

ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO A668G LEPR COM A OBESIDADE¹

Paloma Souza Santos-Campos², Patrícia Santos Pereira Lima³

RESUMO

A obesidade é um problema de saúde pública mundial, caracterizada por acúmulo excessivo de gordura que reflete em perigo à saúde. Um importante regulador fisiológico que atua regulando o apetite e o equilíbrio energético é o hormônio da leptina (LEP), o qual realiza sua função a partir da sinalização cerebral desencadeada por meio da ligação com seu receptor (LEPR). Portanto, alterações na estrutura do receptor podem acarretar em alterações na sinalização necessária para regular o apetite, resultando em desequilíbrio fisiológico. Dessa maneira, o polimorfismo A668G *LepR* tem sido investigado quanto a sua contribuição para a desregulação do apetite e consequentemente uma maior deposição de gordura. À vista disso, o objetivo da pesquisa foi analisar a associação do polimorfismo A668G *LepR* com a obesidade. Foram avaliadas 184 amostras classificadas em peso normal, sobrepeso e obesidade, conforme o Índice de Massa Corpórea (IMC). A genotipagem foi realizada por PCR-RFLP. O alelo A apresentou frequência de 0,67, 0,63 e 0,63 nos grupos peso normal, sobrepeso e obesidade e o alelo G frequências de 0,33, 0,37 e 0,37, respectivamente. O genótipo AA obteve frequências de 0,30, 0,32 e 0,31 para peso normal sobrepeso e obesidade, o genótipo AG apresentou frequências de 0,70, 0,60 e 0,64 e o GG com frequências de 0, 0,08 e 0,05, respectivamente. Os grupos não estão em Equilíbrio de Hardy Weinberg (EHW), no entanto, não apresentaram diferenciação gênica ou genotípica. As análises estatísticas não indicaram associação do polimorfismo com a obesidade nem mesmo com as demais variáveis analisadas, no entanto, indivíduos com genótipo GG apresentam em média valores de IMC e RCE maiores do que os indivíduos AA e AG, e nas mulheres, valores de CC e RCQ. No entanto, a análise pelo Modelo Dominante, indicou a presença de maiores valores de índice glicêmico em indivíduos AA, e pelo Modelo Recessivo, mulheres com genótipo GG possuem em média maiores valores de Circunferência da cintura (CC). Nossos resultados não indicaram associação do polimorfismo A668G *LepR* com a obesidade e com demais variáveis, em vista disso, destaca-se a necessidade de mais estudos com foco em entender os efeitos do polimorfismo na fisiologia humana.

PALAVRAS-CHAVE: Genética, Obesidade, Polimorfismo

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE A668G LEPR POLYMORPHISM WITH OBESITY

ABSTRACT

¹IC-UESB e FAPESB

²Graduanda em Ciências Biológicas, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia

³Profa. Dra., Departamento de Ciências Naturais, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia

Obesity is a global public health problem, characterized by excessive fat accumulation that poses a health risk. An important physiological regulator that regulates appetite and energy balance is the hormone leptin (LEP), which performs its function through brain signaling triggered by binding to its receptor (LEPR). Therefore, alterations in the receptor structure can lead to changes in the signaling required to regulate appetite, resulting in physiological imbalance. Therefore, the A668G LepR polymorphism has been investigated for its contribution to appetite dysregulation and, consequently, increased fat deposition. Therefore, the objective of this study was to analyze the association of the A668G LepR polymorphism with obesity. One hundred and eighty-four samples classified as normal weight, overweight, or obese, according to Body Mass Index (BMI), were evaluated. Genotyping was performed by PCR-RFLP. The A allele presented frequencies of 0.67, 0.63 and 0.63 in the normal weight, overweight and obese groups and the G allele frequencies of 0.33, 0.37 and 0.37, respectively. The AA genotype obtained frequencies of 0.30, 0.32 and 0.31 for normal weight, overweight and obesity, the AG genotype presented frequencies of 0.70, 0.60 and 0.64 and the GG with frequencies of 0, 0.08 and 0.05, respectively. The groups are not in Hardy-Weinberg equilibrium (HWE); however, they did not present genetic or genotypic differentiation. Statistical analyses did not indicate an association between the polymorphism and obesity or any of the other variables analyzed. However, individuals with the GG genotype have higher average BMI and WHtR values than AA and AG individuals, and women have higher WC and WHR values. However, analysis using the Dominant Model indicated higher glycemic index values in AA individuals, and using the Recessive Model, women with the GG genotype have higher average waist circumference (WC) values. Our results did not indicate an association between the A668G LepR polymorphism and obesity or other variables. Therefore, we highlight the need for further studies focused on understanding the effects of this polymorphism on human physiology.

KEYWORDS: Genetics, Obesity, Polymorphism.

