



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA PATRÍCIA NOGUEIRA AGUIAR

**RELAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE ADIPONECTINA, POLIMORFISMO DO
GENE *ADIPOQ* E MARCADORES DE ADIPOSIDADE EM PORTADORES DE
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA**

FORTALEZA
2020

ANA PATRÍCIA NOGUEIRA AGUIAR

RELAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE ADIPONECTINA, POLIMORFISMO DO
GENE *ADIPOQ* E MARCADORES DE ADIPOSIDADE EM PORTADORES DE
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina.

Orientador: Profa. Dra. Silvia Maria Meira Magalhães.

Coorientador: Prof. Dr. Howard Lopes Ribeiro Junior

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A227r Aguiar, Ana Patrícia Nogueira.
Relação entre nível sérico de adiponectina, polimorfismo do gene ADIPOQ e marcadores de adiposidade em portadores de síndrome mielodisplásica / Ana Patrícia Nogueira Aguiar. – 2020.
140 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.
Orientação: Profa. Dra. Silvia Maria Meira Magalhães.
Coorientação: Prof. Dr. Howard Lopes Ribeiro Junior.
1. Síndromes mielodisplásicas. 2. Adiposidade. 3. Adiponectina. 4. Estado nutricional. 5. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. I. Título.

ANA PATRÍCIA NOGUEIRA AGUIAR

RELAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE ADIPONECTINA, POLIMORFISMO DO
GENE *ADIPOQ* E MARCADORES DE ADIPOSIDADE EM PORTADORES DE
SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas. Área de concentração: Medicina.

Aprovada em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Silvia Maria Meira Magalhães (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Manoel Ricardo Alves Martins
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Fernanda Maria Machado Maia
Universidade Estadual do Ceará (UECE)

A Deus.

Aos meus pais,

A meu esposo,

Aos meus irmãos e tias,

Que com muito carinho e apoio, não
mediram esforços para que eu chegasse
até esta etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Na vida aprendi que sem esforço e determinação nada se conquista. A conclusão desse mestrado exigiu muito dos dois, mas, acima de tudo, só foi possível graças ao apoio, o incentivo e a solidariedade de muitos, e a eles gostaria de demonstrar toda minha gratidão.

Agradeço a minha família por estar sempre ao meu lado me apoiando e me fortalecendo em todos os momentos da minha vida. Obrigada pela compreensão, incentivo e companheirismo ao longo dos anos. A minha mãe, Maria Ivani, pela sua fé em Deus inabalável e a Nossa Senhora, e por ser um exemplo de coragem, força, solidariedade e amor. Ao meu esposo, Bruno Maia, pelo amor, companheirismo e incentivos constantes, e por me lembrar todos os dias que eu sou capaz e que posso realizar meus sonhos.

A minha amiga, nutricionista Priscila Mendonça, por sua determinação, competência, inteligência, e por sempre estar ao meu lado, me ensinando e me incentivando em todas as etapas desse trabalho.

A minha orientadora, Dra. Silvia Maria Meira Magalhães, que confiou em minha capacidade desde o início, por compartilhar seu imensurável conhecimento, por seu carinho e atenção e por ter me dado a oportunidade de crescer como profissional e como pessoa.

Ao meu coorientador, Howard Lopes Ribeiro Júnior, pelo apoio e ensinamentos de laboratório e estatística, além da atenção, dos conselhos e pela amizade.

Aos amigos do Laboratório de Citogenômica do Câncer por terem compartilhado seus conhecimentos, pela paciência e por toda a ajuda prestada nessa jornada.

Aos meus amigos e colegas do programa de pós-graduação em Ciências Médicas, pela amizade, carinho e incentivo constantes.

Aos membros da banca, por aceitarem o convite, abdicarem dos seus afazeres diários e assim contribuírem para a conclusão desse trabalho. Muito obrigada!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 ”

“Talvez não tenhamos conseguido fazer o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito, não somos o que deveríamos ser e não somos o que iremos ser, mas graças a Deus não somos o que éramos. ”

Martin Luther King

RESUMO

A obesidade é um fator de risco estabelecido para várias malignidades, dentre elas hematológicas. O tecido adiposo é um órgão endócrino ativo que secreta várias moléculas bioativas conhecidas por adipocinas. Sabe-se que indivíduos com Síndrome Mielodisplásica (SMD) possuem níveis de adipocinas alterados em relação à população saudável. Um dos mais abundantes hormônios peptídicos derivados do tecido adiposo é a adiponectina, uma adipocina que desempenha papel benéfico no metabolismo corporal, com função anti-inflamatória e anti-neoplásica, e que responde de forma alterada em indivíduos obesos. Apesar da contribuição genética para a suscetibilidade à obesidade ser bem aceita na literatura, nenhum estudo avaliou a prevalência de polimorfismos do gene *ADIPOQ* que codifica a adiponectina em pacientes com SMD. Neste contexto, o estudo teve como objetivo avaliar o perfil de adiponectina, polimorfismos do gene *ADIPOQ*, marcadores de adiposidade em portadores de SMD. Estudo transversal analítico. As variáveis estudadas foram: sexo, idade, subtipo e prognóstico da doença, presença de comorbidades, além das variáveis antropométricas: peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e do quadril, relação cintura/quadril (RCQ), índice de adiposidade visceral (IAV), massa gorda (MG), índice de massa gorda (IMG), razão cintura/estatura (RCE) e percentual de gordura corporal (%GC). O nível sérico de adiponectina foi analisado usando o teste Elisa e os polimorfismos do gene *ADIPOQ* (rs1501299 e rs2241766) através de PCR quantitativa em tempo real (qPCR). Um total de 102 pacientes com SMD e 102 controles pareados por sexo e idade foram incluídos. Identificou-se inadequação nutricional, segundo os marcadores de adiposidade: CC, RCQ, RCE e IAV, estando estes mais elevados nos pacientes com SMD do que nos controles ($p < 0,05$). Pacientes com SMD apresentaram maior prevalência de comorbidades do que os controles para Hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), cardiopatias, hepatopatias, tumor sólido e síndrome metabólica (SM) ($p < 0,05$). Concentrações séricas mais baixas de adiponectina foram observadas nos indivíduos com SMD quando comparados aos indivíduos sem a doença ($p = 0,033$). Segundo o IMC, pacientes com SMD e excesso de peso evidenciaram menor concentração sérica de adiponectina do que os pacientes com peso adequado (eutróficos) ($p = 0,022$). Menor média de adiponectina também foi encontrada entre os pacientes com %GC mais elevado ($p = 0,019$) e com maior IAV ($p = 0,004$). Pacientes com SMD portadores de DM e SM revelaram níveis mais reduzidos dessa adipocina ($p = 0,004$ e $p = 0,016$, respectivamente). Além disso, pacientes com SMD com excesso de blastos ($\geq 5\%$) evidenciaram mediana significativamente menor dos níveis de adiponectina ($p = 0,041$). Com o estudo dos Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene *ADIPOQ*, identificamos que pacientes homocigotos polimórficos (TT) do SNP rs1501299 apresentaram aumento de chance de oito vezes de terem sobrecarga de ferro ($p = 0,021$; OR=8,00 [95% IC=1,367 – 46,812]) do que os pacientes GT e GG. Além disso, indivíduos TT mostraram mediana de ferritina maior do que os pacientes com genótipo GT+GG ($p = 0,025$). Pacientes TT tiveram aumento de chance de 4,5

vezes em ter IMG mais elevado (inadequado) quando comparados a soma dos pacientes com genótipo GT e GG ($p=0,016$; $OR=4,500$ [95% IC=1,326 – 15,277]). Os genótipos analisados para o polimorfismo rs2241766 para ambos os grupos não se encontraram em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p<0,05$). Conclui-se que pacientes com SMD apresentaram maior inadequação nutricional, segundo os marcadores de adiposidade e maior presença de comorbidades. Verificou-se hipoadiponectinemia nos pacientes com SMD em relação aos controles, com valores ainda mais reduzidos de adiponectina nos pacientes com excesso de gordura e excesso de blastos. Pacientes com SMD portadores do genótipo TT do SNP +276G>T do gene *ADIPOQ* apresentaram maior predisposição de terem depósitos de gordura corporal mais elevados, segundo IMG. A presença da variante polimórfica do SPN rs1501299 aumentou a chance do paciente com SMD ter sobrecarga de ferro, sendo necessário mais estudos para explicar essa associação.

Palavras-chave: Síndromes mielodisplásicas; Adiposidade; Adiponectina; Estado nutricional; Polimorfismo de nucleotídeo único.

ABSTRACT

Obesity is an established risk factor for several malignancies, including oncohematological diseases. Adipose tissue is an active endocrine organ that secretes several bioactive molecules known as adipokines. It is known that patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) have altered levels of adipokines in relation to a healthy population. One of the most abundant peptide hormones derived from adipose tissue is adiponectin, an adipokine that plays a beneficial role in body metabolism, with anti-inflammatory and anti-neoplastic function. In obese individuals and altered response is usually demonstrated. Although the genetic contribution to obesity susceptibility is well accepted, no study has previously evaluated the prevalence of polymorphisms in the *ADIPOQ* gene that codes for adiponectin in patients with MDS. In this context, this study aimed to evaluate the adiponectin profile, polymorphisms of the *ADIPOQ* gene, and adiposity markers in patients with MDS. This was an analytical cross-sectional study. The variables studied were: sex, age, subtype and prognosis of the disease, presence of comorbidities, in addition to anthropometric variables: weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC) and hips, waist-hip ratio (WHR), visceral adiposity index (VAI), fat mass (FM), fat mass index (FMI), waist-to-height ratio (WHtR) and body fat percentage (%BF). The serum level of adiponectin was analyzed using the Elisa test, and the polymorphisms of the *ADIPOQ* gene (rs1501299 and rs2241766) using real-time quantitative PCR (qPCR). A total of 102 patients with MDS and 102 controls matched for sex and age were included. A nutritional inadequacy was identified, according to the following adiposity markers: CC, WHR, WHtR, and VAI, which were higher in patients with MDS than in controls ($p < 0.05$). MDS patients showed a higher prevalence of comorbidities than controls for systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), heart disease, liver disease, solid tumor and metabolic syndrome (MetS) ($p < 0.05$). Lower serum adiponectin concentrations were observed in individuals with MDS when compared to controls ($p = 0.033$). According to the BMI, patients with MDS and overweight showed a lower serum concentration of adiponectin than patients with adequate weight (eutrophic) ($p = 0.022$). A lower mean of adiponectin was also found among patients with higher %BF ($p = 0.019$) and with higher VAI ($p = 0.004$). MDS patients with DM and MetS showed lower levels of this adipokine ($p = 0.004$ and $p = 0.016$, respectively). Also, MDS patients with excess blasts ($\geq 5\%$) showed a significantly lower median of adiponectin levels ($p = 0.041$). With the study of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the *ADIPOQ* gene, we identified that polymorphic homozygous (TT) patients from SNP rs1501299 had an eight-fold increased chance of having iron overload ($p = 0.021$; OR = 8.00 [95 % CI = 1.367 - 46.812]) than the GT and GG patients. In addition, TT individuals showed a higher ferritin median than patients with the GT + GG genotype ($p = 0.025$). TT patients had a 4.5-fold increased chance of having a higher (inadequate) FMI when compared to the sum of patients with the GT and GG genotype ($p = 0.016$; OR = 4.500 [95%, CI=1.326-15.277]). The genotypes analyzed for the rs2241766 polymorphism for both groups were not in Hardy-Weinberg equilibrium ($p < 0.05$). It is concluded that patients with MDS presented greater nutritional inadequacy, according to the markers of adiposity and an increasing presence of comorbidities. Hypoadiponectinemia was mostly found in patients with MDS compared to controls, with even lower values in patients with excess fat, and with excess of blasts. Patients with MDS with the TT genotype of SNP +276G>T of the *ADIPOQ* gene were more likely to have higher body fat deposits, according to FMI. The presence of the

polymorphic variant of SPN rs1501299 increased the chance of patients with MDS having iron overload, and further studies are needed to explain this association.

