

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



**TESE DE DOUTORADO**

**AVALIAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS E BIOLÓGICOS ASSOCIADOS  
AO PROGNÓSTICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA**

INGRID BORBA HARTMANN

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Kauer-Sant'Anna

Coorientadora: Profa. Dra. Lisia von Diemen

Porto Alegre

2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO



## **TESE DE DOUTORADO**

# **AVALIAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS E BIOLÓGICOS ASSOCIADOS AO PROGNÓSTICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA**

Tese de Doutorado a ser apresentada ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria

**INGRID BORBA HARTMANN**

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Kauer-Sant'Anna

Porto Alegre

2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Hartmann, Ingrid

AVALIAÇÃO DE FATORES CLÍNICOS E BIOLÓGICOS  
ASSOCIADOS AO PROGNÓSTICO DA CIRURGIA BARIÁTRICA /  
Ingrid Hartmann. -- 2016.

94 f.

Orientadora: Marcia Kauer-Sant'Anna.

Coorientadora: Lisia von Diemen.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-  
Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento,  
Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Obesidade. 2. Transtorno por uso de álcool. 3.  
FKBP51. I. Kauer-Sant'Anna, Marcia , orient. II. von  
Diemen, Lisia, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*“... finding a good food source,  
remembering it, and finding it again.*

*As simple as this sounds, it is a  
neurological tour de force, with just about  
the entire brain participating”*

Lenard et al., 2008

A meus pais e meu marido, que tornaram  
possíveis tantos projetos.

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Prof<sup>a</sup>. Marcia Kauer-Sant'Anna, pelo apoio e incentivo, pelo exemplo de competência, dedicação e entusiasmo pela pesquisa. Pela compreensão nos mais diversos momentos ao longo destes anos.

À minha coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Lisia von Diemen, pelo apoio e incentivo desde o início, pela confiança, pelas oportunidades que ofereceu e por ter influenciado, através do exemplo, tantas escolhas.

Aos membros da banca, Prof. Giovanni Abrahão Salum Junior, Dr. Pedro Domingues Goi e Dr. Vinicius von Diemen.

Ao Gabriel Fries e à Silvia Schuch Goi, pelas valiosas contribuições na escrita dos artigos. Ao Gabriel agradeço ainda pela infinita disponibilidade e pelo auxílio em outras etapas deste trabalho.

À Joana Bücker, Letícia Czepielewski e Kelen Bridi, pela parceria na coleta de dados e pelo auxílio na análise das testagens. À Ellen Scotton, pela realização das análises laboratoriais que resultaram no segundo artigo desta tese.

Ao Luciano Guimarães, pelo fundamental auxílio na análise de dados.

À Juliana Scherer, pelo auxílio no recrutamento dos participantes do estudo, à Monise Costanzi, pela pontuação das escalas, e ao Daniel Baldez, pelo empenho e disponibilidade.

À equipe do Laboratório de Psiquiatria Molecular, por ter fornecido toda a estrutura para que este trabalho pudesse se realizar. À equipe da bancada e à Gabriela Berni, pelo auxílio nas mais diversas etapas deste projeto.

À equipe do CPAD, pelo apoio e amizade.

À professora Helena Tannhauser Barros, por ter oportunizado meu primeiro contato com a pesquisa, além de outras primeiras oportunidades enriquecedoras.

Aos professores e contratados do Departamento de Psiquiatria da UFRGS, e em especial aos do Serviço de Psiquiatria de Adição.

Aos colegas da Unidade Álvaro Alvim, pela amizade e parceria, tão importantes no dia-a-dia, e fundamentais nos últimos meses.

Aos amigos que sempre me apoiaram, mesmo à distância.

À minha avó, pelo exemplo de vida. Aos meus pais Odilo e Nauri, pelo amor, pelo apoio e incentivo constantes, pelas oportunidades que garantiram que eu tivesse e por me ensinarem o valor do conhecimento. Ao meu marido Ailton, pela parceria, pela tranquilidade e constância, por levar a vida de maneira tão mais leve.

## Sumário

PARTE I.....	7
Resumo.....	8
Abstract .....	9
Abreviaturas e Siglas.....	10
Prefácio .....	12
1. INTRODUÇÃO .....	14
1.1 Obesidade.....	14
1.1.1 Visão Geral e Epidemiologia .....	14
1.1.2 Regulação do Peso Corporal e Fisiopatologia da Obesidade .....	15
1.1.2.1 Mecanismos Hedônicos de Regulação da Ingesta.....	16
1.1.2.2 Tecido Adiposo e Cortisol.....	18
1.1.2.3 Interação Gene-Ambiente.....	19
1.1.3 Tratamento da Obesidade - Papel da Cirurgia Bariátrica .....	21
1.2 Obesidade, Adição e Cirurgia Bariátrica.....	24
1.3 Obesidade, Proteína FKBP51 e Cirurgia Bariátrica .....	27
2. OBJETIVOS .....	30
PARTE II .....	31
3. ARTIGOS CIENTÍFICOS .....	32
3.1 Artigo 1 .....	32
3.2 Artigo 2 .....	55
PARTE III .....	77
4. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	78
REFERÊNCIAS .....	81
ANEXOS.....	93

# **PARTE I**

## Resumo

**Introdução:** A prevalência de obesidade vem aumentando na maioria dos países, praticamente dobrando nos últimos 30 anos. A cirurgia bariátrica é o tratamento mais efetivo para a obesidade grave, levando a uma perda de peso expressiva e que usualmente se mantém em longo prazo. Apesar de sua eficácia comprovada, nem todos os pacientes apresentam perda de peso igualmente satisfatória após a cirurgia. A possibilidade de que estas diferenças nos desfechos de perda de peso possam estar relacionadas a características individuais pré-operatórias tem sido investigada. Até o momento, porém, a literatura a respeito de possíveis preditores de sucesso da cirurgia bariátrica não se mostrou conclusiva. Obesidade e dependência química parecem compartilhar alguns mecanismos neurobiológicos, sobretudo a disfunção de sistemas neurais envolvidos na modulação da resposta a estímulos recompensadores, e há evidências de que a história familiar positiva para transtorno por uso de álcool possa estar associada à obesidade. Além disso, evidências recentes sugerem que a proteína ligante de FK506 51 (FKBP51), implicada na regulação da resposta ao estresse, possa estar envolvida também na regulação da homeostase energética, influenciando o peso corporal.

**Objetivos:** Avaliar se a história familiar positiva de transtorno por uso de álcool e a presença do alelo T do polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) rs1360780 no gene *FKBP5* poderiam influenciar a perda de peso após a cirurgia bariátrica.

**Método:** Neste estudo prospectivo longitudinal, a presença de história familiar de transtorno por uso de álcool e do SNP rs1360780 do gene *FKBP5* foram avaliadas em pacientes com idades entre 18 e 69 anos, com índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>, que aguardavam a realização da cirurgia bariátrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O procedimento cirúrgico foi realizado de acordo com a indicação da equipe assistente, e em todos os casos a técnica cirúrgica empregada foi a gastroplastia em Y de Roux. No período pós-operatório, foi realizado seguimento da perda de peso pelo período de 26 meses, através de dados contidos no prontuário.

**Resultados:** A história familiar positiva para transtorno por uso de álcool e a presença do alelo T da SNP rs1360780 do gene *FKBP5* mostraram associação com menor perda de peso após a cirurgia bariátrica. No primeiro artigo, pacientes com história familiar positiva apresentaram perda do excesso de peso (EWL, do inglês *excess weight loss*) 18,4% menor em 2 anos de seguimento quando comparados a pacientes sem história familiar, e esta associação se deu de modo independente da presença de história pessoal de transtorno por uso de álcool ou de compulsão alimentar. No segundo artigo, pacientes portadores do alelo T da SNP rs1360780 apresentaram EWL 19,9% menor, e perda do peso total 9,0% menor em 2 anos de seguimento quando comparados a pacientes com o genótipo C/C.

**Conclusões:** A cirurgia bariátrica interage com características individuais, como genes envolvidos na regulação metabólica e características indicativas de uma maior fragilidade em sistemas neurais relacionados à modulação da resposta a estímulos recompensadores, levando a diferentes desfechos de perda de peso. A identificação de possíveis preditores de sucesso da cirurgia bariátrica possibilitaria o desenvolvimento de intervenções específicas, visando melhorar os desfechos da cirurgia.



## Abstract

**Introduction:** The prevalence of obesity is increasing worldwide, nearly doubling in the last three decades. Bariatric surgery is the most effective treatment choice for severe obesity, leading to expressive weight loss that is usually sustained in the long term. Despite its proven efficacy, not all patients have equally successful weight loss after the surgery. The possibility that this difference in weight outcomes could be attributed to preoperative individual factors has been considered. However, up until now, the literature about potential predictors of success after bariatric surgery has not been conclusive. Obesity and drug addiction seem to share some neurobiological mechanisms, more specifically a disruption in neural systems which modulate the response to reward, and recent literature indicates that a positive family history of alcohol use disorder could be associated with obesity. Moreover, recent evidence indicates that the FK506-binding protein 51 (FKBP51), which is known to play an important role in the regulation of stress response, could also play a role in energy homeostasis, influencing body weight.

**Objectives:** To evaluate if a positive family history of alcohol use disorder and the presence of the T allele of the *FKBP5* SNP rs1360780 could influence weight loss after bariatric surgery.

**Methods:** In this prospective observational study, the family history of alcohol use disorder and the presence of the *FKBP5* rs1360780 polymorphism were evaluated in patients between 18 and 69 years of age, who presented a body mass index (BMI) of at least 35 kg/m<sup>2</sup> and who were awaiting bariatric surgery at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The surgical procedure was carried out according to the indication of the assistant team, and in all cases the surgical technique employed was the Roux-en-Y gastric bypass. In the postoperative period, a 26-month follow-up of weight loss was performed using data from medical records.

**Results:** A positive family history of alcohol use disorder and the presence of the T allele of the *FKBP5* SNP rs1360780 were associated with significantly lower weight loss after bariatric surgery. In the first paper, patients with a positive family history of alcohol use disorder presented an excess weight loss (EWL) that was 18.4% lower at 2 years of follow-up when compared to patients with no family history, independent of a personal history of alcohol use disorder or binge eating. In the second paper, carriers of the T allele of the *FKBP5* SNP rs1360780 presented EWL 19.9% lower, and total weight loss 9.0% lower at 2 years of follow-up when compared to patients with the C/C genotype.

**Conclusions:** Bariatric surgery can interact with individual characteristics, more specifically with genes involved in metabolic regulation and with characteristics suggestive of a higher vulnerability in neural systems which modulate the response to reward, leading to different weight loss outcomes. The identification of potential predictors of success after bariatric surgery would enable the development of interventions to improve outcomes.