INTRODUÇÃO

A obesidade refere-se a uma doença amplamente difundida no mundo, sendo definida pela Organização Mundial da Saúde, como uma abundante concentração de adiposidade que resulta em risco à saúde (OMS, 2024). O diagnóstico é realizado por meio do índice de massa corporal (IMC), um valor obtido pelo resultado do cálculo entre a massa em quilogramas (kg) e a altura em metros (m) ao quadrado, classificando os indivíduos em: abaixo do peso, peso normal, sobrepeso, obesidade I, obesidade II e obesidade III (OMS, 2024, FEDERAÇÃO MUNDIAL DA OBESIDADE, 2000).

Sabe-se que a interação entre fatores genéticos, ambientais, sociais e físicos contribuem para o desenvolvimento da obesidade (OMS, 2024). O hormônio da leptina regula o apetite bem como garante a homeostase energética do organismo, um correto funcionamento do hormônio é garantido a partir da ligação com o seu receptor, uma vez que este irá transmitir sinalizações para o cérebro (OBRADOVIC *et al.*, 2021).

Dessa maneira, as alterações genéticas no receptor da leptina podem refletir em mudanças na homeostase energética do corpo, promovendo o acúmulo de gordura (SKORACKA *et al.*, 2025; GENCHI *et al.*, 2021). O polimorfismo A668G *LepR* refere-se

a uma troca da adenina por guanina no receptor da leptina, alguns estudos indicam que esta modificação pode ocasionar em defeito na ligação do hormônio com seu receptor, impedindo que a ligação ocorra de maneira funcional e correta (SAXTON *et al.*, 2023), portanto, algumas pesquisas encontraram associação entre o polimorfismo supracitado e a obesidade (OLIVEIRA *et al.*, 2013; ILLANGASEKERA *et al.*, 2020; LE *et al.*, 2024) .

Diante disso, o presente estudo teve como objetivo analisar a associação do polimorfismo A668G *LepR* com obesidade, e com algumas variáveis sociodemográficas e clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

No total, 184 amostras foram divididas em 3 grupos considerando o IMC: Peso normal (<25kg/m²), sobrepeso (25,1 até 30 kg/m²) e obesidade (>30,1 kg/m²). Para genotipagem das amostras utilizou-se a técnica de PCR-RFLP, conforme os *primers* descritos por BOUZAIMA *et al* (2012)., para a amplificação do fragmento de 416 pb (pares de bases), e posterior digestão com a enzima de restrição *HpaII* (*MspI*). Os produtos das digestões foram separados por eletroforese de gel de agarose 3%, e observados em aparelho de fotodocumentação. Fragmento de 416 pb indicou o genótipo AA, fragmentos de 229 pb e 187 pb genótipo GG e três fragmentos de 416 pb, 229 pb e 187 pb, genótipo AG.

As frequências alélicas e genotípicas foram estimadas por meio de contagem direta. O teste do X^2 foi utilizado para verificar se os grupos estão em Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) e a associação do polimorfismo com a obesidade e com as variáveis qualitativas. O teste *t student* e ANOVA foram aplicados para analisar associação entre o polimorfismo e as variáveis contínuas. As diferenciações gênica e genotípica foram calculadas pela ferramenta *Genepop* (Genepop, 2025). As demais análises foram executadas pelos *softwares* JASP (0.95.2) e SPSS (31.0.0.0).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em nossa pesquisa, os grupos não se encontram em EHW ($p < 0,05$) no entanto, não foram observadas diferenciação gênica e genotípica entre os grupos ($p > 0,05$). Estes resultados podem ser explicados devido tamanho amostral pequeno do estudo. O teste do X^2 não indicou associação do polimorfismo A668G *LepR* com as variáveis

analisadas, ainda assim, ressalta-se que o genótipo GG foi encontrado apenas nos grupos sobrepeso e obesidade (tabela 1).

Outros estudos apresentaram resultados distintos indicando associação do polimorfismo A668G com a obesidade e sobrepeso (VARGUESE *et al.*, 2023; ILLANGASEKERA *et al.*, 2020), enquanto outra pesquisa identificou que o polimorfismo teve pouco efeito sobre o peso dos indivíduos (ALMEIDA *et al.*, 2018.)

A ANOVA não revelou associação do polimorfismo com as variáveis quantitativas avaliadas (IMC, CC, RCE e RCQ), no entanto, indivíduos com genótipo GG apresentam em média valores de IMC e RCE maiores do que os indivíduos AA e AG, e nas mulheres valores de CC e RCQ (tabela 2). OLIVEIRA *et al.* (2013) observou que indivíduos com ao menos um alelo G (AG ou GG), apresentaram maiores valores de CC que o AA, além de encontrar associação do genótipo GG do polimorfismo com risco para a obesidade.

O teste t de *student* indicou que, considerando o modelo dominante, os portadores do genótipo AA apresentam em média níveis de glicemia maiores que os portadores do genótipo (AG+GG) ($p=0,010$). Em relação ao Modelo Recessivo, para as mulheres, as portadoras do genótipo GG apresentam em média, valores da CC maiores que as do genótipo (AA+AG) ($p=0,023$). Em brasileiros o alelo G apresentou relação com o aumento de circunferência abdominal (OLIVEIRA *et al.*, 2013), já em nosso estudo as portadoras do genótipo GG apresentaram valores de CC maiores que demais genótipos.