Keywords: Myelodysplastic syndromes; Adiposity; Adiponectin; Nutritional status; Single nucleotide polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	– Evolução clínica da obesidade. A expansão do tecido adiposo causa alteração da homeostase, disfunção nos órgãos e aumenta o risco de mortalidade	22
Figura 2	– Síntese das vias responsivas a expansão patológica do tecido adiposo.....	26
Figura 3	– Estrutura molecular e isoformas da adiponectina	28
Figura 4	– Reguladores positivos e negativos dos níveis circulantes de adiponectina	30
Figura 5	– Estrutura do gene <i>ADIPOQ</i> e localização de dois SNPs	31
Figura 6	– Representação esquemática da patogênese da Síndrome Mielodisplásica	37
Figura 7	– Obesidade e carcinogênese, possíveis mecanismos envolvidos..	47
Figura 8	– Mecanismos propostos mostrando as associações entre adiponectina e malignidades associadas à obesidade	48

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	– Comparação da estratificação do estado nutricional, segundo IMC dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019	72
Gráfico 2	– Comparação da estratificação do estado nutricional, segundo IMG dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019	72
Gráfico 3	– Prevalência de inadequação nutricional de acordo com pontos de corte estabelecidos para marcadores de adiposidade de pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019	73
Gráfico 4	– Prevalência de comorbidades entre pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019.....	75
Gráfico 5	– Níveis séricos de adiponectina nos indivíduos do estudo avaliados, Fortaleza, CE, 2019	76
Gráfico 6	– Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de massa corporal nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019	80
Gráfico 7	– Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de massa gorda nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019	80
Gráfico 8	– Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do percentual de gordura corporal nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.....	81
Gráfico 9	– Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de adiposidade visceral nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.....	81
Gráfico 10	– Níveis séricos de adiponectina, segundo presença de Diabetes Mellitus tipo 2 nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019	82
Gráfico 11	– Níveis séricos de adiponectina, segundo presença de Síndrome Metabólica nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.....	82
Gráfico 12	– Níveis séricos de adiponectina, segundo percentual de blastos na medula óssea nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019	83
Gráfico 13	– Níveis séricos de adiponectina no grupo controle e nos pacientes com excesso de percentual de blastos na medula óssea, Fortaleza, CE, 2019	83

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	–	Classificação da SMD de acordo com a Organização Mundial da Saúde 2016	41
Quadro 2	–	Critérios de classificação do IMC	58
Quadro 3	–	Classificação do percentual de gordura corporal para não atletas, de acordo com o gênero	60
Quadro 4	–	Pontos de corte para o IAV na detecção de disfunção de adiposidade visceral em adultos e idosos	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Evolução na classificação da Síndrome Mielodisplásica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.....	40
Tabela 2	– Variáveis, parâmetros e escore das variáveis do IPSS-R, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.....	43
Tabela 3	– Classificação do Índice de Massa Gorda (kg/m^2), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	60
Tabela 4	– Genes e polimorfismos, sua nomenclatura, alelo selvagem, Sonda Taqman® e seu alelo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	64
Tabela 5	– Características dos pacientes com síndrome mielodisplásica quanto a gênero, idade e variáveis hematológicas (Hemograma, Mielograma e Biópsia óssea) (n=102), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	69
Tabela 6	– Valor médio dos parâmetros antropométricos dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	74
Tabela 7	– Comparação de valores da adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	77
Tabela 8	– Correlação entre níveis de adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.....	84
Tabela 9	– Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> (n=92), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	85
Tabela 10	– Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	86

Tabela 11	– Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo dominante, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	88
Tabela 12	– Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	90
Tabela 13	– Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> nos pacientes com SMD (n =92), modelo distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	92
Tabela 14	– Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> nos pacientes com SMD (n =92), modelo dominante, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	93
Tabela 15	– Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> nos pacientes com SMD (n =92), modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	94
Tabela 16	– Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, na distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	95
Tabela 17	– Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, na distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	95

Tabela 18	– Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, no modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	96
Tabela 19	– Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i> com a variável índice de massa gorda no grupo de pacientes com SMD, no modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	96
Tabela 20	– Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs2241766 do gene <i>ADIPOQ</i> (n=86), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Acrp30	<i>Adipocyte complement-related protein of 30kDa</i>
AdipoR1	Receptor de adiponectina 1
AdipoR2	Receptor de adiponectina 2
AICR	<i>American Institute for Cancer Research</i>
apM1	<i>Gene product of the adipose most abundant gene transcript-1</i>
AR	Anemia refratária
AREB	AR com excesso de blastos
AREB-t	AREB em transformação
ARSA	AR com sideroblastos em anel
CC	Circunferência da cintura
COX-2	ciclooxigenase-2
CPS-II	<i>Cancer Prevention Study-II</i>
CQ	Circunferência do quadril
CRDM	Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem
CRDM-SA	CRDM com sideroblastos em anel
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ELISA	Imunoensaio enzimático
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Franco-Americano-Britânico
FABP4	<i>Fatty acid binding protein 4</i>
GBP28	<i>Gelatin-binding protein-28</i>
GLOBOCAN	Estatística mundial de câncer
IARC	<i>Agency for Research on Cancer</i>
IAV	Índice de adiposidade visceral
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de Massa Corporal

IMG	Índice de massa gorda
IPSS	<i>International Prognostic Score System</i>
IPSS-R	<i>International Prognostic Score System Revised</i>
LMA	Leucemia mielóide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LMMC	Leucemia mielomonocítica crônica
MDAS	<i>MD Anderson Score</i>
MG	Massa gorda
MO	Medula óssea
MS	Ministério da Saúde
NF- κ B	<i>Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RCE	Relação cintura e estatura
RCQ	Relação cintura quadril
RNA _m	RNA (Ácido ribonucleico) mensageiro
SM	Síndrome Metabólica
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SMD-DM	SMD com displasia em múltiplas linhagens
SMD-DU	SMD com displasia em única linhagem
SMD-EB1	SMD com excesso de blastos 1
SMD-EB2	SMD com excesso de blastos 2
SMD-I	SMD inclassificável
SMD-SA	SMD com sideroblastos em anel
SMD-SA-DM	SMD-SA com displasia em múltiplas linhagens
SMD-SA-DU	SMD-SA com displasia em única linhagem
SNP	<i>Single-Nucleotide Polymorphisms</i>
TNF- α	<i>Fator de necrose tumoral-α</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
WPSS	<i>WHO-Classification Based Prognostic Scoring System</i>
%GC	Percentual de gordura corporal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
1.1	Sobrepeso e obesidade	20
1.1.1	Definições	20
1.1.2	Epidemiologia	23
1.1.3	Marcadores de adiposidade	24
1.2	Tecido adiposo	25
1.2.1	Adiponectina	27
1.2.1.1	<i>Polimorfismos do gene ADIPOQ</i>	30
1.2.1.1.1	SNP rs2241766 (+45T> G)	32
1.2.1.1.2	SNP rs1501299 (+276G>T)	33
1.3	Síndrome Mielodisplásica	34
1.3.1	Definição	34
1.3.2	Epidemiologia	35
1.3.3	Patogênese	36
1.3.4	Diagnóstico	37
1.3.5	Classificação	38
1.3.6	Estratificação de risco	42
1.4	Obesidade e câncer	44
1.4.1	Obesidade e Síndrome Mielodisplásica	49
1.4.2	Adiponectina e Síndrome Mielodisplásica	52
2	OBJETIVOS	55
2.1	Objetivo geral	55
2.2	Objetivos específicos	55
3	MATERIAL E MÉTODOS	56
3.1	Delineamento do estudo	56
3.2	Local do estudo	56
3.3	Critérios de inclusão e exclusão	56
3.4	Aspectos éticos	56
3.5	Coleta de dados	57
3.5.1	Antropometria	57
3.5.1.1	<i>Peso, altura e IMC</i>	57

3.5.1.2	<i>Circunferências e dobras cutâneas corporais</i>	58
3.5.1.3	<i>Índice de Massa Gorda</i>	60
3.5.1.4	<i>Índice de Adiposidade Visceral</i>	61
3.5.2	<i>Coleta de sangue e preparação das amostras</i>	62
3.5.2.1	<i>Hemograma e perfil bioquímico</i>	62
3.5.2.2	<i>Determinação de adiponectina</i>	62
3.5.2.3	<i>Estudo Molecular: análise genética</i>	62
3.5.2.3.1	Extração de DNA	62
3.5.2.3.2	PCR quantitativo em tempo real (qPCR)	63
3.6	Análise estatística	64
3.6.1	<i>Variáveis analisadas e análises estatísticas para os SNPs +45T>G e +276G>T</i>	65
4	RESULTADOS	68
4.1	Aspectos clínicos	68
4.2	Avaliação nutricional segundo marcadores de adiposidade	71
4.3	Análise da presença de comorbidade	74
4.4	Avaliação dos níveis séricos de Adiponectina	76
4.5	Análise do polimorfismo rs1501299 do gene <i>ADIPOQ</i>	85
4.6	Análise do polimorfismo rs2241766 do gene <i>ADIPOQ</i>	97
5	DISCUSSÃO	98
6	CONCLUSÃO	112
	REFERÊNCIAS	114
	ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFC	138

1 INTRODUÇÃO

1.1 Sobrepeso e Obesidade

1.1.1 Definições

A obesidade é definida, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), como uma condição crônica caracterizada pelo acúmulo anormal e excessivo de gordura corporal que pode ser prejudicial à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000). Esse excesso de gordura corporal condicionado principalmente ao estilo de vida contemporâneo, em que predominam o sedentarismo e uma dieta com grande aporte energético, é considerado um evento de proporções globais e de prevalência crescente, e vem se tornando um grande problema de saúde em todo o mundo (DIAS *et al.*, 2017).

Sobrepeso, definido com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25 a 29,9 kg/m², e obesidade com IMC \geq 30 kg/m² são considerados marcadores de excesso de gordura corporal (WHO, 2000). O *World Cancer Research Fund* (WCRF) recomenda um IMC na faixa normal, ou seja, entre 18,5 a 24,9 kg/m² para evitar o excesso de peso, o aumento de medidas de circunferência, como a da cintura, bem como excesso de adiposidade corporal com o intuito de reduzir a morbimortalidade de várias patologias relacionadas (WORLD CANCER RESEARCH FUND, 2018).

A obesidade é atualmente considerada uma doença (CID 10- E66.0). Recentemente quatro fenótipos de obesidade foram propostos com diferentes implicações metabólicas, inflamatórias e de qualidade de vida. Segundo os valores do IMC e os fatores de riscos para a saúde associados à obesidade, os indivíduos foram assim descritos como obesos com peso normal e obesos com peso normal metabolicamente não saudáveis, ou seja, indivíduos com IMC dentro da normalidade, porém classificados como obesos devido ao alto percentual de gordura corporal, geralmente acompanhados de uma inflamação de baixo grau, podendo ter ou não alterações metabólicas (DE LORENZO *et al.*, 2019).