## Abreviaturas e Siglas

BED - Transtorno de compulsão alimentar periódica (do inglês *binge eating disorder*)

BMI - Índice de Massa Corporal (do inglês *body mass index*)

CNS - Sistema Nervoso Central (do inglês *central nervous system*)

CTQ - Questionário sobre Traumas na Infância (do inglês *Childhood Trauma Questionnaire*)

DALY - *disability-adjusted life-year*

FH - história familiar de transtorno por uso de álcool (do inglês *family history of alcohol use disorder*)

FKBP51 - proteína ligante de FK506 51 (do inglês *FK506-binding protein 51*)

GABA - ácido gama-aminobutírico

GEE - Equações de Estimativas Generalizadas (do inglês *generalized estimating equations*)

GR - receptor de glicocorticoide (do inglês *glucocorticoid receptor*)

HPA - hipotálamo-pituitária-adrenal

IMC - índice de massa corporal

MC4 - receptor 4 de melanocortina

MR - receptor de mineralocorticoide (do inglês *mineralocorticoid receptor*)

PPAR- $\gamma$  - receptor ativado por proliferador de peroxissoma (do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* )

SCID-I - Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do Eixo I do DSM-IV (do inglês *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*)

SNC – sistema nervoso central

SNP - polimorfismo de nucleotídeo simples (do inglês *single nucleotide polymorphism*)

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TEPT - transtorno de estresse pós-traumático

TNF-a - fator de necrose tumoral alfa (do inglês *tumor necrosis fator alpha*)

T1 - 1 a 3 meses após a cirurgia bariátrica

T2 - 6 a 8 meses após a cirurgia bariátrica

T3 - 12 a 14 meses após a cirurgia bariátrica

T4 - 18 a 20 meses após a cirurgia bariátrica

T5 - 24 a 26 meses após a cirurgia bariátrica

11 $\beta$ -HSD1 - 11-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1 (do inglês *11-beta-hydroxysteroid dehydroxygenase type 1*)

%EWL - porcentagem de perda do excesso de peso (do inglês *percentage of excess weight loss*)

%TWL - porcentagem de perda do peso total (do inglês *percentage of total weight loss*)

## **Prefácio**

Este material compõe a tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento em julho de 2016 como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psiquiatria.

Este trabalho está organizado em três partes, conforme descrito a seguir:

**Parte I:** Resumo, *Abstract*, Introdução, Objetivos;

**Parte II:** Resultados, apresentados na forma de dois artigos científicos;

**Parte III:** Conclusões e Considerações Finais, Referências Bibliográficas e Anexos.

A introdução discorre inicialmente sobre a obesidade, trazendo dados epidemiológicos e uma breve descrição dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento desta patologia. A seguir, são discutidas as opções disponíveis para o tratamento da obesidade, destacando-se o papel da cirurgia bariátrica como o tratamento mais efetivo para pacientes afetados pela obesidade grave. A segunda seção da introdução descreve sucintamente alguns mecanismos regulatórios que parecem ser comuns à fisiopatologia da obesidade e da dependência química, e apresenta a história familiar de transtorno por uso de álcool como fator de risco para o desenvolvimento de ambas as patologias. A terceira e última seção da introdução apresenta a proteína FKBP51, expondo brevemente os mecanismos pelos quais poderia estar implicada na regulação do peso corporal.

Em seguida, são apresentados os objetivos da tese e os artigos produzidos. Esta tese de doutorado resultou em dois artigos: 1) *“Positive family history of alcohol use disorder is associated with lower weight loss after the Roux-en-Y gastric bypass: 26 months of follow-up”*; e 2) *“The FKBP5 polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up”*, este último aceito para publicação na revista

*Surgery for Obesity and Related Diseases*. Estes artigos se propõem a avaliar a influência, respectivamente, da história familiar positiva de transtorno por uso de álcool, e da presença do alelo T do polimorfismo de nucleotídeo simples rs1360780 do gene *FKBP5*, sobre a redução de peso induzida pela cirurgia bariátrica.

Por fim, são apresentadas as conclusões e considerações finais, em que os resultados dos artigos são discutidos, e as possíveis implicações clínicas destes achados, bem como questões a serem avaliadas em pesquisas futuras, são salientadas.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Obesidade

### 1.1.1 Visão Geral e Epidemiologia

A obesidade é considerada um dos problemas de saúde pública mais desafiadores de nossa época (1,2). Sua prevalência vem aumentando na maioria dos países, praticamente dobrando nos últimos 30 anos (3,4). Em 2014, 11% dos homens e 15% das mulheres acima de 18 anos, ou mais de meio bilhão de adultos ao redor do mundo, eram considerados obesos (5). A prevalência desta doença costuma ser maior entre as mulheres (1), e aumentar conforme o nível de renda do país (1,5), embora estas tendências apresentem diferenças regionais. Apesar disso é importante salientar que cerca de 62% dos indivíduos afetados pela obesidade vivem em países em desenvolvimento (1).

A obesidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como o aumento da adiposidade corporal cuja magnitude é capaz de acarretar riscos para a saúde. O índice de massa corporal (IMC), calculado como  $\text{peso(kg)}/[\text{altura(m)}]^2$ , é o critério mais comumente utilizado para o diagnóstico desta patologia em adultos, para isto utilizando como ponto de corte o valor 30 kg/m<sup>2</sup>. A obesidade pode ainda ser subdividida em categorias, de acordo com sua gravidade, em obesidade classes I, II e III (IMC igual ou superior a 30,0 Kg/m<sup>2</sup>, 35,0 Kg/m<sup>2</sup> e 40,0 Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente).

A associação entre obesidade, desfechos adversos em saúde e mortalidade por todas as causas está bem estabelecida (5), e estima-se que sobrepeso e obesidade tenham sido responsáveis por 3,4 milhões de mortes e por 3,8% dos anos perdidos em função de incapacidade (*disability-adjusted life-year* - DALY) em 2010 (6). Doenças clínicas crônicas

com alto impacto sobre a mortalidade, como hipertensão, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular, dentre outras, apresentam importante associação com a obesidade (5). Esta doença está associada ainda a maior prevalência de transtornos psiquiátricos, sobretudo transtornos de humor e ansiedade (7,8), e a uma pior qualidade de vida (9,10), além de gerar elevados custos para os sistemas de saúde (11).

A obesidade é uma doença heterogênea, e de etiologia multifatorial. Acredita-se que formas comuns de obesidade resultem da interação entre fatores genéticos e ambientais atuando ao longo da vida de um indivíduo. A complexidade dos mecanismos envolvidos na regulação do peso corporal contribui para a dificuldade enfrentada na caracterização de sua fisiopatologia e no desenvolvimento de opções terapêuticas efetivas.

### **1.1.2 Regulação do Peso Corporal e Fisiopatologia da Obesidade**

De modo simplificado, pode-se dizer que sobrepeso e obesidade são o resultado de um balanço energético cronicamente positivo. Deste modo, o aumento do aporte energético através da ingestão, a diminuição do gasto energético, que engloba gastos com metabolismo basal, termogênese e atividade muscular, ou uma associação de ambos, levariam ao armazenamento do excesso de energia no tecido adiposo, e conseqüentemente ao ganho de peso.

Os mecanismos envolvidos na regulação do balanço energético, porém, são complexos, e envolvem múltiplas áreas centrais e tecidos periféricos, que se comunicam através de conexões neurais, hormônios e metabólitos (12). Além de complexas, dada a importância da manutenção de estoques adequados de energia para a sobrevivência, muitas das vias envolvidas nesta regulação são também redundantes (13).

O hipotálamo, sobretudo núcleos arqueado e paraventricular e área hipotalâmica lateral, e o tronco cerebral são os principais responsáveis pela regulação central do balanço energético. Para o hipotálamo convergem sinais provenientes de órgãos sensoriais (que informarão sobre aspecto visual, odor e paladar dos alimentos), sinais advindos de tecidos periféricos, como trato gastrointestinal e tecido adiposo, dentre outros (que informarão a respeito das necessidades energéticas do organismo), e sinais provenientes de outras áreas centrais, como córtex e sistema de recompensa (que determinarão, por exemplo, o valor atribuído a alimentos específicos, e a motivação para buscá-los). Integrando todas estas informações, o hipotálamo irá determinar sinais de fome ou saciedade, além de desencadear respostas endócrinas, autonômicas e comportamentais, a fim de manter a homeostase energética (12–14).

Uma descrição mais aprofundada dos mecanismos envolvidos na regulação homeostática da ingesta e do gasto energético, ou de outros fatores implicados na fisiopatologia da obesidade, como o papel da inflamação, está além do escopo deste trabalho. Serão salientados abaixo alguns aspectos referentes ao papel de: 1) mecanismos hedônicos de regulação da ingesta; 2) tecido adiposo e cortisol; e 3) interação gene-ambiente no desenvolvimento desta patologia.

### **1.1.2.1 Mecanismos Hedônicos de Regulação da Ingesta**

O comportamento alimentar, além de ser influenciado pelos sinais de fome e saciedade determinados por mecanismos homeostáticos de regulação conforme as necessidades de energia do organismo, é também influenciado pela expectativa de prazer e recompensa associada à ingesta de determinados alimentos (15). Os mecanismos implicados na regulação



destes aspectos da ingesta (prazer, recompensa), que neste trabalho serão denominados “mecanismos hedônicos de regulação”, serão sucintamente descritos abaixo.

Na regulação hedônica da ingesta, estão envolvidas principalmente áreas corticais e límbicas, e os principais neurotransmissores implicados são dopamina, opióides, endocanabinóides, GABA e serotonina (15,16). Dentre estes, o papel da transmissão dopaminérgica é o mais bem caracterizado até o momento, e parece mediar predominantemente o “querer” (desejo e motivação por) determinados alimentos que anteriormente produziram experiência prazerosa, enquanto os sistemas opióide e canabinóide determinariam principalmente o “gostar” (palatabilidade, prazer) associado à ingestão destes alimentos (13,15,16), embora exista certa sobreposição entre estas funções.

É importante salientar a existência de importante interação entre mecanismos hedônicos e homeostáticos na regulação da ingesta. Além da interação central entre estas vias (entre hipotálamo/tronco cerebral e sistema de recompensa), sabe-se que alguns peptídeos produzidos em tecidos periféricos e envolvidos primariamente em processos de regulação homeostática, como grelina, leptina e insulina, são também capazes de modular as propriedades recompensadoras atribuídas aos alimentos (16), aumentando (grelina) ou diminuindo (leptina, insulina) o valor destes alimentos como recompensadores de acordo com as necessidades energéticas do organismo. Para exercer esta função, estes peptídeos parecem atuar diretamente no sistema de recompensa e em áreas relacionadas (15), e receptores para estes sinais periféricos foram identificados em neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral, e também em áreas corticais, amígdala e hipocampo (16).

O papel fundamental destes mecanismos hedônicos de regulação da ingesta, no contexto da manutenção do balanço energético e sobrevivência da espécie, seria o de direcionar a atenção e o esforço do indivíduo para a obtenção do alimento - e do prazer a ele relacionado.

Estes mecanismos permitem, também, que um alimento recompensador seja ingerido quando disponível, mesmo que as necessidades energéticas estejam supridas, comportamento vantajoso em épocas em que as fontes de alimento eram escassas e imprevisíveis (16).

Recentemente, o papel destes mecanismos hedônicos de regulação tem atraído interesse crescente, pois acredita-se que, quando disfuncionais, propiciariam o estabelecimento de um padrão de ingestão excessiva de alimentos palatáveis, deste modo favorecendo o desenvolvimento do sobrepeso e da obesidade.

