizando alelos ensaios de discriminação. Os autores concluíram que os resultados sugerem que polimorfismos em *LEP*, *LEPR* e MC4R podem ser biomarcadores úteis de relacionados à obesidade alterações cardiometabólicas¹⁷.

Estudo realizado¹⁸ em dois hospitais de São Paulo, Brasil, também sugere que polimorfismos *LEPR* estão associados à obesidade, sugerindo o seu potencial papel na resistência à leptina e risco cardiovascular. Os genes analisados nos 326 indivíduos foram *LEP* -2548G> A e *LEPR* Lys109Arg (c.326A> G), Gln233Arg (c.668A> G) e os polimorfismos Lys656Asn (c.1968G> C) foram detectados por PCR-RFLP, concomitantemente a tal análise, efetuou-se a dosagem de leptina. Observou-se uma relação entre *LEPR* 223Arg, aumento da circunferência e leptinemia, enquanto *LEPR* 109Arg foi associado com colesterol total elevado e triglicérides. Portadores de haplótipo *LEPR* 3 (AGG: 109Lys / 233Arg / 656Lys) apresentam risco aumentado para

obesidade (OR: 2,56, IC 95%: 1,19-5,49, $p = 0,017$). Além disso, este haplótipo foi associado ao aumento do IMC e leptinemia.

Corroborando com os estudos citados anteriormente nesse artigo, uma pesquisa realizada no Brasil¹⁹ também encontrou associação significativa entre o alelo LEPR223Arg (rs1137101) e a suscetibilidade ao excesso de peso. Seus resultados partem da análise do alelo em questão com parâmetros antropométricos, metabólicos e dietéticos em uma coorte sul-brasileira de 325 crianças acompanhadas desde o nascimento até os 4 anos de idade. O autor concluiu que a influência de variantes genéticas do alelo LEPR223Arg (rs1137101) predispõe maior consumo energético diário.

Encontraram²⁰ significativa contribuição as mutações no gene LEP para as formas monogênicas da obesidade, em sua pesquisa conduzida no Paquistão. Seus resultados são advindos da análise de parâmetros bioquímicos de um total de 475 sujeitos, bem como pela genotipagem dos mesmos com relação ao gene N103K pela análise PCR-RFLP.

Enfatizam-se as múltiplas pesquisas realizadas com os genes rs1137101¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹, 2548G¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹, e também A19G¹³⁻¹⁴⁻¹⁵, que tiveram resultados consensuais no que diz respeito à associação entre os mesmos e propensão à patologia em estudo.

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura encontrou e incluiu estudos realizados em diversos países, idades e condições, e apresentou resultados consensuais no que diz respeito a pelo menos um dos genes da leptina pesquisados e a predisposição à obesidade. Dessa forma, evidencia-se que polimorfismos no gene codificador/receptor desse hormônio regulador da ingestão de alimentos e energia metabólica podem ser um dos mais promissores candidatos no que se refere a biomarcadores dessa patologia.

A busca por estratégias que melhor compreendam o contexto fisiopatológico da obesidade contribuem para ações de prevenção, promoção e recuperação da saúde. O fato de tantos sistemas e órgãos serem afetados pela inflamação durante a obesidade sugere que novas abordagens terapêuticas podem surgir na busca por uma melhor compreensão desse processo.

REFERÊNCIAS

1. Pierre V, et al. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization (On-line).Out/jul 2010;58(10).
2. Carvalho DN, et al. Inflammatory aspects of adipose tissue in obesity. J Amazon Health Science. Jul/dez 2016;2(1):85-95.
3. Brasil. Manual de diretrizes para o enfrentamento da obesidade na saúde suplementar brasileira. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Diretoria de Normas e Habilitação dos Produtos (livro on-line). Rio de Janeiro, 2017.
3. Cozier YC, Govender P, Berman JS. Obesity and sarcoidosis: consequence or contributor? Curr Opin Pulm Med. 2018;24(5):487-494.
4. Brien PDO, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. Lancet Neuro I [Internet] jun2017 [citado em 2020 Mai 03];16(1):465-77. Disponível em: DOI: 10.1016 / S1474-4422 (17) 30084-4.
5. Abeso. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade (On-line) 4.ed. São Paulo, 2016.

6. Lacerda MS, Malheiros GC, Abreu AOW. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. *Rev Cient FMC (On-line)*. 2016;11(2):25-31.
7. Farrati OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. Out 2015;22(5):353-9.
8. Friedman J. The long road to leptin. *J ClinInvest [Internet]* Dez 2016. [citado em 2020 Mai 03];126(12):4727-34. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI91578>.
9. Murugesan D, Arunachalam T, Ramamurthy V, Subramanian S. Association of polymorphisms in leptin receptor gene with obesity and type 2 diabetes in the local population of Coimbatore. *Hum J indiano Genet [Internet]* 2010 Maio. [citado em 2020 Mai 03];16(2):72-7. Disponível em: DOI: 10.4103 / 0971-6866.69350.
10. Silva RB, et al. PCR-RFLP no éxon II do gene da leptina e avaliação das características físicas da carne de caprinos machos inteiros saanen e cruzados saanen X boer. Rio de Janeiro: Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2016. Dissertação mestrado em ciências.
11. Soares CB, et al. Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2014;48(2):335-45.
12. Shamsuddlin AA, Ahmad A, Taib WRW. Haplotype analysis of leptin gene polymorphisms in obesity among Malays in Terengganu, Malaysia population. *Med J Malaysia*. 2018;73(5):281-85.
13. Savino F, et al. Mismatch Amplification Mutation Assay Real-Time PCR Analysis of the Leptin Gene G2548A and A19G Polymorphisms and Serum Leptin in Infancy: A Preliminary Investigation. *Hormone research in pediatrics [Internet]* Mar 2016 [citado em 2020 Mai 03];85(5). Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07315724.2017.1318723>
14. Fourati M, Mnif H, Kharrat N, Charfi N, Kammoun H, Fendri N, et al. Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity. *Gene [Internet]* 2013. [citado em 2020 Mai 03];527(1):75-85. Disponível em: DOI: 10.1016 / j.gene.2013.05.064
15. Rodriguez MER, et al. Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas [Internet]* 2016 [citado em 2020 Mai 03];153(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41065-016-0006-0>
16. Manriquez V, Aviles J, Salazar L, Saavedra N, Seron P, Lanas F, et al. Polymorphisms in Genes Involved in the Leptin-Melanocortin Pathway are Associated with Obesity-Related Cardiometabolic Alterations in a Southern Chilean Population. *Mol Diagn Ther [Internet]* 2018 [citado em 2020 Mai 03];22(Issue 1):101-113. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>
17. Oliveira R, Cerda A, Genvigir FDV, Sampaio MF, Armaganijan D, Bernik MMS, et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*. 2013 Dez [citado em 2020 Mai 03];57(9):677-84. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000900002>.
18. Zandoná MR, Rodrigues RO, Albiero L, Campagnolo PD, Vitolo MR, Almeida S, et al. Polymorphisms in *LEPR*, *PPARG* and *APM1* genes: associations with energy intake and metabolic traits in young children. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]* Nov 2013; [Citado em 2020 mai 03];57(8):603-11.
19. Shabana, Hasnain, S. The p. N103K mutation of leptin (*LEP*) gene and severe early on set obesity in Pakistan. *Biol Res. [Internet]* 2016 [Citado em 2020 mai 03];49(23). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40659-016-0082-7>

RECEBIDO: 31/03/2020

ACEITO: 09/06/2020