Já os dois outros fenótipos: obesos metabolicamente saudáveis e obesos metabolicamente não saudáveis, descrevem os indivíduos obesos (IMC \geq 30kg/m²) porém metabolicamente saudáveis devido a ausência de alguns fatores como resistência à insulina, dislipidemias, hipertensão ou baixo HDL-colesterol, geralmente apresentando percentual de gordura elevado distribuído em região predominantemente subcutânea e periférica, mas ainda considerados de risco para

muitas doenças crônicas. E, por fim, os indivíduos obesos metabolicamente não saudáveis, os quais apresentam maior quantidade de gordura abdominal, com excesso de tecido adiposo, gordura visceral e deposição de gordura ectópica e com várias implicações metabólicas associadas (DE LORENZO *et al.*, 2019) (FIGURA 1).

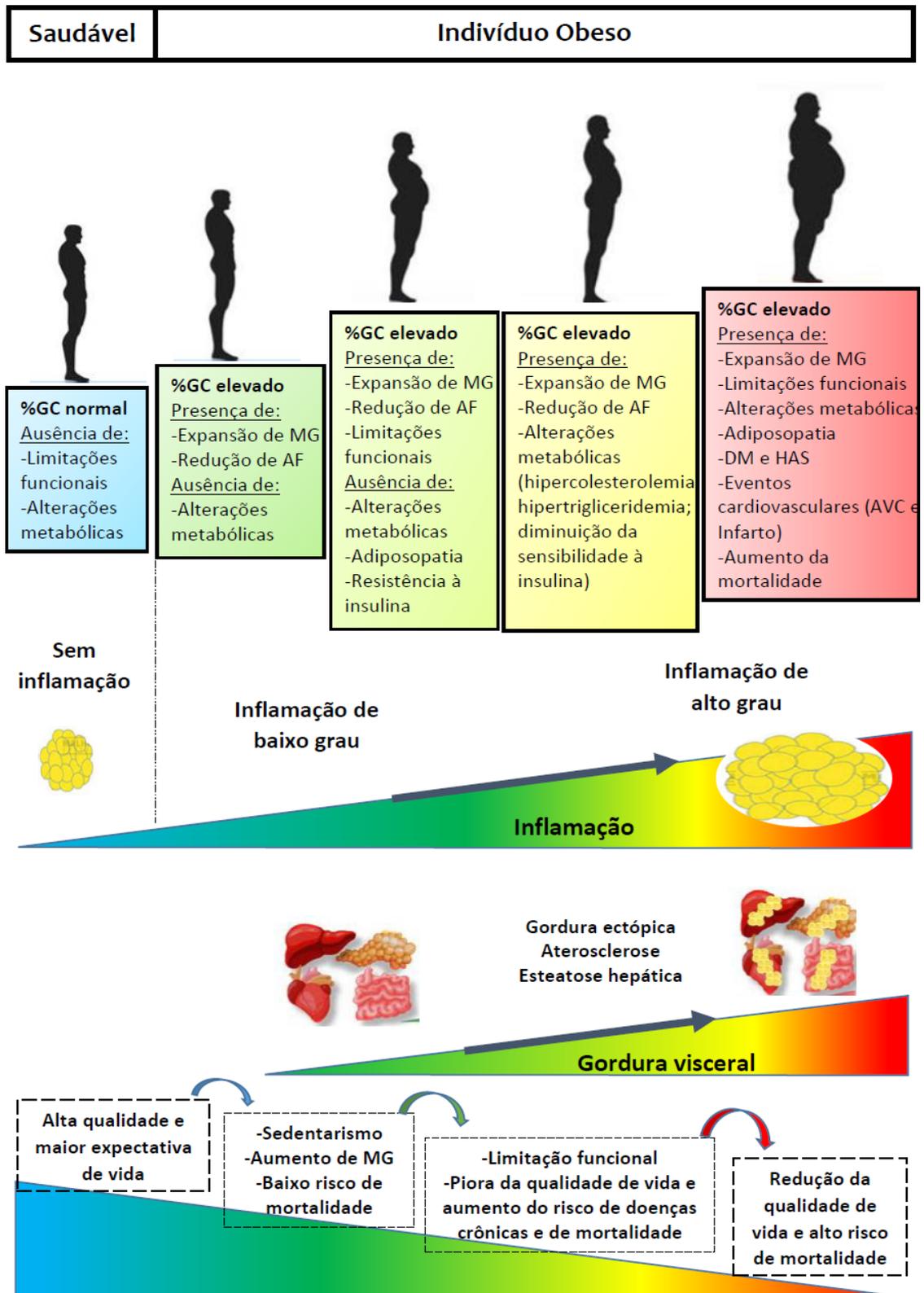
A ingestão demasiada de alimentos, que leva ao consumo excessivo de energia contida nesses alimentos, ultrapassa o gasto energético da atividade metabólica e física, levando ao acúmulo excessivo ou anormal de tecido adiposo, excedendo, assim, as reservas geneticamente e epigeneticamente determinadas desse tecido. Nessas condições, a gordura é depositada e se acumula principalmente como tecido gorduroso ectópico (AVGERINOS *et al.*, 2019).

Fatores genéticos e vários componentes ambientais, como estilo de vida e alimentação inadequada, estão relacionados também ao desenvolvimento da obesidade (ABALLAY *et al.*, 2013). Hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, síndrome metabólica (SM), diabetes mellitus (DM) tipo 2, doença cardiovascular (DCV), doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e câncer (ALFORD *et al.*, 2018; UPADHYAY *et al.*, 2018) são as principais doenças crônicas na qual a obesidade representa um forte fator de risco.

Além disso, a expansão patológica do tecido adiposo em áreas que não deveriam ocorrer, como na região intra-hepática e intra-abdominal, pode causar alterações metabólicas, inflamatórias e imunológicas em várias vias, podendo afetar também o reparo do ácido desoxirribonucléico (DNA), função gênica e a taxa de mutação celular, bem como alterações epigenéticas, que permitem transformação e progressão malignas (DALAMAGA *et al.*, 2012).

Portanto, a obesidade é uma condição clínica que aumenta o risco para surgimento de muitas doenças crônicas e que se manifesta através do excesso de tecido adiposo subcutâneo e/ou visceral, e, apesar de estar frequentemente associada ao ganho de peso, ela também pode ocorrer em indivíduos com peso dentro da faixa de normalidade (DE LORENZO *et al.*, 2019).

Figura 1 - Evolução clínica da obesidade. A expansão do tecido adiposo causa alteração da homeostase, disfunção nos órgãos e aumenta o risco de mortalidade.



Legenda: GC: Gordura corporal, DM: Diabetes Mellitus, HAS: Hipertensão arterial sistêmica, AVC: Acidente vascular cerebral. MG: Massa gorda. AF: atividade física.

Fonte: Criada pelo autor

1.1.2 Epidemiologia

A obesidade é a doença metabólica mais frequentemente encontrada em todo o mundo e vem sendo um grande desafio para a saúde pública. Sua prevalência tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas, levando essa condição a proporções epidêmicas (STEVENS *et al.*, 2012; VUCENIK; STAINS, 2012). O número de pessoas com sobrepeso e obesidade passou de aproximadamente 857 milhões em 1980 para 1,1 bilhão em 2013, atingindo 17,4% dos homens e 25,2% das mulheres com idade acima de 20 anos (NG *et al.*, 2014), representando, nos países industrializados, cerca de 60% da população adulta, com maior frequência nas áreas urbanas (BERGER, 2014).

Nos últimos quarenta anos, a prevalência global de sobrepeso e obesidade aumentou em 27% na idade adulta e em 47% na infância, sendo observado que o número de mulheres obesas dobrou e o de homens triplicou durante esse período (NCD-RisC, 2016). Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos estavam acima do peso, e destes, mais de 650 milhões eram obesos. No geral, cerca de 13% da população adulta do mundo era obesa, sendo 11% homens e 15% mulheres em 2016 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Esse aumento acelerado da obesidade no mundo, também chamado de “globesity”, tem variações consideráveis entre e dentro de países, sendo a maioria dos casos dependente do estilo de vida (ABALLAY *et al.*, 2013). O Brasil é o quinto maior país do mundo em área e população (com 8.515.767 km² e cerca de 200 milhões de habitantes) e vem passando por um processo de transição demográfica e nutricional. Além das transformações socioeconômicas e ambientais que podemos observar no Brasil, a população brasileira vem aumentando rapidamente em número, e percebe-se um contingente, cada vez mais importante, de pessoas com 60 anos ou mais de idade (VICTORA *et al.*, 2011).

Além disso, verifica-se também no Brasil a redução na prevalência da desnutrição e predomínio do excesso de peso, compartilhando o mesmo cenário os dois extremos da má nutrição: desnutrição pela carência e obesidade pelo excesso. Aliado a toda essa questão, nas últimas décadas, o Brasil vem enfrentando desafios de saúde comuns de países altamente desenvolvidos, como o consumo excessivo de alimentos processados e ultra processados, e aumento de doenças crônicas, como obesidade e diabetes (VASCONCELOS; GOMES, 2012).

No Brasil, foi estimado em 2010 que 51,7% da população estava com sobrepeso e 18,8% com obesidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011). Em 2018, o estudo de vigilância para fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquéritos telefônicos (VIGITEL) mostrou que 55,7% da população brasileira estava com sobrepeso e que 19,8% com obesidade, com taxa de sobrepeso maior entre os homens (57,3%) do que entre as mulheres (51,2%) com frequência dessa condição tendendo a aumentar com a idade (BRASIL, 2019).

1.1.3 Marcadores de adiposidade

Várias medidas antropométricas são consideradas bons marcadores de adiposidade. O Índice de Massa Corporal (IMC), ou índice de Quetelet, é um método simples para avaliar o estado nutricional do indivíduo, como a presença de obesidade, e é a medida mais utilizada em estudos populacionais (ROMERO-CORRAL *et al.*, 2008). Apesar da precisão do IMC em nível individual para prever a saúde já ter sido questionada, o IMC continua sendo usado como a melhor medida populacional (KINLEN; CODY; O'SHEA, 2018).

Medidas de circunferência, como Circunferência da Cintura (CC) e do Quadril (CQ), bem como a relação Cintura-Quadril (RCQ), cada vez mais estão sendo usadas para avaliar o risco à saúde relacionado ao excesso de peso de um indivíduo (MUSSOI, 2014; ZIMMET *et al.*, 2005). Vários estudos sugerem que as medidas da CC e da RCQ são melhores preditores de morbidade e mortalidade do que o IMC (LEE *et al.*, 2008; OKORODUDU *et al.*, 2010; PISCHON *et al.*, 2008a). Além disso, a CC e a RCQ vêm sendo fortemente associadas à obesidade central e, assim, vêm sendo utilizadas como marcadores de gordura abdominal em substituição ao IMC (NGUYEN NGOC *et al.*, 2019).