### **1.1.2.2 Tecido Adiposo e Cortisol**

#### ***1.1.2.2.1 Tecido Adiposo***

O papel do tecido adiposo na regulação do metabolismo vem ganhando destaque nas últimas décadas, a partir do reconhecimento de sua função endócrina. Este tecido produz diversos hormônios e citocinas, como leptina, adiponectina, resistina, TNF- $\alpha$  e interleucina-1, dentre outros, que interagem com o SNC e com órgãos periféricos, participando da regulação do balanço energético (12) e da inflamação (17,18). A disfunção deste tecido, como observada na obesidade, tem sido implicada na fisiopatologia de uma variedade de doenças (17).

#### ***1.1.2.2.2 Cortisol***

O cortisol influencia o desenvolvimento, o metabolismo e a função endócrina do tecido adiposo, e parece ter um importante papel em restringir sinais inflamatórios provenientes dos adipócitos (17,19). Este hormônio parece ainda ser capaz de influenciar o apetite através de sua interação com áreas centrais e tecidos periféricos (20).

Os efeitos do cortisol sobre o tecido adiposo e o apetite, e os mecanismos subjacentes a estes efeitos, ainda não foram plenamente elucidados, mas parecem depender do contexto fisiológico (ambiente hormonal e nutricional) e do tecido específico (p. ex. gordura visceral ou subcutânea) em que ocorrem (19). Deste modo, níveis cronicamente elevados de cortisol, como os observados na Síndrome de Cushing ou os decorrentes do uso crônico de glicocorticoides, quando associados a suprimentos adequados de insulina e nutrientes, resultam em aumento da adiposidade, sobretudo do tecido adiposo visceral. Por outro lado, o hipercortisolismo observado na presença de doença aguda grave, que ocorre como parte da resposta aguda ao estresse, está associado à mobilização de gordura do tecido adiposo (17).

A obesidade central e síndromes caracterizadas pela presença de excesso de glicocorticoides (como a S. de Cushing) compartilham algumas anormalidades metabólicas, como alterações no metabolismo dos lipídios e da glicose. Apesar disso, formas comuns de obesidade não se caracterizam pela presença de hipercortisolismo (17,19). Acredita-se, porém, que a obesidade possa estar associada a alterações mais sutis na dinâmica do cortisol, sugestivas de uma hiperativação crônica do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e também a alterações do metabolismo local do cortisol, ou mais especificamente a uma produção de cortisol aumentada no tecido adiposo induzida pela enzima 11-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase ( $11\beta$ -HSD1), que converte a cortisona (inativa) em cortisol (ativo) (19).

### **1.1.2.3 Interação Gene-Ambiente**

O marcante aumento na prevalência de obesidade observado nas últimas décadas tem sido atribuído, em parte, à influência de fatores ambientais, e as sociedades atuais, em que prevalece uma ampla oferta de alimentos altamente palatáveis e calóricos, usualmente a

baixos custos, associada a uma menor necessidade de atividade física decorrente da motorização dos transportes e da automação de processos de trabalho (21), têm sido descritas como “obesígenas”.

Nem todos os indivíduos submetidos a estas condições ambientais, porém, desenvolverão obesidade. Fatores individuais, portanto, parecem ter também um papel fundamental no desenvolvimento desta patologia. A obesidade parece ser um traço fortemente influenciado por fatores genéticos (13,22), e estimativas de herdabilidade indicam que 40 a 70% da variação no peso corporal em humanos possa ser atribuída a estes fatores (22). Apesar disso, ainda pouco se sabe sobre o papel de genes específicos no desenvolvimento da obesidade (13).

Embora algumas mutações genéticas capazes de levar à obesidade grave tenham sido descritas, como por exemplo mutações nos genes que codificam a leptina e o receptor 4 de melanocortina (MC4) (23), estas formas monogênicas de obesidade parecem contribuir para uma parcela pequena dos casos (13). Acredita-se que, na maioria dos casos de obesidade, prevaleça a influência de uma associação de variantes genéticas mais comuns, e que individualmente determinariam um efeito mais sutil sobre o peso corporal (obesidade poligênica) (13,22,24), conferindo sobretudo uma maior suscetibilidade ao ganho de peso. Além disso, recentemente a possibilidade de que mecanismos epigenéticos possam influenciar o peso corporal vem sendo investigada (22), e evidências sugerem que determinados tipos de dietas e o estado nutricional durante a gestação possam influenciar o peso corporal da prole (22,25). Em síntese, acredita-se que formas comuns de obesidade resultem de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais.

### 1.1.3 Tratamento da Obesidade - Papel da Cirurgia Bariátrica

Apesar dos recentes avanços na compreensão dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da obesidade, o tratamento desta doença segue sendo um desafio.

As duas principais abordagens não cirúrgicas para o tratamento da obesidade são as modificações de estilo de vida (que englobam modificações na dieta e aumento da atividade física) e o tratamento farmacológico (26). Estas abordagens estão associadas a uma redução de peso geralmente modesta, e que para a maioria dos pacientes não se sustenta com facilidade em longo prazo (26). Além disso, as opções farmacológicas disponíveis são ainda hoje bastante limitadas em número, e diversas medicações foram retiradas do mercado em função de efeitos colaterais, muitos deles relacionados à ação central destes fármacos.

A cirurgia bariátrica atualmente é a opção terapêutica mais efetiva para o tratamento da obesidade grave (26), ocasionando uma perda de peso expressiva e que na maioria dos casos se mantém em longo prazo (27,28). Apresenta taxas de mortalidade cirúrgica usualmente baixas (0,08% - 0,35%) (27), e está associada a redução da mortalidade geral (28,29), melhora de comorbidades clínicas relacionadas à obesidade (27,30–33), melhora de comorbidades psiquiátricas (34) e da qualidade de vida (35).

O tratamento cirúrgico está indicado para pacientes com  $IMC \geq 40$  kg/m<sup>2</sup> independente da presença de comorbidades, ou  $IMC \geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> caso pelo menos uma comorbidade ocasionada ou agravada pela obesidade esteja presente (36). Além disso, a possibilidade de indicação do tratamento cirúrgico para pacientes com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m<sup>2</sup> em determinadas circunstâncias vem sendo recentemente avaliada (36).

Na realização da cirurgia bariátrica, diferentes técnicas cirúrgicas podem ser empregadas, como gastroplastia em Y de Roux, gastroplastia vertical com bandagem, banda

gástrica ajustável e derivação biliarpancreática, dentre outras (26). Embora todas as técnicas atualmente utilizadas mostrem-se efetivas, pode-se observar algumas diferenças entre elas com relação às taxas de redução de peso e de melhora de comorbidades clínicas. A gastroplastia em Y de Roux (Figura 1) é uma das técnicas cirúrgicas mais frequentemente utilizadas (37), levando a uma perda média de 27,7% do peso total inicial após 6 anos de seguimento (38), e a uma redução de 40%, 56% e 92% nas taxas de mortalidade por todas as causas, por doença arterial coronariana, e por diabetes, respectivamente, após 7 anos de seguimento (39).

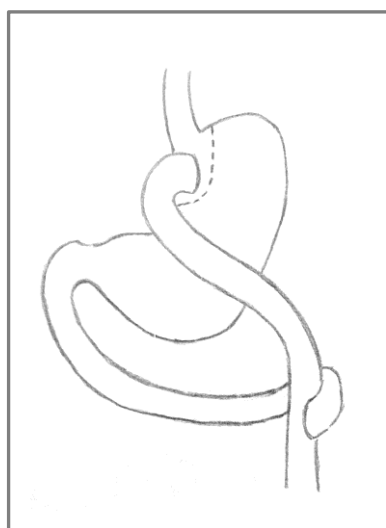


Figura 1. Desenho esquemático da Gastroplastia em Y de Roux. Adaptado de Mechanick *et al.*, 2008.

As técnicas cirúrgicas descritas acima promovem a restrição da ingesta (obtida através da diminuição do volume gástrico), ou uma associação de restrição da ingesta e diminuição da absorção de nutrientes (esta última obtida através da redução da área absorptiva do intestino) (37). O impacto positivo da cirurgia sobre o metabolismo e o apetite, porém, não parece se justificar simplesmente pela redução da ingesta e da absorção (40,41).

Sabe-se que a cirurgia bariátrica modifica a secreção de diversos peptídeos periféricos envolvidos na regulação do balanço energético (40), e evidências recentes sugerem que possa

também influenciar o funcionamento do eixo HPA, a atividade da enzima 11-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (11 $\beta$ -HSD1) no tecido adiposo (42), e a disponibilidade de receptores D2R e  $\mu$ -opioide no sistema de recompensa cerebral (43–45).

Apesar de sua eficácia comprovada, nem todos os pacientes apresentam perda de peso igualmente satisfatória após a cirurgia. A possibilidade de que estas diferenças nos desfechos de perda de peso possam estar relacionadas a características pré-operatórias individuais tem sido investigada. Até o momento, porém, apesar de algumas características clínicas e psiquiátricas terem sido identificadas como possíveis preditores de sucesso (46–48), a literatura a este respeito permanece largamente inconclusiva (46,49).

## 1.2 Obesidade, Adição e Cirurgia Bariátrica

A obesidade, no que se refere ao comportamento alimentar, e a dependência química, parecem compartilhar algumas características comportamentais e biológicas, e paralelos têm sido traçados entre as duas doenças (50).

Um padrão de ingestão excessiva de alimentos muito palatáveis e calóricos, estimulada pelas propriedades prazerosas e recompensadoras destes alimentos, e dissociada das necessidades energéticas do organismo, é frequentemente observado nas formas comuns de obesidade (15). Este padrão de consumo, que contribui para o desenvolvimento da obesidade por gerar um balanço energético positivo, tem sido atribuído a um desequilíbrio entre a influência de vias hedônicas e homeostáticas na regulação da ingestão, em que o controle hedônico passaria a preponderar (15,16).

Embora os mecanismos responsáveis por estas alterações ainda necessitem de elucidação, uma possível explicação parece vir dos estudos da área da adição. As vias centrais envolvidas na regulação hedônica da ingestão apresentam grande superposição com as reconhecidamente envolvidas na fisiopatologia da dependência química (51). Sabe-se que as drogas de abuso fazem uso de, e estimulam de modo suprafisiológico, sistemas neurais que evoluíram para regular a interação do indivíduo com recompensadores naturais fundamentais para a sobrevivência (50), como alimento e sexo. Determinados alimentos, sobretudo os ricos em gorduras e carboidratos, assim como ocorre com as drogas de abuso, são intensamente recompensadores, e capazes de desencadear respostas neurais que irão reforçar o seu consumo, respostas estas mediadas principalmente pelo aumento de dopamina no sistema de recompensa cerebral (15).



Tem sido proposto que, em indivíduos susceptíveis, a exposição repetida a alimentos muito palatáveis levaria a um padrão de neuroadaptações, no sistema de recompensa e nos sistemas modulados por ele, semelhante ao desencadeado pela exposição repetida a drogas de abuso (15,51,52). Estas neuroadaptações resultariam, dentre outras alterações, em um aumento da influência de áreas centrais envolvidas na motivação de comportamentos (envolvidas em processos relacionados a recompensa e condicionamento), e em disfunção de áreas envolvidas no controle inibitório, deste modo perpetuando padrões disfuncionais de consumo (16).