TABELA 1: Polimorfismo A668G *LepR* em relação às variáveis analisadas

LEPR	Grupos			Hipertensão		SM		Etnia autodeclarada		Risco de doenças relacionadas à obesidade*		Obesidade central**	
	Peso normal	Sobrepeso	Obesidade	NT	HT	Caso	Controle	B	NB	Sim	Não	Sim	Não
AA	19	24	17	29	31	23	10	19	41	49	11	42	18
AG	36	45	35	56	60	24	30	26	89	103	13	84	32
GG	0	5	3	3	5	3	2	1	7	8	0	6	2
p	0,404			0,868		0,060		0,297		0,220		0,924	

Legenda: Grupos classificados por IMC; NT: normotenso; HT: hipertenso; SM: Síndrome metabólica; B: Branco; NB: não-branco; *classificação com base nos valores de relação cintura quadril, para mulheres: $sim>0,85$, para homens: $sim>1,0$. **classificação com base nos valores de relação cintura estatura, $sim>0,5$, $não<0,5$. Valor considerado significativo $p\leq 0,05$, aplicando o teste X^2 ou Exato de Fisher quando aplicável. Fonte: Autoras.

TABELA 2: Resultados obtidos a partir do teste ANOVA para variáveis antropométricas e clínicas.

Variável	Média ± Desvio padrão			p
	AA	AG	GG	
IMC	27,50±4,821	27,41±4,195	31,09±5,682	0,080
RCE	0,577±0,087	0,575±0,068	0,640±0,085	0,164
CC				

F	92,66±13,15	93,86±11,66	105,17±12,01	0.066
M	99,19±15,428	96,17±11,246	98,00±2,828	0.075
RCQ				
F	0.870±0,093	0,908±0,153	0,953±0,091	0.185
M	0,944±0,085	0,931±0,065	0,905±0,021	0,363
Colesterol total	200,2±39,04	196,0±37,56	103,8±31,20	0,821
HDL colesterol	45,17±11,103	49,13±11,309	45,20±6,419	0,319
Triglicérides	165,0±91,61	139,3±77,27	107,2±34,02	0,191
Glicemia	108,16±25,477	100,71±32,924	92,83±9,131	0,297

Legenda: IMC: índice de massa corporal; RCE: Relação cintura-estatura; CC: Circunferência da cintura; RCQ: Relação cintura-quadril. Valor de p considerado significativo $p < 0,05$. Fonte: Autoras.

CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

Os nossos resultados não indicaram relação entre o polimorfismo e a obesidade, bem como com as demais variáveis analisadas, mas considerando o modelo dominante observou-se relação entre altos níveis de glicemia com indivíduos portadores do genótipo AA, enquanto nas mulheres, para o modelo recessivo, constatou-se que o genótipo GG se encontrava associado a maiores valores de circunferência da cintura. Ademais, considerando o papel do LEPR no processo fisiológico da obesidade e os resultados controversos encontrados na literatura em relação o papel do polimorfismo A668G LepR para essa condição, ressalta-se a importância de novos estudos com um número maior de amostras, bem como analisar fatores como níveis de leptina circulantes no organismo, e fatores além dos genéticos, visto que a obesidade possui caráter multifatorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMEIDA, S. M. *et al.* Association between LEPR, FTO, MC4R and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, v. 60, p. 466-478, 2018.
2. BOUMAIZA, I. *et al.* Relationship Between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers. **GENETIC TESTING AND MOLECULAR BIOMARKERS**, v. 16, n. 7, p. 726-733, 2012.
3. GENCHI, V. A. *et al.* Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 12, p. 6445, 1 jan. 2021.
4. Genepop on the web (Version 4.7.5). Disponível em: https://genepop.curtin.edu.au/genepop_op1.html. Acessado 15 em set. 2025.

5. ILLANGASEKERA, Y. A. *et al.* Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. **BMC Research Notes**, v. 13, n.1, 2020.
6. LE, T. T. *et al.* Association of LEP rs7799039 and LEPR rs1137101 polymorphisms with obesity in Vietnamese preschool children. **Pediatrics & Neonatology**, 2025
7. OBRADOVIC, M. *et al.* Leptin and obesity: Role and clinical Implication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, n. 12, 2021.
8. OLIVEIRA, R. *et al.* Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 677–684, 2013.
9. SAXTON, R. A. *et al.* Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 1797, 2023.
10. SKORACKA, K. *et al.* The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity. **Peptides**, v. 186, abr. 2025
11. VARGHESE, N. *et al.* Association of leptin gene polymorphism with obesity. **Research Journal of Biotechnology**. v. 18, n. 10, 2023.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. [2025].
13. WORLD OBESITY FEDERATION. **Obesity classification**. [2000]. Disponível em: [Obesity Classification | World Obesity Federation](#).