O IMC é amplamente utilizado para avaliar a obesidade, porém, é criticado por não poder descrever a distribuição do tecido adiposo corporal, principalmente a gordura abdominal, bem como a massa muscular (SHUSTER *et al.*, 2012). O Índice de Massa Gorda (IMG: massa gorda (kg) / altura (m²)) (VAN ITALLIE *et al.*, 1990), é um marcador de adiposidade que apresenta maior especificidade que o IMC (KELLY *et al.*, 2009) e maior sensibilidade em diagnosticar obesidade (WOLTERS *et al.*, 2018). Trata-se de um índice baseado na massa gorda do indivíduo, considerando, assim, os componentes gordurosos e excluindo os constituintes magros, como a massa muscular esquelética e a massa mineral óssea,

sendo, assim, um indicador de massa corporal gorda e não de peso corporal total, como o IMC (KELLY *et al.*, 2009).

Além da CC, da RCQ, e do IMG, outros índices antropométricos alternativos ao IMC estão sendo usados para avaliar o acúmulo de adiposidade, como a Relação Cintura-Estatura (RCE) (BROWNING *et al.*, 2010; CORNIER *et al.*, 2011). Este foi proposto pela primeira vez na década de 90 para detectar obesidade abdominal e sua associação com riscos à saúde (ASHWELL; LEJEUNE; MCPHERSON, 1996). A RCE tem sido sugerida como uma alternativa também para a circunferência da cintura, pois, além de ser uma medida de obesidade central, considera o efeito da altura do indivíduo, logo que para determinada estatura existe uma quantidade aceitável de gordura na região do tronco (JIANG *et al.*, 2016). Além disso, vários estudos associam o indicador RCE com a capacidade de prever o risco de surgimento de várias doenças, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e câncer (BEHBOUDI-GANDEVANI *et al.*, 2016; HADAEGH *et al.*, 2009; LIN *et al.*, 2002; MOORE *et al.*, 2014; NAZARE *et al.*, 2012).

No entanto, esses índices não conseguem distinguir completamente os compartimentos de gordura abdominal, como a gordura visceral e a gordura subcutânea. Considerando que o risco metabólico e de outras causas de morbimortalidade são influenciados de maneira prejudicial pelo tecido adiposo visceral, em vez da gordura subcutânea (WAJCHENBERG *et al.*, 2002), medidas como a do Índice de Adiposidade Visceral (IAV) são relevantes no exame da relação entre obesidade e seus efeitos de morbimortalidade em várias patologias (AMATO; GIORDANO, 2014).

1.2 Tecido adiposo

Tecido adiposo, um tipo de tecido conjuntivo formado em sua maioria por células adiposas, encontra-se dividido em tecido adiposo branco e marrom, sendo este último restrito em humanos, apenas no feto e no recém-nascido, e praticamente ausente em adultos. Por muito tempo, esse tecido foi considerado apenas como um depósito de energia extra e proteção térmica (COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013).

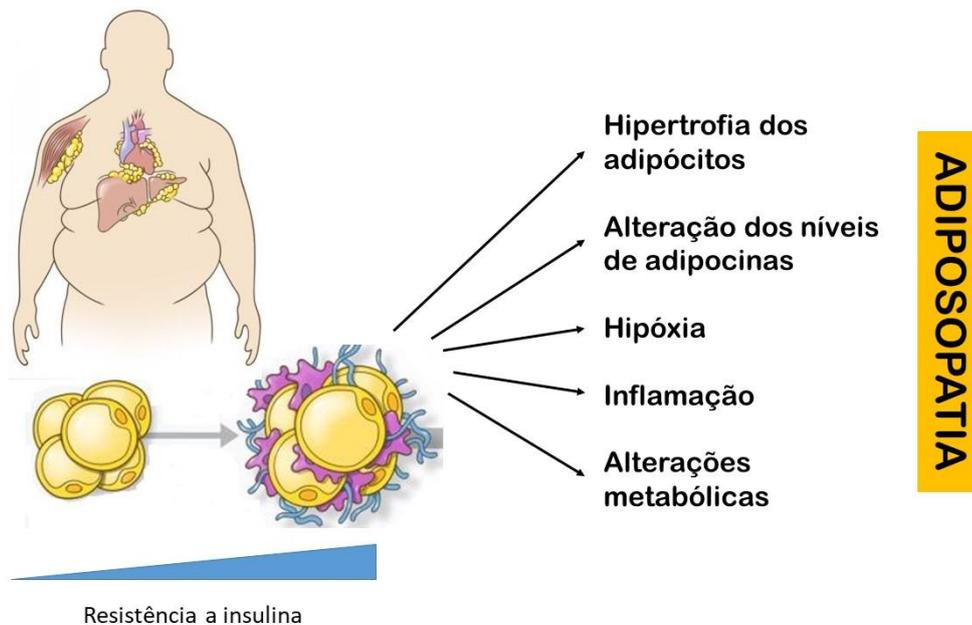
Atualmente, o tecido adiposo branco, composto pelo tecido adiposo subcutâneo e visceral, é conhecido por ser um órgão endócrino altamente ativa que secreta várias moléculas bioativas chamadas de adipocinas ou adipocitocinas

(ESFAHANI *et al.*, 2015; SAHIN-EFE *et al.*, 2012). Esses compostos compreendem um grupo de polipeptídios heterogêneos funcionais que desempenham papel importante na modulação da homeostase energética e na inflamação sistêmica (CABIA *et al.*, 2016).

O tecido adiposo branco, particularmente a gordura visceral, além de suas propriedades de armazenamento de energia, tamponamento térmico e proteção mecânica contra choques e traumatismos externos, através da ação das adipocinas, modulam vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo sensibilidade à insulina, inflamação, regulação do apetite, imunidade, hematopoese, equilíbrio endócrino e remodelação óssea (CABIA *et al.*, 2016; SAHIN-EFE *et al.*, 2012).

A expansão patológica do tecido adiposo branco, também conhecida como adiposopatia, é caracterizada por hipertrofia dos adipócitos, hipóxia, variações nos níveis de adipocinas, hiperinsulinemia e resistência à insulina (DALAMAGA *et al.*, 2012; JOHRER *et al.*, 2015; PARK; EUHUS; SCHERER, 2011). Esse excesso de tecido adiposo pode causar alterações metabólicas, endócrinas, imunológicas e inflamatórias, afetando, assim, a taxa de mutação e reparo do DNA e a função gênica, possibilitando a transformação neoplásica (DALAMAGA *et al.*, 2012; LICHTMAN, 2010) (FIGURA 2).

Figura 2 - Síntese das vias responsivas à expansão patológica do tecido adiposo.



Fonte: Adaptado de Hepler e Gupta (2017).

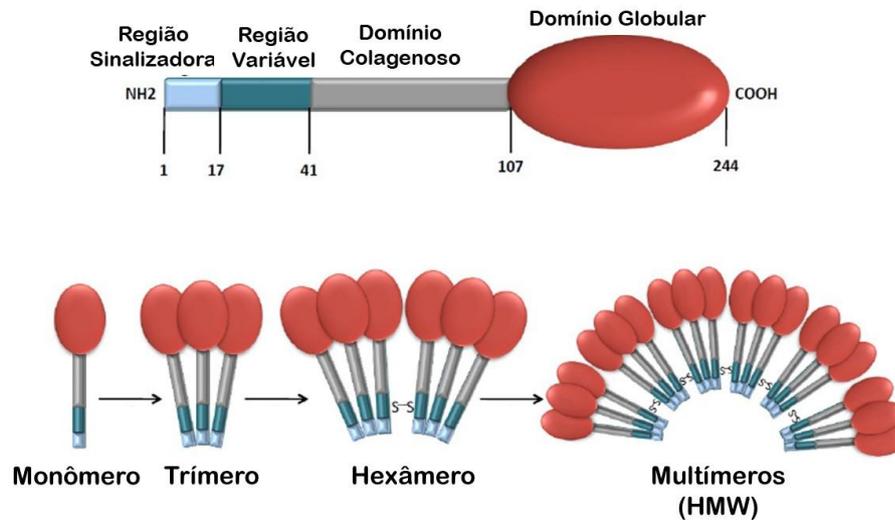
Um dos mais abundantes hormônios peptídicos derivados do tecido adiposo é a adiponectina, adipocina que desempenha um papel importante nas respostas fisiológicas à doença, como a inflamação (WOLF *et al.*, 2004) e no desenvolvimento e possível progressão de vários tipos de cânceres associados à obesidade, apesar do mecanismo de associação ainda ser pouco compreendido (BARB *et al.*, 2007; PAZ-FILHO *et al.*, 2011).

1.2.1 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína composta por 244 aminoácidos (BREITFELD; STUMVOLL; KOVACS, 2012). É secretada quase exclusivamente pelo tecido adiposo branco e possui propriedades de sensibilização à insulina, anti-inflamatórias e anti-aterogênicas, além de desempenhar papel na tumorigênese (OBEID; HEBBARD, 2012; NIGRO *et al.*, 2014; VALERO *et al.*, 2018). Essa adipocina foi descoberta por quatro diferentes grupos de pesquisa quase simultaneamente em meados da década de 1990, e é também conhecida como Acrp30 (*adipocyte complement-related protein of 30kDa*) (SCHERER *et al.*, 1995), AdipoQ (HU; LIANG; SPIEGELMAN, 1996), apM1 (*gene product of the adipose most abundant gene transcript-1*) (MAEDA *et al.*, 1996) e GBP28 (*gelatin-binding protein-28*) (NAKANO *et al.*, 1996).

A adiponectina é uma proteína multimérica que apresenta quatro domínios estruturais: uma região sinalizadora no terminal NH₂, uma região variável, um domínio colagenoso e um domínio globular no terminal COOH (WONG *et al.*, 2004) (FIGURA 3). Inicialmente, essa adipocina é produzida como uma subunidade única que, após modificações pós-transducionais, gera trímeros (baixo peso molecular), hexâmeros (peso molecular intermediário) e multímeros (alto peso molecular) antes de ser secretada. A adiponectina presente na circulação é encontrada principalmente na isoforma trimérica, enquanto que a forma monomérica básica de 30kD provavelmente esteja presente apenas no adipócito, pois ainda não foi detectada na circulação (DALAMAGA; DIAKOPOULOS; MANTZOROS, 2012).

Figura 3 - Estrutura molecular e isoformas da adiponectina.



Legenda: HMW: *high molecular weight adiponectin* (adiponectina de alto peso molecular).

Fonte: Adaptado de Tumminia *et al.*, (2019).

Assim, a adiponectina pode ser encontrada na circulação como proteína íntegra com diferentes pesos moleculares, mas também como fragmento contendo apenas o domínio globular, resultante da clivagem proteolítica no domínio terminal COOH (WAKI *et al.*, 2005). Cada isoforma é capaz de ativar diferentes vias de transdução de sinal, regulando várias funções biológicas e mediando efeitos distintos em vários tecidos e órgãos (SCHERER, 2016).

A ação da adiponectina nas células é mediada, principalmente, pelos receptores de adiponectina 1 e 2, AdipoR1 e AdipoR2, respectivamente, que apresentam diferentes afinidades de ligação para as distintas isoformas da adiponectina. AdipoR1 é expresso mais abundantemente no músculo esquelético e nas células endoteliais enquanto que o AdipoR2 é predominantemente expresso no fígado. Embora ambos os receptores sejam detectados em quase todos os tecidos, inclusive em células cancerosas, um ou outro receptor geralmente prevalece em cada tecido (DALAMAGA; DIAKOPOULOS; MANTZOROS, 2012). Além de mediar a oxidação de ácidos graxos e a captação de glicose por ação da adiponectina, AdipoR1 e AdipoR2 ativam cascatas de sinalização, levando a numerosos efeitos relacionados ao sistema imunológico, bem como a efeitos metabólicos (YAMAUCHI *et al.*, 2014).