Além disso, assim como ocorre na dependência química, somente alguns dos indivíduos expostos repetidamente a esta estimulação (seja por alimentos muito palatáveis ou por drogas de abuso) irão desenvolver algum descontrole sobre o comportamento de consumo, e este descontrole, caso ocorra, se dará em um continuum de intensidade, em que o consumo compulsivo representa o extremo de gravidade (53). Deste modo, embora obesidade e dependência química difiram em aspectos fundamentais de sua fisiopatologia, sobretudo no que diz respeito ao papel dos mecanismos homeostáticos na regulação do peso corporal, estas patologias parecem também compartilhar parte de seus mecanismos fisiopatológicos, principalmente a disfunção de vias envolvidas na regulação da resposta a estímulos recompensadores e do autocontrole, e parecem compartilhar ainda a vulnerabilidade biológica para o desenvolvimento destas alterações (53).

A história familiar positiva de transtorno por uso de álcool é um conhecido fator de risco para o desenvolvimento de história pessoal de transtorno por uso de álcool, e acredita-se que fatores genéticos contribuam de modo relevante para esta associação (54). Recentemente, a história familiar positiva de transtorno por uso de álcool tem sido associada também à obesidade (55). Poderíamos supor, deste modo, que a história familiar positiva de alcoolismo,

ao conferir maior vulnerabilidade ao desenvolvimento da obesidade, poderia influenciar os desfechos de perda de peso da cirurgia bariátrica, possibilidade esta que ainda não foi investigada.

### 1.3 Obesidade, Proteína FKBP51 e Cirurgia Bariátrica

A proteína ligante de FK506 51 (FKBP51, do inglês *FK506-binding protein 51*) humana é uma molécula de 51-kDa, codificada pelo gene *FKBP5*, localizado no cromossomo 6 (6p21.31). A FKBP51 é expressa no SNC e em tecidos periféricos (56,57), e nestes sua maior expressão ocorre em tecidos metabolicamente ativos, como músculo e tecido adiposo. Polimorfismos de nucleotídeo simples (SNP) no gene *FKBP5* foram identificados em humanos e, dentre estes, o alelo T do SNP rs1360780 está associado a expressão aumentada da FKBP51 (*high-induction allele*) (58).

Desde sua descrição, a FKBP51 vem atraindo interesse crescente em função de seu envolvimento em diversos processos biológicos relevantes, como a regulação de fatores de transcrição, enzimas e proteínas estruturais (59,60). Uma de suas funções mais bem estabelecidas é a de atuar como co-chaperona que regula a atividade do receptor de glicocorticoide (GR), diminuindo a sensibilidade deste receptor ao cortisol. Ao mesmo tempo, o *FKBP5* também tem sua expressão induzida pela ativação do GR. Deste modo, a FKBP51 teria um importante papel na regulação da resposta ao estresse (61).

Um possível envolvimento da FKBP51 na adipogênese foi sugerido desde a descrição desta proteína por Yeh e colaboradores em 1995 (62) e, recentemente, o papel desta proteína na regulação do metabolismo e na fisiopatologia da obesidade tem sido investigado.

Evidências indicam que os níveis de expressão do *FKBP5* poderiam influenciar o peso corporal. Mais especificamente, estudos experimentais observaram que ratos que tiveram este gene inativado (*knockout*) apresentaram menor peso corporal quando em condições basais (63), e foram resistentes ao ganho de peso quando submetidos a uma dieta rica em gorduras

(64). A expressão hipotalâmica aumentada deste gene, por outro lado, parece estar associada a um maior ganho de peso (65,66).

Os mecanismos pelos quais a FKBP51 poderia influenciar o metabolismo e o peso corporal são ainda pouco compreendidos, mas tanto uma ação local no tecido adiposo quanto uma ação sistêmica parecem ser possíveis. No tecido adiposo, a FKBP51 interage com pelo menos 3 receptores nucleares com importante participação no metabolismo dos adipócitos: GR (como mencionado acima), receptor de mineralocorticoide (MR) e receptor ativado por proliferador de peroxissoma (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* , PPAR- $\gamma$ ). A partir de sua interação com o PPAR- $\gamma$ , a FKBP51 ativa este receptor (19), o qual age como um dos principais reguladores da adipogênese. Sua interação com o GR e MR, modulando o funcionamento destes receptores (61,67), torna-se especialmente relevante se considerarmos que na obesidade parece haver uma produção local aumentada de cortisol no tecido adiposo (19), e que o cortisol parece ser o principal ligante do MR neste tecido (17). Além disso a FKBP51 parece modular a Akt (68), que dentre outras funções tem importante papel na captação de glicose mediada por insulina no músculo e tecido adiposo (69).

Uma ação sistêmica da FKBP51 sobre o peso corporal poderia se dar pela ação desta proteína na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A obesidade tem sido associada a alterações do funcionamento do eixo HPA sugestivas de hiperativação prolongada deste eixo (19). Estes achados poderiam ser, ao menos em parte, influenciados pela ação da FKBP51, uma vez que SNPs do *FKBP5* associadas a expressão mais elevada da FKBP51, como o rs1360780, parecem influenciar o funcionamento do eixo HPA, por induzir uma menor eficiência da alça de retroalimentação negativa do eixo (58).

Considerando-se que: 1) através da redução da eficiência da alça de retroalimentação negativa do eixo HPA, os SNPs que induzem maior expressão do *FKBP5* parecem conferir

maior vulnerabilidade aos efeitos deletérios do estresse e trauma (por levar a uma ativação mais prolongada do eixo HPA em resposta ao estresse), sendo mesmo consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento de doenças psiquiátricas relacionadas ao estresse, como o TEPT (58); 2) obesidade tem sido associada a estresse (20), trauma (70) e alterações do funcionamento do eixo HPA; e 3) algumas evidências indicam que a cirurgia bariátrica poderia influenciar positivamente o funcionamento do eixo HPA e a atividade da 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) no tecido adiposo (42), a avaliação da influência do SNP rs1360780 no gene *FKBP5* sobre a redução de peso induzida pela cirurgia bariátrica seria relevante.

## **2. OBJETIVOS**

### ***2.1 Objetivo Geral***

Investigar fatores clínicos e biológicos associados ao prognóstico da cirurgia bariátrica.

### ***2.2 Objetivos Específicos***

1. Avaliar se a história familiar de transtorno por uso de álcool influencia a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica.
2. Avaliar o impacto da história pessoal de transtorno por uso de álcool e da história de compulsão alimentar, investigadas no período pré-operatório, sobre a associação entre história familiar de transtorno por uso de álcool e perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica.
3. Avaliar se o SNP rs1360780 no gene *FKBP5* influencia a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica.

## **PARTE II**

### **3. ARTIGOS CIENTÍFICOS**

#### **3.1 Artigo 1**



















































### 3.2 Artigo 2

*The FKBP5 polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up.*

Ingrid Borba Hartmann, Gabriel Rodrigo Fries, Joana Bücken, Ellen Scotton, Lísia von Diemen, e Marcia Kauer-Sant'Anna

Artigo aceito para publicação na revista *Surgery for Obesity and Related Diseases*

Impact Factor: 3.540 (2015), 3.848 (5 anos)

**The *FKBP5* polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up.**

Ingrid Borba Hartmann, MD<sup>1</sup>; Gabriel Rodrigo Fries, PhD<sup>2</sup>; Joana Bucker, PhD<sup>1</sup>; Ellen Scotton<sup>1</sup>; Lísia von Diemen, MD, PhD<sup>3</sup>; Marcia Kauer-Sant'Anna, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratory of Molecular Psychiatry, National Institute for Translational Medicine, CNPq/INCT-TM, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth) Medical School, Houston, TX, USA. 1941 East Rd, Houston TX 77054, USA.

<sup>3</sup> Addiction Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.



## **ABSTRACT:**

**BACKGROUND:** Bariatric surgery is the most effective treatment choice for severe obesity. Recent literature indicates that FK506-binding protein 51 (FKBP51) could play a role in energy homeostasis, influencing adipogenesis and body weight.

**OBJECTIVE:** To evaluate if the presence of the T allele of the *FKBP5* SNP rs1360780, associated with increased FKBP51 expression, could influence weight loss after bariatric surgery.

**SETTING:** Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

**METHODS:** 42 patients awaiting bariatric surgery were included, and the presence of the *FKBP5* rs1360780 polymorphism was evaluated. During the postoperative period, a 26-month follow-up of weight loss was performed (n = 42, 36, 35, 35 and 30, from the first to fifth postoperative evaluation, respectively. Loss to follow-up: 28.6%).

**RESULTS:** Carriers of the T allele presented significantly lower weight loss when compared to patients with the C/C genotype after the 12<sup>th</sup>-14<sup>th</sup> month follow-up period. Differences in weight loss between genotypes ranged from 14.2% to 19.9% of excess weight loss (P = 0.045 and 0.004, respectively), and from 7.6% to 9.0% of total weight loss (P = 0.002 for both comparisons). Besides that, carriers of the T allele also presented an earlier cessation of weight loss after surgery.

**CONCLUSIONS:** The presence of the T allele of the *FKBP5* SNP rs1360780 was associated with weight loss after bariatric surgery. Bariatric surgery can interact with genes involved in metabolic regulation, leading to different weight loss outcomes.

**KEYWORDS:** obesity; *FKBP5* SNP rs1360780; bariatric surgery.

## INTRODUCTION

Obesity is one of the most challenging public health problems of our times. Its prevalence is increasing worldwide, and has nearly doubled since 1980 (1).

Obesity is a heterogeneous condition (2) resulting from a complex interaction between genes and environmental factors acting throughout an individual's lifetime. The complexity of regulatory mechanisms involved in energy balance contributes to the difficulty faced in characterizing its physiopathology and in developing effective therapeutic choices.

Bariatric surgery is the most effective treatment choice for severe obesity, leading to expressive weight loss that is usually sustained in the long term (3–6). In addition, it is associated to the improvement of obesity-related comorbidities (4,5), and to a long-term reduction in overall mortality (6,7).

Despite its proven efficacy and generally low mortality rates (0,08% - 0,35%) (4), not all patients have similar weight loss following surgery. The possibility that this difference in weight outcomes could be attributed to pre-operative clinical, psychological and behavioral factors has been considered. However, up until now, the existing literature about potential predictors of success after bariatric surgery is not conclusive, and few studies have evaluated the influence of genetic characteristics on its outcome.

In this context, recent literature indicate that FK506-binding protein 51 (FKBP51), encoded by the *FKBP5* gene, could play a role in energy homeostasis (8), and even be considered a potential new drug target in the treatment of obesity and related disorders (9). FKBP51 is expressed both centrally and at peripheral tissues (10,11), and its highest expression has been observed in metabolically active tissues, such as muscle and the adipose tissue (10). The mechanisms by which FKBP51 can interfere in body weight and adipogenesis, and whether this action is predominantly central or peripheral, however, are

questions yet to be answered. FKBP51 seems to be an important regulator of cellular adipogenesis, necessary for the complete transformation of preadipocytes into mature adipocytes, and *FKBP5* knockout has been shown to be associated with reduced expression of lipogenic genes (9).

Evidence from experimental studies has indicated that expression levels of *FKBP5* gene could be associated with body weight. Specifically, *Fkbp5* knockout mice seem to have lower body weight compared to wild-type animals under basal conditions (12) and to be resistant to weight gain when subjected to a high fat diet (13), while a higher hypothalamic expression of FKBP5 has been associated with increased body weight gain (8,14).

Common single nucleotide polymorphisms (SNPs) at the *FKBP5* gene have been identified in humans. Specifically, the T allele of the SNP rs1360780 is known to be associated with increased FKBP51 expression (high-induction allele) (15). However, it is not known whether the SNP-induced increased expression of FKBP51 could interfere in body weight in humans, and particularly in weight loss after bariatric surgery. Therefore, the objective of this study is to evaluate if this SNP, known to increase the expression levels of FKBP5, could influence the outcome of bariatric surgery.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Participants:**

In this prospective observational study, patients between 18 and 69 years of age, who presented a body mass index (BMI) of at least 35 kg/m<sup>2</sup> and who were awaiting bariatric surgery at Hospital de Clínicas de Porto Alegre were recruited from June 2011 to March 2013. All enrolled participants had already undergone the routine preoperative evaluation carried out by an assistant care team, having their surgery approval process concluded. Exclusion criteria were the presence of current suicide risk, indication of psychiatric hospitalization and diagnosis of intellectual disability or dementia. Of the 56 patients initially included, 42 underwent the surgical procedure by the deadline established for the study. Data regarding these 42 participants will be presented (Figure 1).

### **Procedures:**

In the preoperative period, patients were evaluated through the application of a research protocol. The surgical procedure was then carried out according to the indication of the assistant team. In all cases the surgical technique employed was the Roux-en-Y gastric bypass.

At the postoperative period, a follow-up of weight loss was performed using data from medical records. The postoperative period was divided as follows: T1: 1st-3rd month after surgery; T2: 6th-8th month after surgery; T3: 12th-14th month after surgery; T4: 18th-20th month after surgery; and T5: 24th-26th month after surgery.

### **Psychiatric and socio-demographic assessments:**

The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) was used for the diagnosis of Axis I psychiatric disorders.

### **Anthropometric assessment:**

Measurements of weight and height were obtained from medical records. All other calculations were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 20.0.

The preoperative measurements of weight and height included were the ones recorded at hospital admission for the surgical procedure. In the postoperative period, when more than one measurement of weight was available within the specified periods of the study (T1 to T5), the most recent one was selected.

Body mass index (BMI) was calculated according to the formula:  $\text{weight (kg)}/[\text{height (m)}]^2$ . The percentage of excess weight loss (%EWL) was calculated as:  $[(\text{weight loss/excess weight}) \times 100]$ , and excess weight was taken as the weight in kilograms above the weight corresponding to the BMI of 24.9 kg/m<sup>2</sup>.

### **Laboratory analysis:**

Genomic DNA was extracted using the illustra blood genomicPrep Mini Spin Kit (GE Healthcare). Genotyping of the *FKBP5* rs1360780 polymorphism was performed using a 5'nuclease TaqMan® allelic discrimination assay (C\_8852038\_10) on the Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

**Ethics:**

The study followed the conditions established in Resolution 196/96 of the National Health Council and was submitted to the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All patients signed a Written Informed Consent.

**Statistical analysis:**

Continuous data were expressed as means and standard deviation, and were analyzed using the Student t-test. Categorical variables were expressed as number of subjects and percentages and compared using the  $\chi^2$  test. Some psychiatric disorders were grouped in broad categories (e.g. any anxiety disorder). %EWL, BMI and percentage of total weight loss (%TWL) after bariatric surgery were examined by means of generalized estimating equations model (GEE) using all available observations. Loss to follow-up is described in figure 1. The factors used in the model were: time, genotype, and interaction time\*genotype, adjusted for sex, ethnicity and age. The Bonferroni test was utilized for all post hoc comparisons. In all experiments,  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 20.0.

## **RESULTS**

### **BASELINE CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE**

Most of the sample consisted of female patients (88.1%), caucasian (52.4%). There was no significant difference between the BMI of men and women at baseline ( $P = 0.344$ ).

Socio-demographic and anthropometric characteristics, as well as psychiatric diagnoses of the sample in the preoperative period according to the *FKBP5* genotype are described in Table 1. There was no significant difference between groups at baseline regarding the parameters evaluated.

### **LONGITUDINAL ASSESSMENT**

Using GEE, the interaction between time and *FKBP5* genotype was found to be statistically significant (Wald chi-square  $P = 0.001$ ; 0.004 and 0.008 for %EWL, %TWL and BMI, respectively).

#### **Comparison of weight loss between genotypes**

In the post-hoc analysis, comparing the weight loss between genotypes, we found that carriers of the T allele presented EWL 14.2%, 19.8% and 19.9% lower at T3, T4 and T5, respectively ( $P = 0.045$ , 0.001 and 0.004, respectively); TWL 7.6% and 9.0% lower at T4 and T5, respectively ( $P = 0.002$  for both comparisons); and BMI 4.1 Kg/m<sup>2</sup> higher at T4 ( $P = 0.013$ ). These data are presented in Table 2.

### **Comparison of weight loss between follow-up times**

Patients with the C/C genotype significantly lost weight from T0 to T3 regardless of the weight loss parameter considered (%EWL, %TWL or BMI;  $P < 0.001$  for all comparisons between times). From T3 to T5, however, their weight loss was no longer significant.

Carriers of the T allele presented a significant weight loss from T0 to T2 ( $P < 0.001$  for all comparisons), and no significant differences from T2 to T5 when %EWL and BMI were considered. Regarding %TWL, they presented a significant weight loss from T0 to T3 ( $P < 0.05$  for all comparisons between times) and no significant differences from T3 to T5. Their %TWL at T5, however, was not significantly different from T2 (Figure 2).



## DISCUSSION

We have shown that the presence of the T allele of the FKBP5 SNP rs1360780, known to be related to an increased expression of this gene, was associated with weight loss after bariatric surgery.

Carriers of the T allele presented significantly lower weight loss when compared to patients with the C/C genotype after the 12th-14th month follow-up period, as well as an earlier cessation of weight loss after bariatric surgery. These differences in weight loss between genotypes, which ranged from 14.2% to 19.9% of EWL, and from 7.6% to 9.0% of TWL, might be relevant to the evaluation of therapeutic success after surgery. These are, however, preliminary findings, and require replication in larger and independent cohorts.

It is important to note that no differences were observed in the BMI of these patients at baseline, which is in accordance with the findings of Pereira et al, who observed that individuals with higher endogenous *FKBP5* gene expression in adipose tissue did not differ in obesity measures from individuals with lower *FKBP5* gene expression (10).

In the last few decades, adipose tissue has been recognized as an endocrine organ which acts as an important regulator of energy homeostasis, interacting through many different pathways with peripheral tissues and the central nervous system (CNS) (16–18), and whose dysfunction, as seen in obesity, has been implicated in the physiopathology of a variety of diseases. A possible role of *FKBP5* in adipogenesis has been considered since the description of this gene by Yeh and colleagues (19). In fact, it is known that FKBP51 can interact with at least three different nuclear receptors known to be involved in the metabolism of adipocytes: glucocorticoid receptor (GR), mineralocorticoid receptor (MR), and the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ).

Specifically, by interacting with the PPAR $\gamma$ -Hsp90 heterocomplex, FKBP51 fully activates the receptor and leads to the modulation of Akt, which plays a central role in insulin-

stimulated glucose uptake in both muscle and adipose tissue (20). Moreover, FKBP51 is a negative regulator of GR (21), and cortisol induces the expression of FKBP51 by acting through GR (15). This interaction seems to be relevant, since it has been suggested that obesity could be associated with subtle alterations in cortisol dynamics, suggestive of long-term over-activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis (22), and with an increased local production of cortisol in the adipose tissue induced by the 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) enzyme (22).

Furthermore, *FKBP5* SNPs associated with higher FKBP51 levels, as rs1360780, are supposed to influence HPA axis functioning, since they lead to GR resistance and consequently, to impaired negative feedback of the HPA axis (15). Thus, we could hypothesize that the HPA axis alterations observed in obesity could somehow be linked to FKBP5 expression levels and genotype, however this has yet to be investigated.

Besides FKBP5's possible actions in HPA axis regulation and its direct effects in the adipose tissue regulation, the interaction of this gene with bariatric surgery and related metabolic alterations must also be considered. The procedures currently employed in bariatric surgeries promote the restriction of food intake or restriction plus malabsorption of nutrients. The metabolic changes associated to the surgery, however, are far more complex than those which could be attributed to food restriction and malabsorption alone (3). The mechanisms underlying these metabolic changes are yet to be fully explored, but alterations in gut peptides secretion and their interactions with CNS and peripheral tissues, among others, are some of the already described mechanisms attributed to the surgery (23). Recent evidence also indicates that bariatric surgery could influence HPA axis functioning, reducing its activity, and also may influence the activity of 11 $\beta$ -HSD1 (24).

Interestingly, our results show that the *FKBP5* genotype seems to specifically influence surgery-induced weight loss, and not body weight at baseline in our population. This seems to

account for an interesting gene *vs.* environment interaction, in which the effect of the gene only becomes apparent after a specific trigger.

Limitations of our study include the small sample size, the possibility of confounding due to unmeasured variables, the lack of replication of data, and the relatively high rates of loss to follow-up, in addition to the lack of measurement of FKBP5 levels in the same sample and the limited genetic approach. A larger sample size would allow a genome-wide association of these measures, likely identifying other relevant polymorphisms that may interact with surgery outcomes, as well. Additionally, a longer follow-up period would be relevant to evaluate the impact of this polymorphism on the long-term outcomes of the surgery.

## CONCLUSIONS

We might hypothesize, though, that bariatric surgery can interact with individual genetic characteristics, especially with genes involved in metabolic regulation, leading to different metabolic and weight loss outcomes. Our results point in this direction, although they still need to be confirmed. The prospective design of the study, the use of standardized instruments, and the assessment of a relevant stress- and metabolism-related genetic marker favor our results, even though the small size of the sample precludes a more definite conclusion.

It would be interesting in the future to better elucidate the mechanisms underlying *FKBP5* influence on body weight and metabolism, and also to investigate the impact of the interaction between expression levels of *FKBP5* and chronic stress exposure on body weight and on the outcomes of bariatric surgery, since chronic stress exposure seems to be related to weight gain and alterations of HPA axis functioning(25), and since *FKBP5* is known for its capacity to interact with environmental stimuli such as psychological trauma and stress(15). The identification of potential predictors of success after bariatric surgery would enable the development of interventions to improve outcomes.

CONFLICTS OF INTEREST: Dr. Kauer-Sant'Anna is on speaker/advisory boards for, or has received research grants from NARSAD, Stanley Medical Research Institute, CNPq-Universal, CNPq/INCT-TM, FIPE-HCPA and Novartis. Dr. von Diemen has received research grants from CNPq-Universal and FIPE-HCPA. The other authors declare no conflict of interest.

## REFERENCES:

1. World Health Organization. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. 2014. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
2. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* [Internet]. 2013;93(1):359–404. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303913>
3. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut* [Internet]. 2014;63(4):687–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402654>
4. Chang S, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* [Internet]. 2014;149(3):275–87. Available from: <file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/soi130085.pdf>
5. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* [Internet]. 2013;310(22):2416–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3955952&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
7. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*.

2007;357(8):741–52.