A expressão dos receptores AdipoR1 e AdipoR2 no músculo e no tecido adiposo está inversamente correlacionada à resistência à insulina tanto em condições fisiológicas quanto em patológicas. Na obesidade, por exemplo, esses receptores encontram-se negativamente correlacionados, diminuindo a sensibilidade à adiponectina, levando, assim, a um ciclo vicioso de resistência à insulina (TSUCHIDA *et al.*, 2004). Já o exercício físico, curiosamente, regula positivamente os receptores de adiponectina nos músculos e no tecido adiposo, aumentando os níveis circulantes dessa adipocina (BLUHER *et al.*, 2007).

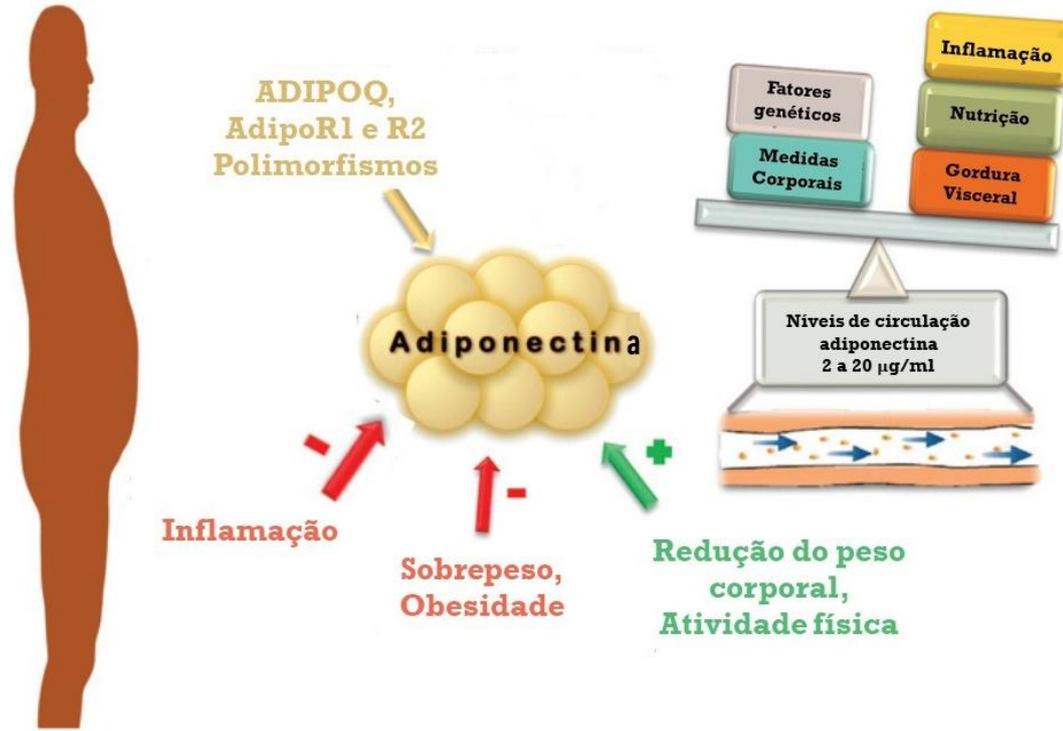
Um terceiro receptor não clássico da adiponectina é a Caderina-T, que atua como um co-receptor, competindo com AdipoR1 e AdipoR2, e liga-se à isoforma hexamérica da adiponectina (HUG *et al.*, 2004). A Caderina-T é expressa na superfície celular das células endoteliais e do músculo liso e desempenha um papel importante na adesão, nas interações e sinalização celular mediadas pelo cálcio, embora sua importância fisiopatológica em humanos ainda não seja muito bem compreendida (MATSUDA *et al.*, 2015).

Adiponectina é considerada uma das adipocinas mais abundantemente secretadas pelos adipócitos, tendo suas concentrações séricas nos indivíduos variando entre 2 a 20 µg/ml (DALAMAGA; CHRISTODOULATOS, 2015), e, embora geralmente ela se encontre em maiores concentrações nas mulheres do que nos homens, a adiponectina representa 0,01% das proteínas plasmáticas totais no corpo humano (NIGRO *et al.*, 2014).

Fatores genéticos, nutricionais e a adiposidade contribuem para as variações das concentrações séricas de adiponectina na circulação. Essa adipocina é secretada pelo tecido adiposo em uma quantidade inversamente proporcional ao índice de massa corporal, estando assim em concentrações reduzidas em indivíduos obesos (OBEID; HEBBARD, 2012). Além disso, os níveis séricos dessa adipocina estão mais associados à quantidade de gordura visceral do que gordura corporal total, sugerindo, assim, especificamente, uma estreita relação entre obesidade visceral e doenças metabólicas (MARINO *et al.*, 2010).

Diferentemente de outras adipocinas conhecidas, os níveis de adiponectina, além de estarem diminuídos na obesidade, também se encontram reduzidos na diabetes mellitus tipo 2, na síndrome metabólica, na inflamação e em vários tipos de câncer (ESFAHANI *et al.*, 2015; OBEID; HEBBARD, 2012) (FIGURA 4).

Figura 4 - Reguladores positivos e negativos dos níveis circulantes de adiponectina.



Fonte: Adaptado de Dalamaga e Christodoulatos (2015).

1.2.1.1 Polimorfismos do gene da adiponectina

A adiponectina é codificada pelo gene *ADIPOQ*, também conhecido por *ACDC*, *ADPN*, *APM1*, *APM-1*, *GBP28*, *ACRP30*, *ADIPQTL1*. Ele está localizado no cromossomo 3 na região 3q27.3 e consiste em três exons e dois introns, abrangendo uma região de 17 kb de comprimento (NCBI, 2019), e tem sido identificado como um locus associado à suscetibilidade para diabetes tipo 2, doença arterial coronariana (DAC), SM e obesidade (BAGATINI, 2010; LI *et al.*, 2011; XU *et al.*, 2013).

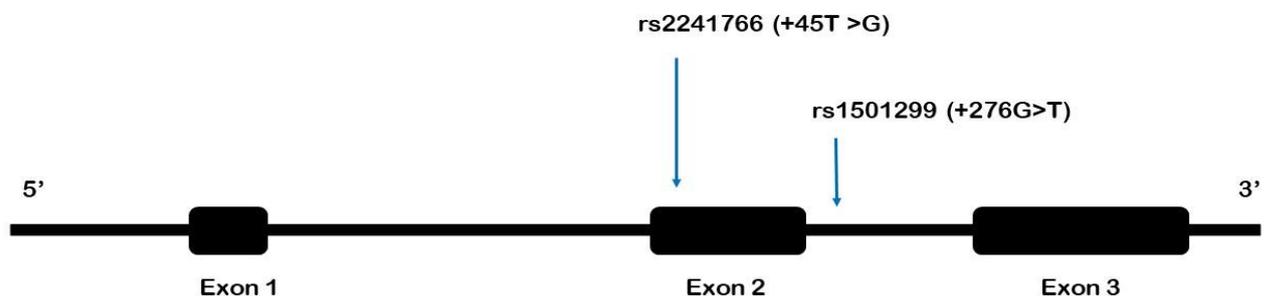
O genoma humano é composto de aproximadamente 3 bilhões de nucleotídeos pareados, e a modificação de um único nucleotídeo pode gerar uma grande diferença do ponto de vista funcional. Assim, o polimorfismo de nucleotídeo único (*Single-Nucleotide Polymorphisms* – SNP) é a mutação de um único nucleotídeo presente na população humana em uma frequência maior que 1% e

constitui a variação de sequência de DNA mais frequentemente encontrada no genoma humano (KATARA, 2014).

A sequência genômica do gene *ADIPOQ* é polimórfica e muitos polimorfismos com provável associação com alterações da função da adiponectina já foram identificados em diferentes populações com prevalência variável (AL-HARITHY; AL-ZAHRANI, 2012; DASTANI *et al.*, 2012). As variantes genéticas do gene *ADIPOQ* podem levar a mudanças substanciais nos níveis de adiponectina (BREITFELD; STUMVOLL; KOVACS, 2012). Além disso, evidências sugerem que polimorfismos do gene *ADIPOQ* provavelmente podem ser biomarcadores promissores na predição de risco de câncer; no entanto, resultados permanecem inconsistentes (LI *et al.*, 2014).

Além dos diferentes SNPs localizados no gene *ADIPOQ* poderem afetar os níveis circulantes da adiponectina e estarem associados ao risco de malignidades, muitos estudos com diferentes populações mostraram que alguns SNPs do gene da adiponectina possuem efeitos obesogênicos, embora com achados inconsistentes (GUZMAN-ORNELAS *et al.*, 2012; KATSUDA *et al.*, 2007; MASSON *et al.*, 2011; PARK; PARK; JEE, 2011; ZAYANI *et al.*, 2017). Entre os polimorfismos mais proeminentes e amplamente avaliados na literatura em associação com o risco de câncer, níveis de adiponectina circulante e obesidade estão os rs2241766 (+45 T> G) e o rs1501299 (+276 G> T) (PEI; XU; NIU, 2015) (FIGURA 5).

Figura 5 - Estrutura do gene *ADIPOQ* e localização de dois SNPs.



Fonte: Adaptado de Tu *et al.* (2014).

1.2.1.1.1 SNP rs2241766 (+45T> G)

Entre as muitas variações genéticas comuns do gene *ADIPOQ*, o SNP rs2241766 tem sido um dos mais estudados. O polimorfismo +45T>G trata-se de uma alteração de base nucleotídica na posição +45 da região do exon 2 do gene *ADIPOQ* que não resulta em uma mudança da sequência de aminoácidos de uma proteína (GGT → GGG, Gly → Gly), também conhecido por mutação sinônima, embora tenha sido observada maior expressão de mRNA no tecido adiposo e níveis mais altos de circulação total de adiponectina em portadores do alelo G (OLIVEIRA *et al.*, 2011; PEI; XU; NIU, 2015). O SNP rs2241766 tem como média da frequência mundial genotípica de 78% TT, 21% GT e de 1% GG, enquanto que a frequência alélica é de 0,88 para o alelo T e de 0,22 para o alelo G (OPENSNP, 2019a).

Em estudos anteriores, já foi observada associação entre o polimorfismo +45T>G do gene *ADIPOQ* e obesidade, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doenças coronarianas, marcadores de adiposidade, como o IMC, e níveis circulantes de adiponectina em diferentes populações (LI; KANG; RAN, 2007; LEE *et al.*, 2012; MELISTAS *et al.*, 2009; PARK; PARK; JEE, 2011; SIITONEN *et al.*, 2011; VENDRAMINI *et al.*, 2010).

Em um estudo com portadores do genótipo selvagem TT, foi observado maior massa corporal total de gordura e espessura de dobras cutâneas (bíceps e tríceps) do que os portadores do genótipo TG + GG. Além disso, portadores do genótipo TG + GG apresentaram maior nível circulante de adiponectina (GUZMAN-ORNELAS *et al.*, 2012). Em uma metanálise com randomização Mendeliana, o genótipo GG e o alelo G foram associados ao aumento significativo de adiponectina circulante em comparação aos portadores do genótipo TT em um modelo dominante (PEI; XU; NIU, 2015).