8. Balsevich G, Uribe A, Wagner K V., Hartmann J, Santarelli S, Labermaier C, et al. Interplay between diet-induced obesity and chronic stress in mice: potential role of FKBP51. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 Jun 11;222(1):15–26. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/JOE-14-0129>
9. Stechschulte L a, Hinds TD, Khuder SS, Shou W, Najjar SM, Sanchez ER. FKBP51 controls cellular adipogenesis through p38 kinase-mediated phosphorylation of GR $\alpha$  and PPAR $\gamma$ . *Mol Endocrinol* [Internet]. 2014;28(8):1265–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933247>
10. Pereira MJ, Palming J, Svensson MK, Rizell M, Dalenbäck J, Hammar M, et al. FKBP5 expression in human adipose tissue increases following dexamethasone exposure and is associated with insulin resistance. *Metabolism* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;63(9):1198–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.015>
11. Scharf SH, Liebl C, Binder EB, Schmidt M V., Müller MB. Expression and regulation of the *Fkbp5* gene in the adult mouse brain. *PLoS One*. 2011;6(2):1–10.
12. Hartmann J, Wagner K V., Liebl C, Scharf SH, Wang XD, Wolf M, et al. The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;62(1):332–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.041>
13. Sanchez ER. Chaperoning steroidal physiology: Lessons from mouse genetic models of Hsp90 and its cochaperones. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2012;1823(3):722–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.11.006>

14. Yang L, Isoda F, Yen K, Kleopoulos SP, Janssen W, Fan X, et al. Hypothalamic Fkbp51 is induced by fasting, and elevated hypothalamic expression promotes obese phenotypes. *AJP Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr 15;302(8):E987–91. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3330722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:186–95.
16. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature*. 2001;409(6821):729–33.
17. Kargi AY, Iacobellis G. Adipose Tissue and Adrenal Glands: Novel Pathophysiological Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Endocrinol* [Internet]. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–8. Available from:  
<http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/614074/>
18. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* [Internet]. 2006 Dec [cited 2015 Jun 10];27(7):762–78. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056740>
19. Yeh WC, Li TK, Bierer BE, McKnight SL. Identification and characterization of an immunophilin expressed during the clonal expansion phase of adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(November):11081–5.
20. Mackenzie RW, Elliott BT. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*

- [Internet]. 2014;7:55–64. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611020>
21. Fries GR, Gassen NC, Schmidt U, Rein T. The FKBP51-Glucocorticoid Receptor Balance in Stress-Related Mental Disorders. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2015 Oct 6];9(2):126–40. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986564>
  22. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2014;1842(3):473–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.029>
  23. de Lima-Júnior JC, Velloso L a., Geloneze B. The Obese Brain—Effects of Bariatric Surgery on Energy Balance Neurocircuitry. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2015 Oct;17(10):57. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11883-015-0536-3>
  24. Woods CP, Corrigan M, Gathercole L, Taylor A, Hughes B, Gaoatswe G, et al. Tissue specific regulation of glucocorticoids in severe obesity and the response to significant weight loss following bariatric surgery (BARICORT). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Apr;100(4):1434–44. Available from:  
<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2014-4120>
  25. Spencer SJ, Tilbrook A. The glucocorticoid contribution to obesity. *Stress*. 2011;14(3):233–46.



**Table 1. Baseline characteristics of the sample according to *FKBP5* genotype**

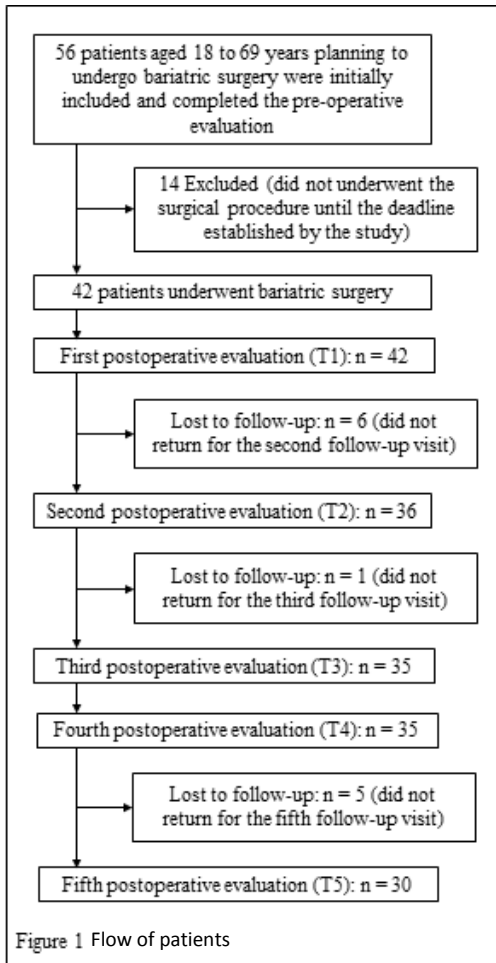
<b>Parameters</b>	<b>C/C (n = 18)</b>	<b>C/T or T/T (n = 24)</b>	<b>P value</b>
<b>Age (years)</b>			
Mean ± SD	41.1 ± 10.6	43.4 ± 10.1	0.475
<b>Sex, n (%)</b>			
Male	0 (0.0%)	5 (20.8%)	0.060
Female	18 (100.0%)	19 (79.2%)	
<b>Ethnicity, n (%)</b>			
White	9 (50.0%)	13 (54.2%)	> 0.999
Non-white	9 (50.0%)	11 (45.8%)	
<b>Marital Status, n (%)</b>			
Unmarried, widowed or divorced	7 (38.9%)	10 (41.7%)	> 0.999
Married	11 (61.1%)	14 (58.3%)	
<b>Occupational Status, n (%)</b>			
Without paid employment	10 (55.6%)	13 (54.2%)	> 0.999
With paid employment	8 (44.4%)	11 (45.8%)	
<b>Education (completed years of study)</b>			
Mean ± SD	9.06 ± 4.30	9.92 ± 4.09	0.513
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Mean ± SD	48.2 ± 8.4	47.7 ± 5.6	0.833
<b>Excess Body Weight<sup>a</sup> (Kg)</b>			
Mean ± SD	59.1 ± 19.6	61.7 ± 18.7	0.664
<b>Major Depressive Disorder</b>			
No	11 (61.1%)	15 (62.5%)	> 0.999
Yes	7 (38.9%)	9 (37.5%)	
<b>Anxiety Disorders</b>			
No	11 (61.1%)	13 (54.2%)	0.893
Yes	7 (38.9%)	11 (45.8%)	
<b>Substance Use Disorders</b>			
No	17 (94.4%)	21 (87.5%)	0.623
Yes	1 (5.6%)	3 (12.5%)	
<b>Bulimia + Binge Eating Disorder</b>			
No	13 (72.2%)	19 (79.2%)	0.720
Yes	5 (27.8%)	5 (20.8%)	

a. Excess weight was taken as the weight in kilograms above the weight at BMI of 24.9 kg/m<sup>2</sup>; n, number of subjects; SD, standard deviation; BMI, body mass index. Psychiatric disorders are described as lifetime prevalence.

**Table 2. Postoperative weight loss according to *FKBP5* genotype**

Time	%EWL			%TWL			BMI		
	Mean (SD)	95% CI	<i>P</i> value†	Mean (SD)	95% CI	<i>P</i> value†	Mean (SD)	95% CI	<i>P</i> value†
<b>T1</b>									
C/C	29.2 (4.5)	20.5 - 38.0	0.627	12.9 (1.7)	9.5 - 16.3	0.974	42.5 (2.4)	37.7 - 47.2	0.925
C/T or T/T	27.1 (1.7)	23.7 - 30.5		12.8 (0.9)	11.0 - 14.6		42.3 (1.3)	39.8 - 44.7	
<b>T2</b>									
C/C	55.5 (5.5)	44.7 - 66.2	0.818	25.0 (2.1)	20.9 - 29.0	0.913	36.9 (2.4)	32.1 - 41.7	0.777
C/T or T/T	54.0 (3.4)	47.4 - 60.7		25.2 (1.5)	22.2 - 28.2		36.2 (1.3)	33.8 - 38.7	
<b>T3</b>									
C/C	74.9 (5.9)	63.3 - 86.5	0.045	33.8 (2.2)	29.5 - 38.1	0.080	32.5 (2.2)	28.1 - 36.9	0.291
C/T or T/T	60.7 (4.5)	52.0 - 69.5		29.1 (2.1)	25.0 - 33.2		34.9 (1.3)	32.3 - 37.5	
<b>T4</b>									
C/C	82.8 (4.4)	74.1 - 91.4	0.001	37.4 (1.9)	33.7 - 41.1	0.002	30.1 (1.7)	26.8 - 33.5	0.013
C/T or T/T	62.9 (4.3)	54.4 - 71.4		29.9 (2.1)	25.8 - 33.9		34.2 (1.3)	31.7 - 36.7	
<b>T5</b>									
C/C	82.3 (4.5)	73.5 - 91.1	0.004	37.7 (2.1)	33.6 - 41.7	0.002	30.3 (1.8)	26.9 - 33.8	0.059
C/T or T/T	62.4 (5.1)	52.5 - 72.3		28.7 (2.3)	24.2 - 33.1		33.8 (1.4)	31.1 - 36.5	

Pairwise comparison of estimated marginal means of %EWL, %TWL and BMI between genotypes. Post hoc test: Bonferroni. †Bonferroni-adjusted *p*-values. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . C/C, C/T and T/T: *FKBP5* genotypes. T0: preoperative evaluation (n = 42); T1: 1st -3rd month after surgery (n = 42); T2: 6th-8th month after surgery (n = 36); T3: 12th-14th month after surgery (n = 35); T4: 18th-20th month after surgery (n = 35); T5: 24th-26th month after surgery (n = 30). %EWL, percentage of excess weight loss; %TWL, percentage of total weight loss; BMI, body mass index; SD, standard deviation.



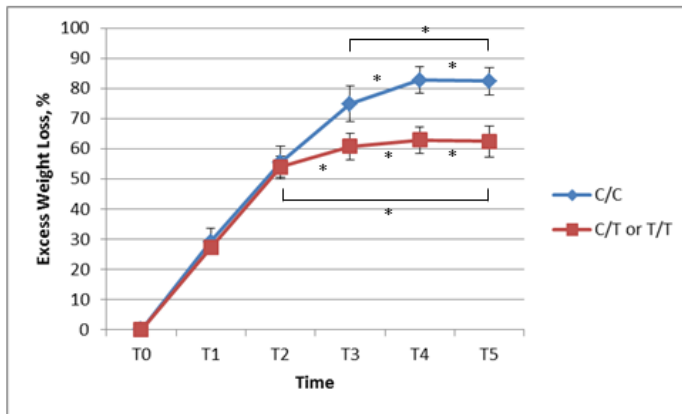


Figure 2A

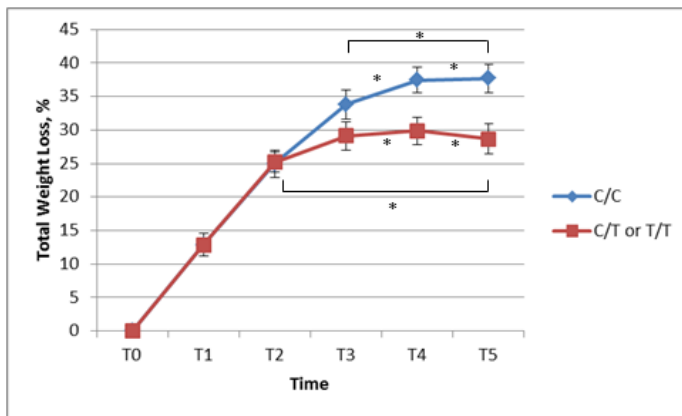


Figure 2B

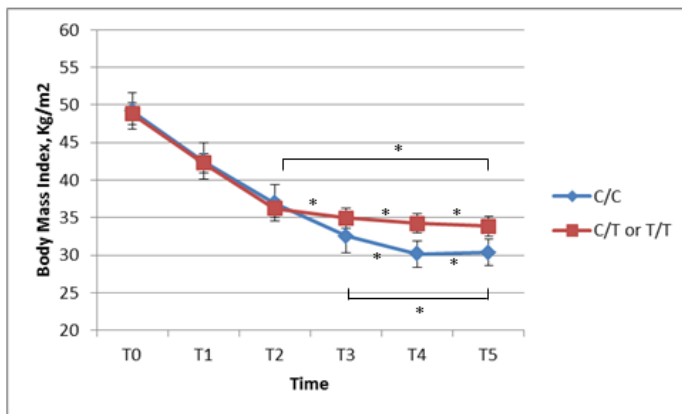


Figure 2C

Figure 2 (A, B and C): Pairwise comparison of estimated marginal means of excess weight loss, total weight loss and body mass index between times of follow-up. Post-hoc test: Bonferroni. T0: preoperative evaluation (n = 42); T1: 1st-3rd month after surgery (n = 42); T2: 6th-8th month after surgery (n = 36); T3: 12th-14th month after surgery (n = 35); T4: 18th-20th month after surgery (n = 35); T5: 24th-26th month after surgery (n = 30). C/C, C/T and T/T: *FKBP5* genotypes. \* Non-significant weight loss between times of follow-up. P<0.05 for all other comparisons between times

## **PARTE III**

#### **4. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O conhecimento acumulado até o momento a respeito da fisiopatologia da obesidade sugere que o rápido aumento do número de casos observado nas últimas décadas se deva, em parte, a um descompasso entre os mecanismos neurobiológicos que determinam a ingestão em nossa espécie, e a riqueza e diversidade da oferta de alimentos presente nas sociedades atuais.

O reconhecimento de que vias centrais classicamente envolvidas na fisiopatologia da adição exercem importante papel na regulação da ingestão, e a recente observação de um padrão semelhante de neuroadaptações nestas vias em pacientes obesos e dependentes químicos, fornecem uma possível explicação para a grande dificuldade enfrentada por alguns indivíduos em abster-se do consumo de determinados alimentos, mesmo depois de supridas suas necessidades energéticas, e mesmo quando cientes dos prejuízos que o consumo excessivo poderá acarretar.

Os resultados do primeiro artigo desta tese mostram que a história familiar positiva para transtorno por uso de álcool em familiares de primeiro grau está associada a menor perda de peso após a cirurgia bariátrica, independente da presença de história pessoal de compulsão alimentar ou de transtorno por uso de álcool. Estes achados reforçam a hipótese de que obesidade e dependência química compartilham alguns aspectos de sua fisiopatologia, sobretudo uma possível disfunção de vias centrais implicadas na interação do indivíduo com estímulos recompensadores, e corroboram ainda a existência de uma vulnerabilidade biológica comum para o desenvolvimento de ambas as patologias. Os achados deste estudo sugerem ainda, caso venham a ser confirmados por pesquisas adicionais, que candidatos ao procedimento cirúrgico que apresentem história familiar positiva de transtornos por uso de

álcool poderiam se beneficiar de uma abordagem terapêutica individualizada nos períodos pré e pós-operatório, visando melhores resultados de perda de peso.

Outro aspecto relevante na compreensão da fisiopatologia da obesidade é a influência de fatores genéticos, e sua interação com fatores ambientais. Sabe-se que fatores genéticos são capazes de influenciar, de modo mais ou menos sutil, aspectos tão diversos da regulação do balanço energético quanto a preferência por determinados tipos de alimentos, a saciedade, e o gasto energético (22,23). Além disso, influenciam outros processos potencialmente relevantes para o desenvolvimento da obesidade, como a regulação da resposta ao estresse.

Os achados do segundo artigo desta tese mostram que a presença do alelo T do SNP rs1360780 do gene *FKBP5* está associada a menor perda de peso após a cirurgia bariátrica. Sabe-se que a presença deste alelo está associada à expressão aumentada da FKBP51, uma proteína com conhecido envolvimento na regulação da resposta ao estresse, e que recentemente vem tendo seu papel na regulação do balanço energético investigado. Embora os mecanismos envolvidos na interação entre este polimorfismo do *FKBP5* e a cirurgia bariátrica ainda necessitem de elucidação, estes achados corroboram a importância da interação gene-ambiente na regulação do peso corporal, se consideradas as diversas alterações no ambiente hormonal e nutricional induzidas pelo procedimento cirúrgico. Embora em nossa amostra a presença de trauma precoce, avaliada através da escala *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), não tenha influenciado a perda de peso após a cirurgia bariátrica, e não tenha sido possível, em função do pequeno tamanho amostral, avaliar o impacto da interação entre trauma e o SNP rs1360780 do gene *FKBP5* sobre a perda de peso induzida pela cirurgia, seria relevante, no futuro, a avaliação desta interação.

Além do exposto, não podemos deixar de considerar que os mecanismos responsáveis pela regulação do balanço energético, disfuncionais ou não, estão em constante interação, e

que estes sistemas de controle são imensamente complexos e muitas vezes redundantes. Conseqüentemente, qualquer estratégia terapêutica empregada - modificações na dieta, no nível de atividade física, intervenções farmacológicas ou cirúrgicas - desencadeará, invariavelmente, em maior ou menor grau, respostas compensatórias que influenciarão todo o resto do sistema regulatório. Estas respostas compensatórias serão mais ou menos favoráveis, no sentido de facilitar ou dificultar a redução de peso, de acordo com o tipo de intervenção utilizada, e com o emprego de uma intervenção isolada ou de uma associação de estratégias.

Deste modo, o aspecto mais relevante no estudo da obesidade talvez seja compreender que se trata de uma patologia amplamente heterogênea, e com uma enorme variedade de possíveis determinantes. Neste sentido, o fato de a cirurgia bariátrica se mostrar efetiva no tratamento da maioria dos indivíduos afetados pela obesidade grave, independente, em grande parte, destes determinantes, a torna uma ferramenta de extrema importância no tratamento desta patologia. A busca pela identificação dos fatores que influenciam o prognóstico cirúrgico contribuirá para uma melhor compreensão dos mecanismos implicados no desenvolvimento da obesidade e, talvez, para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no futuro.



## REFERÊNCIAS

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2014;6736:1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24880830>
2. Finucane MM, Stevens G a., Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9??1 million participants. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;377(9765):557–67. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5)
3. Stevens G a, Singh GM, Lu Y, Danaei G, Lin JK, Finucane MM, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr* [Internet]. Population Health Metrics; 2012;10(1):22. Available from: <http://www.pophealthmetrics.com/content/10/1/22>
4. Scully T. Public health: Society at large. *Nature* [Internet]. 2014 Apr 17;508(7496):S50–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740125>
5. World Health Organization. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Internet]. 2014. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148114/1/9789241564854_eng.pdf?ua=1)
6. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A

- comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224–60.
7. Barry D, Pietrzak RH, Petry NM. Gender differences in associations between body mass index and DSM-IV mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2016 May 31];18(6):458–66. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2504706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  8. Kalarchian MA, Marcus MD, Levine MD, Courcoulas AP, Pilkonis PA, Ringham RM, et al. Psychiatric disorders among bariatric surgery candidates: relationship to obesity and functional health status. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2007 Mar [cited 2016 May 31];164(2):328–34; quiz 374. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17267797>
  9. Taylor VH, Forhan M, Vigod SN, McIntyre RS, Morrison KM. The impact of obesity on quality of life. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 May 21];27(2):139–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23731876>
  10. Vallis M. Quality of life and psychological well-being in obesity management: improving the odds of success by managing distress. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 May 31];70(3):196–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842304>
  11. Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. National medical spending attributable to

- overweight and obesity: how much, and who's paying? *Health Aff (Millwood)* [Internet]. Jan [cited 2016 May 22];Suppl Web:W3–219 – 26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14527256>
12. Lenard NR, Berthoud H-R. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring)* [Internet]. 2008 Dec;16 Suppl 3(Supplement 3s):S11–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2008.511>
  13. Van Der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: Pathways to obesity. *Cell* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;161(1):119–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.008>
  14. Trivedi BP. Neuroscience: Dissecting appetite. *Nature* [Internet]. 2014 Apr 17;508(7496):S64–5. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/508S64a>
  15. Egecioglu E, Skibicka KP, Hansson C, Alvarez-Crespo M, Anders Friberg P, Jerlhag E, et al. Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011;12(3):141–51.
  16. Volkow ND, Wang G-J, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011 Jan [cited 2014 Jun 1];15(1):37–46. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3124340&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  17. Kargi AY, Iacobellis G. Adipose Tissue and Adrenal Glands: Novel Pathophysiological Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Endocrinol* [Internet].

- Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–8. Available from:  
<http://www.hindawi.com/journals/ije/2014/614074/>
18. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* [Internet]. 2006 Dec [cited 2015 Jun 10];27(7):762–78. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17056740>
  19. Lee MJ, Pramyothin P, Karastergiou K, Fried SK. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2014;1842(3):473–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.029>
  20. Spencer SJ, Tilbrook A. The glucocorticoid contribution to obesity. *Stress*. 2011;14(3):233–46.
  21. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* [Internet]. 2006;444(7121):854–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167473>
  22. Willyard C. Heritability: The family roots of obesity. *Nature* [Internet]. 2014 Apr 17;508(7496):S58–60. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24740129>
  23. Levian C, Ruiz E, Yang X. The pathogenesis of obesity from a genomic and systems biology perspective. *Yale J Biol Med*. 2014;87(2):113–26.
  24. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):178–90.
  25. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet effects on third-generation female body size

- via the paternal lineage. *Endocrinology* [Internet]. 2011 Jun;152(6):2228–36. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/en.2010-1461>
26. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. *Gut* [Internet]. 2014;63(4):687–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402654>
  27. Chang S, Stoll CRT, Song J, Varela JE, Eagon CJ, Colditz GA. The effectiveness and risks of bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg* [Internet]. 2014;149(3):275–87. Available from: <file:///C:/Users/Lenovo/Downloads/soi130085.pdf>
  28. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741–52.
  29. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219–34.
  30. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, Berk PD, Flum DR, Garcia L, et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* [Internet]. 2013;310(22):2416–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3955952&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  31. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* [Internet]. 2012 Jan 4;307(1):56–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215166>

32. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, et al.  
Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes.  
Diabetes Care [Internet]. 2012 Dec;35(12):2613–7. Available from:  
<http://diabetes.publicaciones.saludcastillayleon.es/content/35/12/2613.short>
33. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al.  
Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2004;292(14):1724–  
37.
34. Herpertz S, Kielmann R, Wolf AM, Langkafel M, Senf W, Hebebrand J. Does obesity  
surgery improve psychosocial functioning? A systematic review. Int J Obes Relat  
Metab Disord [Internet]. 2003 Nov [cited 2016 May 17];27(11):1300–14. Available  
from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14574339>
35. Karlsson J, Sjöström L, Sullivan M. Swedish obese subjects (SOS)--an intervention  
study of obesity. Two-year follow-up of health-related quality of life (HRQL) and  
eating behavior after gastric surgery for severe obesity. Int J Obes Relat Metab Disord  
[Internet]. 1998 Feb [cited 2016 May 12];22(2):113–26. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504319>
36. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al.  
Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical  
support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by american  
association of clinical endocrinologists, The obesity society, and american society fo.  
Obesity [Internet]. 2013;21(S1):S1–27. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/oby.20461>
37. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML,