Quanto ao risco de surgimentos de neoplasias, o alelo G do rs2241766 foi associado a um risco reduzido para câncer de mama (KAKLAMANI *et al.*, 2008), pulmão, e um efeito protetor também foi identificado para câncer de cólon, porém foi observado um risco aumentado para câncer colorretal (PEI; XU; NIU, 2015). Não foi encontrada associação com esse SNP e neoplasias hematológicas.

1.2.1.1.2 SNP rs1501299 (+276G>T)

Outro polimorfismo de nucleotídeo único mais comumente estudado no locus *ADIPOQ* é o +276G>T. Esse SNP consiste na substituição de uma base nitrogenada guanina (G) por uma timina (T) na posição +276 no íntron 2. Além da associação desse SNP com doença arterial coronariana, diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica (CHIODINI *et al.*, 2010; HAN *et al.*, 2011; LEE *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2012), o alelo selvagem G do polimorfismo rs1501299 tem sido associado a concentrações séricas diminuídas de adiponectina (KYRIAKOU *et al.*, 2008; QI *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2013) e o alelo T associado ao maior risco de obesidade quando comparado ao alelo G em algumas populações (AL-DAGHRI *et al.*, 2012; RAMYA *et al.*, 2013; ZAYANI *et al.*, 2017). A média da frequência mundial genotípica do rs1501299 é de 53% GG, 39% GT e de 8% TT, enquanto que a frequência alélica é de 0,73 para o alelo G e de 0,27 para o alelo T (OPENSNP, 2019b).

Vários estudos assinalaram associação entre o SNP rs1501299 e a susceptibilidade ao câncer, com alguns indicando uma provável associação de proteção (AL-HARITHY; AL-ZAHRANI, 2012; KAKLAMANI *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2011). Em uma metanálise envolvendo cinco SNPs comuns do gene *ADIPOQ* e o risco de câncer, em especial de próstata, cólon e colorretal, o alelo T do SNP rs1501299 foi apontado com provável associação à diminuição do risco de neoplasia quando comparado ao alelo G (LI *et al.*, 2014).

Outros estudos encontraram também associação do SNP +276G>T com redução do risco de câncer de mama (KAKLAMANI *et al.*, 2008), esofágico e hepatocelular (PEI; XU; NIU, 2015), porém outros estudos não encontraram associação significativa entre o SNP rs1501299 e o risco de malignidades (DOECKE *et al.*, 2008; PARTIDA-PEREZ *et al.*, 2010; HE *et al.*, 2011). A literatura também mostrou resultados controversos em alguns estudos, sendo observado aumento do risco de neoplasias, como o câncer gástrico, em associação com o polimorfismo G276T (PEI; XU; NIU, 2015). Não foi encontrada associação com esse SNP e malignidades hematológicas.

1.3 Síndrome Mielodisplásica

1.3.1 Definição

As síndromes mielodisplásicas (SMD) compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios hematológicos clonais caracterizado por hematopoese ineficaz, presença de displasia, insuficiência da medula óssea, citopenias no sangue periférico e risco de progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) (HIDALGO-LÓPEZ *et al.*, 2017).

Cerca de 30 a 40% dos pacientes com SMD apresentam risco de desenvolverem LMA com a evolução da doença (DOLATSHAD *et al.*, 2015). Esta alta taxa de progressão fez com que, por muitos anos, a SMD fosse considerada uma condição pré-leucêmica (CHAMSEDDINE *et al.*, 2016).

A principal alteração laboratorial observada nos pacientes com SMD são as citopenias periféricas, as quais, dependendo da linhagem celular relacionada, podem levar às manifestações clínicas da doença mais importantes, como síndrome anêmica, dependência transfusional, infecção e hemorragias (MA, 2012; ADÈS; ITZYKSON; FENAUX, 2014). Aproximadamente 50% dos pacientes com SMD vão a óbito devido às complicações decorrentes das citopenias (CHAMSEDDINE *et al.*, 2016).

A SMD pode ser classificada como primária (*de novo*), representando cerca de 85% dos casos e surgindo sem fator causal evidente, ou secundária, estando presente em 10 a 15% dos pacientes e desenvolvendo-se após exposição à radiação, a toxinas ou a drogas quimioterápicas (GERMING *et al.*, 2008; SEKERES, 2010; CHAMSEDDINE *et al.*, 2016). A SMD secundária a neoplasias, como cânceres sólidos, linfomas ou outras leucemias decorrentes do tratamento quimioterápico ou radioterápico, apresenta período de latência em torno dos 5 a 10 anos e o risco parece ser dose-dependente (SEKERES, 2010; CHAMSEDDINE *et al.*, 2016).

A SMD também pode ser secundária a outros fatores de risco, como tabaco, exposição prolongada a tinturas para cabelo, ao benzeno e a outros solventes orgânicos e agentes químicos agrícolas (pesticidas e herbicidas) (VASSALLO; MAGALHÃES, 2009; SEKERES, 2010; ADÈS; ITZYKSON; FENAUX, 2014; GARCIA-MANERO, 2015). Geralmente a SMD secundária tem mau

prognóstico, como a presença de achados citogenéticos complexos e curso clínico mais agressivo que a SMD primária (IRONS; KERZIC, 2014; ADÈS; ITZYKSON; FENAUX, 2014).

1.3.2 Epidemiologia

Ainda é um desafio determinar com precisão as taxas de incidência e prevalência da SMD devido principalmente a imprecisões do diagnóstico e ao manejo clínico da doença, o que dificulta o trabalho de estudos populacionais em larga escala, que são necessários para se obter dados verdadeiramente representativos sobre a epidemiologia. Além disso, a incidência e as características clínicas dos pacientes com SMD variam de acordo com a área geográfica e isso tem sido atribuído a fatores étnicos, ocupacionais, de estilo de vida e ambientais (BELLI *et al.*, 2015).

Dentre as neoplasias hematológicas, a SMD está entre as mais comuns, acometendo principalmente indivíduos idosos, com aproximadamente 80% dos pacientes possuindo mais 60 anos ao diagnóstico (STROM; VELEZ-BRAVO; ESTEY, 2008). Na população em geral, a SMD possui taxa de incidência de aproximadamente 5 casos por 100.000 pessoas ao ano (MALCOVATI *et al.*, 2013; COGLE, 2015), com importante aumento dessa taxa com o envelhecimento (ADÈS; ITZYKSON; FENAUX, 2014; LEE *et al.*, 2016). É rara na infância, compreendendo menos de 5% das neoplasias hematológicas que acometem indivíduos menores de 14 anos de idade (HASLE *et al.*, 2003; NIEMEYER; BAUMANN, 2008).

Programa de vigilância epidemiológica de SMD nos EUA estimou a taxa de incidência da SMD em 3,8 casos por 100.000 pessoas, com estimativa de 15 mil novos diagnósticos anuais. Nas pessoas com menos de 40 anos, essa taxa decaiu para 0,14 caso por 100.000 habitantes e foi maior com o aumento da idade, com incidência de 36 casos por 100.000 para pacientes com 80 anos ou mais (SEKERES, 2010). Dados alemães revelaram uma taxa de prevalência de SMD de 7 casos por 100.000 habitantes e incidência global padronizada de idade de 2,51 casos por 100.000 pessoas, com maior incidência para o masculino (NEUKIRCHEN *et al.*, 2011).

O primeiro levantamento de SMD no Brasil foi realizado por Magalhães *et al.* (2010), no qual avaliaram 476 pacientes com diagnóstico de SMD entre 2003 e 2007 tratados em 12 centros de atenção terciária das regiões Nordeste, Sudeste,

Sul e Centro-Oeste do Brasil selecionados com base em conhecimentos clínicos e experiência científica. Os resultados deste estudo mostraram uma mediana de idade de 68,3 anos ao diagnóstico, número menor do que o observado nos EUA e Europa, mas muito similar ao Japão e a Coreia, com predomínio do sexo feminino em 50,8% e com 86,6% dos pacientes provenientes de áreas urbanas (MAGALHÃES *et al.*, 2010).

Em estudo sul-americano mais recente, envolvendo 1080 pacientes com diagnóstico de SMD *de novo*, sendo 635 pacientes provenientes da Argentina, 345 do Brasil e 100 do Chile, foi observada mediana de idade de 69 anos na população total investigada com leve predomínio de pacientes do sexo masculino (BELLI *et al.*, 2015).

O impacto social da doença, medido em números de pessoas afetadas anualmente com um novo diagnóstico ou que estão vivendo com a doença, necessitando de transfusões e tratamento, é considerável. Entretanto, acredita-se que sua incidência seja subestimada principalmente devido às dificuldades no diagnóstico, o que gera uma baixa notificação dos casos (SEKERES, 2010).

1.3.3 Patogênese

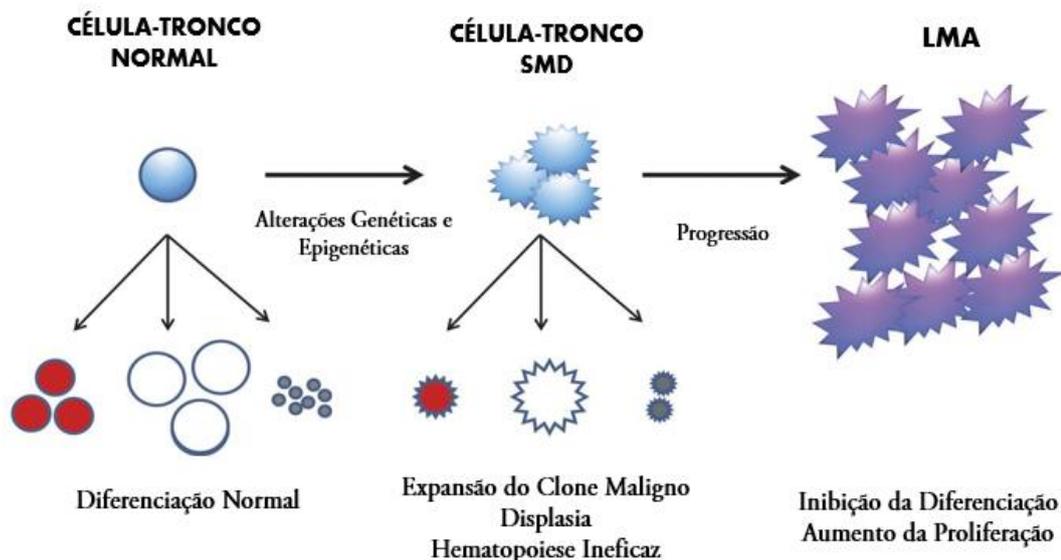
A patogênese da SMD é complexa e ainda não foi totalmente elucidada. Podem estar envolvidos múltiplos mecanismos genéticos, epigenéticos, imunológicos e do microambiente medular no seu desenvolvimento (GANGAT; PATNAIK; TEFFERI, 2016; GLENTHOJ *et al.*, 2016).

Acredita-se que o acúmulo de danos genéticos resulta em mutações que podem ser acumuladas aleatoriamente com o processo de envelhecimento ou adquiridas após exposição a agentes genotóxicos, que resulta na formação de um clone anormal precursor de células hematopoiéticas disfuncionais e morfologicamente displásicas que sofre evolução clonal, podendo progredir a leucemia mielóide aguda (WALTER *et al.*, 2013). Além da origem de um clone alterado, outros mecanismos parecem contribuir na patogênese da doença, como a desregulação do sistema imune que tem sido associada ao mecanismo de apoptose nos pacientes com SMD (GLENTHOJ *et al.*, 2016).