- Guven S, et al. Executive summary of the recommendations of the American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, meta. *Endocr Pract* [Internet]. 2008;14(3):318–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754175>
38. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kolotkin RL, LaMonte MJ, Pendleton RC, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* [Internet]. 2012 Sep 19 [cited 2016 May 16];308(11):1122–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3744888&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
39. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *NEnglJ Med* [Internet]. 2007;357(8):753–61. Available from: [/Users/EWN/Documents/Arkiv\\_artikler/6500\\_6599/6522.pdf](/Users/EWN/Documents/Arkiv_artikler/6500_6599/6522.pdf)
40. Korner J, Bessler M, Cirilo LJ, Conwell IM, Daud A, Restuccia NL, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on fasting and postprandial concentrations of plasma ghrelin, peptide YY, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Jan [cited 2016 May 29];90(1):359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483088>
41. Borg CM, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG, Aylwin SJB. Progressive rise in gut hormone levels after Roux-en-Y gastric bypass suggests gut adaptation and explains altered satiety. *Br J Surg* [Internet]. 2006 Feb [cited 2016 Mar 8];93(2):210–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392104>

42. Woods CP, Corrigan M, Gathercole L, Taylor A, Hughes B, Gaoatswe G, et al. Tissue specific regulation of glucocorticoids in severe obesity and the response to significant weight loss following bariatric surgery (BARICORT). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Apr;100(4):1434–44. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2014-4120>
43. Dunn JP, Cowan RL, Volkow ND, Feurer ID, Li R, Williams DB, et al. Decreased dopamine type 2 receptor availability after bariatric surgery: preliminary findings. *Brain Res* [Internet]. 2010 Sep 2 [cited 2014 Jun 19];1350:123–30. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2926260&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunson TH, Lidor AO, Kuwabawa H, et al. Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2010 Mar [cited 2015 Nov 7];20(3):369–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19902317>
45. Karlsson HK, Tuulari JJ, Tuominen L, Hirvonen J, Honka H, Parkkola R, et al. Weight loss after bariatric surgery normalizes brain opioid receptors in morbid obesity. *Mol Psychiatry* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;(August):1–6. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/mp.2015.153>
46. Wimmelmann CL, Dela F, Mortensen EL. Psychological predictors of weight loss after bariatric surgery: a review of the recent research. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Mar 10];8(4):e299–313. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25091351>
47. Melton GB, Steele KE, Schweitzer MA, Lidor AO, Magnuson TH. Suboptimal weight



- loss after gastric bypass surgery: correlation of demographics, comorbidities, and insurance status with outcomes. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 May 17];12(2):250–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18071836>
48. Kinzl JF, Schrattenecker M, Traweger C, Mattesich M, Fiala M, Biebl W. Psychosocial predictors of weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2016 Apr 16];16(12):1609–14. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17217637>
49. van Hout GCM, Verschure SKM, van Heck GL. Psychosocial predictors of success following bariatric surgery. *Obes Surg* [Internet]. 2005 Apr [cited 2016 Apr 16];15(4):552–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15946437>
50. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. The addictive dimensionality of obesity. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier; 2013 May 1;73(9):811–8. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313000115>
51. Kenny PJ. Common cellular and molecular mechanisms in obesity and drug addiction. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Nov [cited 2014 May 23];12(11):638–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22011680>
52. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Feb 24 [cited 2014 May 24];69(4):664–79. Available from:  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3057652&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
53. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological

- overlaps. *Obes Rev* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jun 5];14(1):2–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23016694>
54. McGue M. The Behavioral Genetics of Alcoholism. *Curr Dir Psychol Sci*. 1999;8(4):109–15.
  55. Grucza R a., Krueger RF, Racette SB, Norberg KE, Hipp PR, Bierut LJ. The emerging link between alcoholism risk and obesity in the United States. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2010 Dec;67(12):1301–8. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=210938>  
<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-78649931844&partnerID=tZOtx3y1>
  56. Pereira MJ, Palming J, Svensson MK, Rizell M, Dalenbäck J, Hammar M, et al. FKBP5 expression in human adipose tissue increases following dexamethasone exposure and is associated with insulin resistance. *Metabolism* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;63(9):1198–208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.015>
  57. Scharf SH, Liebl C, Binder EB, Schmidt M V., Müller MB. Expression and regulation of the Fkbp5 gene in the adult mouse brain. *PLoS One*. 2011;6(2):1–10.
  58. Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34:186–95.
  59. Stechschulte L a., Sanchez ER. FKBP51 - A selective modulator of glucocorticoid and androgen sensitivity. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(4):332–7.
  60. Cioffi DL, Hubler TR, Scammell JG. Organization and function of the FKBP52 and FKBP51 genes. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11(4):308–13.

61. Fries GR, Gassen NC, Schmidt U, Rein T. The FKBP51-Glucocorticoid Receptor Balance in Stress-Related Mental Disorders. *Curr Mol Pharmacol* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2015 Oct 6];9(2):126–40. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25986564>
62. Yeh WC, Li TK, Bierer BE, McKnight SL. Identification and characterization of an immunophilin expressed during the clonal expansion phase of adipocyte differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(November):11081–5.
63. Hartmann J, Wagner K V., Liebl C, Scharf SH, Wang XD, Wolf M, et al. The involvement of FK506-binding protein 51 (FKBP5) in the behavioral and neuroendocrine effects of chronic social defeat stress. *Neuropharmacology* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;62(1):332–9. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.041>
64. Sanchez ER. Chaperoning steroidal physiology: Lessons from mouse genetic models of Hsp90 and its cochaperones. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res* [Internet]. 2012;1823(3):722–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.11.006>
65. Balsevich G, Uribe A, Wagner K V., Hartmann J, Santarelli S, Labermaier C, et al. Interplay between diet-induced obesity and chronic stress in mice: potential role of FKBP51. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 Jun 11;222(1):15–26. Available from:  
<http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/JOE-14-0129>
66. Yang L, Isoda F, Yen K, Kleopoulos SP, Janssen W, Fan X, et al. Hypothalamic Fkbp51 is induced by fasting, and elevated hypothalamic expression promotes obese phenotypes. *AJP Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Apr 15;302(8):E987–91. Available from:

[http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3330722&tool=pmcentrez  
&rendertype=abstract](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3330722&tool=pmcentrez&rendertype=abstract)

67. Gallo LI, Ghini A a., Pilipuk GP, Galigniana MD. Differential recruitment of tetratricopeptide repeat domain immunophilins to the mineralocorticoid receptor influences both heat-shock protein 90-dependent retrotransport and hormone-dependent transcriptional activity. *Biochemistry*. 2007;46(49):14044–57.
68. Stechschulte L a, Hinds TD, Ghanem SS, Shou W, Najjar SM, Sanchez ER. FKBP51 Reciprocally Regulates GR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  Activation via the Akt-p38 Pathway. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2014 Aug;28(8):1254–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24933248>
69. Mackenzie RW, Elliott BT. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2014;7:55–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24611020>
70. D'Argenio A, Mazzi C, Pecchioli L, Di Lorenzo G, Siracusano A, Troisi A. Early trauma and adult obesity: is psychological dysfunction the mediating mechanism? *Physiol Behav* [Internet]. 2009 Dec 7 [cited 2016 Jun 3];98(5):543–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19733190>

## ANEXOS

**Anexo 1: E-mail encaminhado pela revista *Surgery for Obesity and Related Diseases*, aceitando o artigo “*The FKBP5 polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up*” para publicação.**

**From:** SOARD <[Obesity@Stellarmed.com](mailto:Obesity@Stellarmed.com)>  
**Date:** April 17, 2016 at 12:03:19 GMT-3  
**To:** [marciaks.lab@gmail.com](mailto:marciaks.lab@gmail.com), [marciaks@terra.com.br](mailto:marciaks@terra.com.br)  
**Subject:** **SOARD-15-543R3 - Final Decision**

Ms. No.: SOARD-15-543R3

Title: The FKBP5 polymorphism rs1360780 is associated with lower weight loss after bariatric surgery: 26 months of follow-up.

Corresponding Author: Prof. Marcia Kauer-Sant'Anna

Authors: Ingrid B Hartmann, M.D.; Gabriel R Fries, PhD; Joana Bücken, PhD; Ellen Scotton; Lísia von Diemen, PhD;

Dear Prof. Kauer-Sant'Anna,

We are pleased to inform you that your manuscript referenced above has been accepted for publication in *Surgery for Obesity and Related Diseases*.

Before your paper is sent to production and you receive your page proofs for reviewing we ask that you and all of your co-authors read and sign the below authorship letter and fax to the editorial office at [508-732-6766](tel:508-732-6766) or scan and email it to [Obesity@Stellarmed.com](mailto:Obesity@Stellarmed.com). Not returning the letter signed by each author will significantly delay your paper's publication in the next available issue.

Elsevier has developed a new, free service called AudioSlides: brief, webcast-style presentations that are shown (publicly available) next to your published article on ScienceDirect. This format gives you the opportunity to explain your research in your own words and attract interest. You will receive an invitation email to create an AudioSlides presentation shortly. For more information and examples, please visit <http://www.elsevier.com/audioslides>.

Many thanks for submitting your fine paper to *Surgery for Obesity and Related Diseases*. We look forward to receiving additional papers from you in the future.

With kind regards,

Harvey Sugerman, MD  
Editor-in-Chief  
*Surgery for Obesity and Related Diseases*

**Anexo 2: E-mail encaminhado pela revista *Obesity Surgery* comprovando a submissão do artigo “Positive family history of alcohol use disorder is associated with lower weight loss after the Roux-en-Y gastric bypass: 26 months of follow-up”.**

Jun 16, 2016

Dear Professor Kauer-Sant'Anna:

We have received your manuscript entitled, "Positive family history of alcohol use disorder is associated with lower weight loss after the Roux-en-Y gastric bypass: 26 months of follow-up".

The submission id is: OBSU-D-16-00466  
Please refer to this number in any future correspondence.

All co-authors have received a copy of this letter. If you have received this letter and you are not a co-author of the above manuscript, please promptly notify the Editorial Office.

Your submission will be reviewed by the Editorial Office for completeness. Once it is deemed complete and ready for review, it will be forwarded to the Editor-in-Chief for reviewer assignment and a decision.

If your submission is missing any required items, such as a Conflict of Interest form or other required item, the manuscript will be returned to your Author Center for correction and approval.

During the review process, you may keep track of the status of your manuscript by accessing the following website:

<http://obsu.edmgr.com/>

You will need to use your current User ID and Password in order to track your submission.

Thank you for your interest in Obesity Surgery.

Sincerely,

Deana Rodriguez  
Managing Editor  
OBESITY SURGERY  
Editorial Office  
Phone: [\(562\) 961-9928](tel:(562)961-9928)  
Fax: [\(562\) 321-5789](tel:(562)321-5789)  
Email: [obsu.rodriquez@gmail.com](mailto:obsu.rodriquez@gmail.com)