Na SMD, os pacientes podem apresentar citopenias no sangue periférico nas três linhagens hematopoiéticas (eritróide, granulocítica e megacariocítica) como resultado do aumento da apoptose das células progenitoras. A apoptose

intramedular aumentada é frequentemente observada na fase inicial da doença, principalmente em pacientes de baixo risco e, à medida que a apoptose diminui, ocorre progressão da doença e possível evolução para LMA (WOLACH; STONE, 2016; HE; LIU, 2016) (FIGURA 6).

Figura 6 - Representação esquemática da patogênese da Síndrome Mielodisplásica.



Fonte: Adaptado de Issa (2013).

1.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico da SMD ocorre através da análise do sangue periférico, do aspirado de medula, da biópsia óssea e da avaliação citogenética (STEENSMA, 2012; MAGALHÃES, 2006), podendo ser desafiante para o profissional da saúde quando o paciente apresenta cariótipo normal ou não possui marcadores morfológicos robustos, como sideroblastos em anel ou excesso de blastos (MALCOVATI *et al.*, 2013; SHAHRABI *et al.*, 2016).

Em geral, o diagnóstico da SMD é difícil, e requer, em muitos casos, a realização de um protocolo de exclusão de outras causas de displasias e / ou citopenias, como deficiência de ferro, ácido fólico e vitamina B12; hipotireoidismo; perda de sangue; consumo de álcool; deficiência de cobre; medicação concomitante e infecções crônicas, como a do vírus das hepatites B e C, e do vírus da imunodeficiência humana (MAGALHÃES; LORAND-METZE, 2004; ARBER *et al.*, 2016; BENNETT *et al.*, 2016).

Na avaliação do sangue periférico, a presença de pelo menos uma citopenia persistente e inexplicada em indivíduo idoso deve sugerir o diagnóstico da doença. A dosagem de hemoglobina <12g/dL para mulheres e <13g/dL para homens, contagem de plaquetas <150 x 10⁹/L e contagem absoluta de neutrófilos < 1,8 x 10⁹/L são citopenias periféricas a serem consideradas para o diagnóstico da SMD (GREENBERG *et al.*, 2016). A anemia, em geral macrocítica, é a citopenia mais comum, e pode estar isolada ou acompanhada de neutropenia e plaquetopenia.

O exame citológico da medula óssea inclui o estudo de alterações displásticas de no mínimo 10% em pelo menos uma linhagem celular (eritróide, granulocítica ou megacariocítica), do excesso de mieloblastos ($\geq 5\%$), bem como o estudo da coloração para o ferro medular para detecção e quantificação de sideroblastos em anel (MALCOVATI *et al.*, 2013; WEINBERG; HASSERJIAN, 2019). Já a análise da biópsia óssea fornece dados sobre celularidade, arquitetura, distribuição e localização de componentes celulares e grau de fibrose. A análise da biópsia óssea é considerada recurso complementar importante para o diagnóstico da SMD (ORAZI, 2007; STEENSMA, 2015).

A análise do cariótipo de pacientes com SMD auxilia no diagnóstico, prognóstico, classificação, acompanhamento evolutivo e escolha terapêutica, sendo, portanto, também considerada mandatória (MALCOVATTI *et al.*, 2013; WEINBERG; HASSERJIAN, 2019). Pelo menos uma alteração é detectada em cerca de 50% dos casos de SMD primária, ao diagnóstico, e entre 80% e 90% das SMD secundárias. São consideradas alterações citogenéticas recorrentes aquelas que comprometem os cromossomos 5, 7, 8, 11, 13, 17, 20, 21 e Y, sendo frequentemente observadas a deleção do braço longo do cromossomo 5 (5q-), trissomia do 8 (+8), monossomia do cromossomo 7 (-7) e deleção do braço longo dos cromossomos 11 (11q-), 20 (20q-) e 7 (7q-). A presença de mais de três alterações caracteriza um cariótipo complexo (VISCONTE *et al.*, 2014).

1.3.5 Classificação

Vários sistemas de classificação têm sido desenvolvidos com o intuito de agrupar pacientes com SMD com características semelhantes, auxiliando, assim, na compreensão da evolução da doença e na escolha da terapia mais adequada. E com o intuito de incluir novas informações relevantes publicadas sobre a

fisiopatologia e o comportamento clínico dos subtipos da SMD, a classificação vem sendo aprimorada ao longo dos anos (LORAND-METZE *et al.*, 2018).

O grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) propôs pela primeira vez a classificação da SMD em cinco subtipos diferentes. Para tal classificação, tomou-se como base o percentual de blastos presentes no sangue periférico e na medula óssea, a presença de sideroblastos em anel na medula óssea e o número de monócitos circulantes no sangue periférico. Assim, os cinco subtipos foram designados, como: anemia refratária (AR), AR com sideroblastos em anel (ARSA), AR com excesso de blastos (AREB), AREB em transformação (AREB-t) e Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) (TABELA 1) (BENNETT *et al.*, 1982).

Em 2001, uma nova classificação para SMD foi proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) com o intuito de melhorar o valor prognóstico da SMD e incorporar outros critérios, como a citogenética. Tendo como base critérios de classificação do grupo FAB, nessa nova classificação, o grupo AREB-t foi removido, devido à mudança do número de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, como critério de diagnóstico de leucemia aguda, que passou de 30% para 20%. Novas categorias foram adicionadas, como a Citopenia Refratária com Displasia Multilinhagem (CRDM), com maior grau de insuficiência medular e curso mais agressivo, e a CRDM com sideroblastos em anel (CRDM-SA). A categoria AREB foi dividida em 1 e 2, de acordo com a porcentagem de blastos na medula óssea. E a síndrome 5q- foi definida como um novo subtipo (TABELA 1) (JAFFE *et al.*, 2001).

A classificação da OMS sofreu uma nova modificação em 2008 (TABELA 1) e, por último, em 2016 (QUADRO 1), sendo esta a classificação mais atual até o momento. Esta última revisão apresenta poucas diferenças em relação à anterior, sendo as principais mudanças as alterações nas nomenclaturas de anemia refratária e citopenia refratária pela terminologia síndrome mielodisplásica, avaliação da intensidade das citopenias e influência genética no diagnóstico (STEENSMA, 2015; ARBER *et al.*, 2016).

Tabela 1 - Evolução na classificação da Síndrome Mielodisplásica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

FAB (1982)	OMS (2001)	OMS (2008)	Displasia-Linhagem (OMS, 2008)	% Blastos MO	% Blastos SP	
AR	AR	CRDU				
	SMD-U	AR	Eritróide	< 5	< 1	
	CRDM	NR / TR	Não eritróide	< 5	< 1	
	del 5q-	CRDM	CRDM	Eritróide + outra	< 5	< 1
			del 5q isolada	Eritróide + mega	< 5	< 1
	SMD-U	SMD-U	Unilinhagem + pancito ou CRDM/CRDU com 1% de blastos no SP	< 5	< 1	
ARSA	ARSA	ARSA	Eritróide	< 5	< 1	
	CRDM-SA		> 15% sideroblastos em anel	< 5	< 1	
AREB	AREB-I	AREB-I	≥ 1 linhagem	5 a 9	2 a 4	
	AREB-II	AREB-II	≥ 1 linhagem	10 a 19	5 a 19	
AREB-t	LMA	LMA	Mieloide + outra	≥ 20		

Legenda: AR (Anemia Refratária), ARSA (Anemia refratária com sideroblastos em anel), AREB (Anemia refratária com excesso de blastos), AREB-t (AREB em transformação), SMD-U (SMD inclassificável), CRDM (citopenia refratária com displasia de multilinhagem), del 5q (deleção 5q isolada), CRDM-SA (CRDM com sideroblastos em anel), LMA (Leucemia mielóide aguda), CRDU (citopenias refratárias com displasia unilinhagem), NR (neutropenia refratária), TR (trombocitopenia refratária). **Fonte:** Adaptado de Komrokji, Zhang e Bennett (2010).

Quadro 1 - Classificação da SMD de acordo com a Organização Mundial da Saúde 2016.

Subtipo	Sangue Periférico	Medula Óssea
SMD com displasia em única linhagem (SMD-DU)	Uni ou Bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 1 linhagem; 5% de sideroblastos em anel ^{**} ; $\leq 5\%$ blastos
SMD com displasia em múltiplas linhagens (SMD-DM)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 2 ou 3 linhagens; 5% de sideroblastos em anel ^{**} ; $\leq 5\%$ blastos
SMD COM SIDEROBLASTOS EM ANEL (SMD-SA)		
SMD-SA com displasia em única linhagem (SMD-SA-DU)	Uni ou Bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 1 linhagem; $\geq 15\%$ ou $\geq 5\%$ de sideroblastos em anel ^{**} ; $\leq 5\%$ blastos
SMD-SA com displasia em múltiplas linhagens (SMD-SA-DM)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 2 ou 3 linhagens; $\geq 15\%$ ou $\geq 5\%$ de sideroblastos em anel ^{**} ; $\leq 5\%$ blastos
SMD COM EXCESSO DE BLASTOS (SMD-EB)		
SMD com excesso de blastos 1 (SMD-EB1)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; 2 a 4% de blastos	Displasia em 0, 1,2 ou 3 linhagens; 5-9% blastos
SMD com excesso de blastos 2 (SMD-EB2)	Citopenia em 1 ou mais linhagens; 5 a 19% de blastos	Displasia em 0, 1,2 ou 3 linhagens. 10-19% blastos
SMD INCLASSIFICÁVEL (SMD -I)		
SMD-I com 1% de blastos	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ blastos*	Displasia em 1 ou mais linhagens; $\leq 5\%$ blastos
SMD-I com displasia em única linhagem e pancitopenia	Citopenia em 3 linhagens; $\leq 1\%$ de blastos	Displasia em 1 linhagem; $\leq 5\%$ blastos
SMD-I baseada em alterações citogenéticas	Citopenia em 1 ou mais linhagens; $\leq 1\%$ blastos	Ausência de displasias; $\leq 15\%$ de sideroblastos em anel; $\leq 5\%$ blastos
SMD com del(5q) isolada	Uni ou Bicitopenia; $\leq 1\%$ de blastos;	Displasia em 1 ou mais linhagens; $\leq 5\%$ blastos; del(5q) isolada ou com 1 alteração adicional, exceto del(7q)/-7

Legenda: *1% de blastos deve ser encontrado em pelo menos duas situações isoladas** Na presença de mutação do gene *SF3B1*. **Fonte:** Adaptado de Arber *et al.* (2016).

1.3.6 Estratificação de risco

Os principais fatores prognósticos na Síndrome Mielodisplásica estão associados ao grau das citopenias periféricas, à porcentagem de blastos na medula óssea e às alterações citogenéticas. A anemia, a citopenia mais prevalente, pode causar dependência transfusional e, conseqüentemente, sobrecarga de ferro, levando à maior morbidade e mortalidade (LORAND-METZE *et al.*, 2018).

Tendo em vista a heterogeneidade da SMD, e com o intuito de estratificar os grupos de risco em relação à sobrevida global e a tendência de progressão para LMA em pacientes com a doença, foi desenvolvido em 1997 o *International Prognostic Score System* – IPSS. Tal escore consiste em um sistema de prognóstico para SMD que leva em consideração o número de blastos na medula óssea, o grupo de risco citogenético e a presença de citopenias no sangue periférico, estratificando, assim, os pacientes em quatro grupos de risco: baixo, intermediário-I, intermediário-II e elevado (GREENBERG *et al.*, 1997).

Afirmando serem a citogenética e a necessidade de transfusão os principais fatores prognósticos que afetam a sobrevida global dos pacientes com SMD, Malcovati *et al.* (2005) propuseram um novo sistema de classificação denominado *WHO-Classification Based Prognostic Scoring System* (WPSS), que utiliza os subtipos de SMD, segundo a classificação da OMS de 2001; as características citogenéticas e a ausência ou presença de dependência transfusional como critérios para a avaliação do prognóstico. Segundo esse sistema, cada critério recebe uma determinada pontuação, e a soma desses pontos classifica os pacientes em cinco grupos de risco distintos: muito baixo (pontuação 0), baixo (1), intermediário (2), alto (3-4), muito alto (5-6).

Em 2012, o IPSS foi revisado, dando origem ao Sistema de Escore Prognóstico Internacional (*International Prognostic Score System Revised* – IPSS-R), que é atualmente o mais utilizado para avaliação do prognóstico dos pacientes com SMD e serve de orientação para condutas clínicas e terapêuticas. Diferentemente do IPSS de 1997, o IPSS-R é formado por cinco categorias de estratificação de risco: muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto; a divisão citogenética passou de três (baixo, intermediário e alto) para cinco grupos de risco (muito baixo, baixo, intermediário, alto e muito alto), e a concentração de hemoglobina (Hb), número de plaquetas e de neutrófilos foram categorizados, sendo utilizado, para tanto, pontos de corte para as citopenias clinicamente e estatisticamente relevantes

(GREENBERG *et al.*, 2012) (TABELA 2).

O IPSS-R é um escore dinâmico, que foi capaz de categorizar com maior precisão pacientes com SMD, levando 27% dos pacientes de baixo risco para categorias superiores e trazendo 18% dos pacientes de maior risco para categorias inferiores (LEE *et al.*, 2016). Esse sistema de prognóstico revisado foi validado por diversos grupos (DE SWART *et al.*, 2015; LAMARQUE *et al.*, 2012; NEUKIRCHEN *et al.*, 2014; VOSO *et al.*, 2013) e é considerado um bom índice por identificar um grande grupo de pacientes com melhor sobrevida global, quando comparado a outros sistemas de escores (LORAND-METZE *et al.*, 2018).

Tabela 2 - Variáveis, parâmetros e escore das variáveis do IPSS-R, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

IPSS-R, 2012					
Variáveis	Parâmetros			Escore	
Blastos Medula	≤ 2%			0	
	> 2 e < 5%			1	
	5 – 10%			2	
	> 10%			3	
Citogenética*	Muito favorável			0	
	Favorável			1	
	Intermediário			2	
	Desfavorável			3	
	Muito desfavorável			4	
Hb (g/dL)	≥ 10			0	
	8 a < 10			1	
	< 8			1,5	
Neutrófilos (/mm ³)	≥ 800			0	
	< 800			0,5	
Plaquetas (/mm ³)	≥ 100			0	
	50 a < 100			0,5	
	< 50			1	
Estratificação de Risco					
	Muito baixo	Baixo	Intermediário	Alto	Muito alto
Soma dos escores	≤ 1,5	> 1,5 - 3	> 3 – 4,5	> 4,5 - 6	> 6

Legenda: *Muito favorável: -Y, del(11q); Favorável: normal, del(5q), del(12p), del(20q), duas anormalidades incluindo del(5q); Intermediário: del(7q), +8, +10, i(17q), qualquer outra alteração isolada ou dois clones independentes; Desfavorável: -7, inv.(3)/t(3q)/del(3q), duas incluindo -7/del(7q), complexo: 3 anormalidades; Muito desfavorável: complexo >3 anormalidades. Fonte: Adaptado de Lee *et al.* (2016).

1.4 Obesidade e Câncer

Câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Em 2018, houve aproximadamente 9,6 milhões de mortes no mundo por câncer e 18,1 milhões de novos casos, sendo 1,2 milhão de cânceres hematológicos. Em 2040, o número de novos casos de câncer deve subir para 26 milhões (BRAY *et al.*, 2018). No Brasil, câncer é a segunda principal causa de morte (BRASIL, 2018). Em 2018, aproximadamente 243 mil mortes por câncer ocorreram no Brasil e 559 mil novos casos de câncer foram diagnosticados, com estudos apontando um aumento de 50% da carga de câncer em 2025 (FERLAY *et al.*, 2018).

A incidência de câncer tende a crescer nos próximos anos devido ao aumento na prevalência de muitos fatores de risco (ARNOLD *et al.*, 2016). Predisposição genética, radiação ionizante, uso de tabaco, consumo de álcool, infecções, dieta pouco saudável, sedentarismo e outras exposições ambientais são fatores de risco conhecidos para o câncer. Além desses fatores, muitos estudos apontam a obesidade como outro fator de risco bem estabelecido para várias neoplasias malignas (DALAMAGA *et al.*, 2018; ARNOLD *et al.*, 2016; VUCENIK; STAINS, 2012). A obesidade atualmente é considerada o principal determinante do aumento do número de novos casos e prevalência de câncer que poderia superar o tabagismo como uma causa significativamente evitável contra o câncer (LIGIBEL *et al.*, 2014).

A associação entre o excesso de peso corporal e o aumento do risco de desenvolvimento e mortalidade por câncer é vista em diferentes estudos (DIXON, 2010). Um desses estudos, realizado por Kyrgiou e colaboradores (2017), analisou 204 metanálises para investigação da associação entre marcadores de adiposidade (IMC, excesso de peso e medidas de circunferências da cintura e do quadril) e o desenvolvimento de morbimortalidade de 36 tipos primários de câncer, e encontrou associação entre o excesso de peso corporal e o risco para pelo menos 11 tipos de neoplasias, dentre elas algumas hematológicas.

Em um estudo do Grupo de Trabalho da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o qual realizou uma revisão de mais de 1000 estudos epidemiológicos observacionais sobre o risco de câncer e excesso de gordura corporal, observou associação entre o excesso de peso corporal e o risco aumentado de câncer em pelo menos 13 locais anatômicos, como adenocarcinomas do endométrio, do esôfago, renal e pancreático; carcinoma hepatocelular; meningioma;

mieloma múltiplo; e câncer colorretal, mama pós-menopausa, do ovário, da vesícula biliar e da tireoide (LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016).

Com base em uma classificação diferente da força de evidência para a ligação entre sobrepeso / obesidade e risco de câncer, o *World Cancer Research Fund /American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) encontrou em comum com o grupo de trabalho da IARC evidências convincentes para o aumento do risco de desenvolvimento e mortalidade por câncer e o excesso de peso corporal (WCRF/AICR, 2018).

Além disso, achados na literatura indicam uma diminuição na incidência de câncer em pessoas que tiveram sucesso em cirurgia bariátrica (SJOSTROM *et al.*, 2009) ou que sofreram perda de peso sustentada devido ao exercício e diminuição da ingestão calórica (WOLIN; COLDITZ, 2008), reforçando ainda mais a relação obesidade e câncer.

No Brasil, um estudo utilizando dados de estimativas de incidência de câncer do GLOBOCAN e do Instituto Nacional do Câncer, constatou que 15.465 (3,8%) de todos os novos casos de câncer diagnosticados no Brasil em 2012 foram atribuídos a valores mais elevados do IMC, com maior carga em mulheres (5,2%) do que em homens (2,6%), sendo os cânceres de mama, corpo uterino, cólon, próstata e fígado os que mais contribuíram para o número de casos. Em 2025, o número absoluto de casos de câncer atribuíveis ao alto IMC no Brasil deve dobrar (29.000 ou 4,6%) em relação a 2012, devido ao envelhecimento da população e ao aumento do IMC (REZENDE *et al.*, 2018).

Em uma análise de risco e mortalidade por cânceres sólidos e hematológicos em vinte locais anatômicos avaliados recentemente por Rezende e colaboradores (2019), o IMC elevado foi responsável pela segunda maior causa de morte por câncer (6,9%), ficando atrás apenas do tabagismo (21,4%), dentre todos os fatores de risco para o estilo de vida (tabagismo, IMC alto, álcool, dieta pouco saudável, baixa atividade física).

Os meios pelos quais a obesidade pode desempenhar um papel na carcinogênese estão sendo gradualmente elucidados. É comumente aceito que o excesso de gordura, intrínseco da obesidade, provoca um estado de inflamação crônica, resultando em disfunção metabólica e imunidade comprometida (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Assim, a obesidade como um estado de inflamação crônica constitui um mediador estabelecido no desenvolvimento e progressão do câncer,

logo que muitos componentes inflamatórios residem no microambiente tumoral e promovem câncer (DENG *et al.*, 2016).

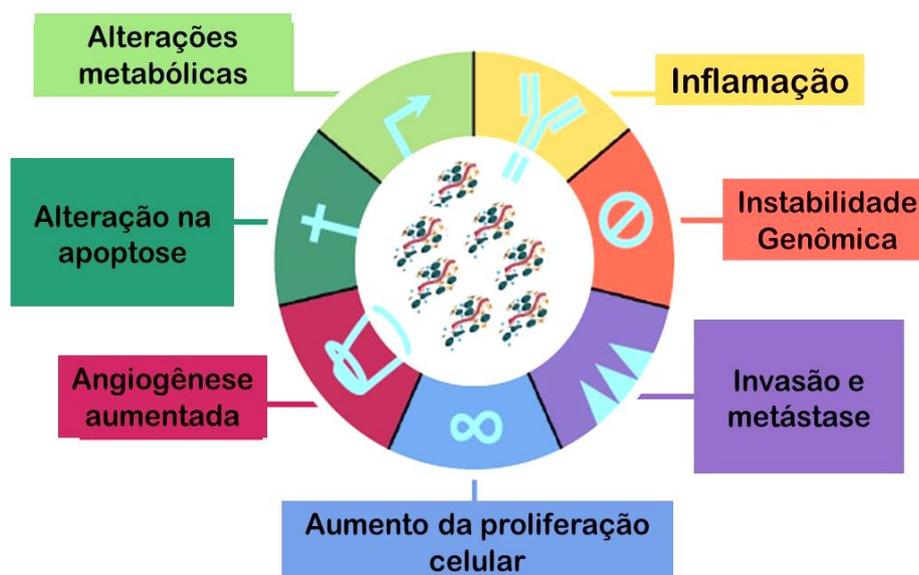
Uma via causal potencial também pode ocorrer através de níveis elevados de insulina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1). Uma consequência metabólica da obesidade é a resistência à insulina, seguida por um aumento na secreção de insulina (hiperinsulinemia). A insulina pode promover a tumorigênese diretamente através de receptores de insulina nas células-alvo (pré) neoplásicas ou indiretamente, aumentando os níveis do IGF-1, que ativa várias vias moleculares associadas ao aumento da proliferação celular (GIOVANNUCCI, 2018; O'FLANAGAN *et al.*, 2017). Além disso, adipócitos e macrófagos em processos inflamatórios de defesa resultam em produção anormal de citocinas, incluindo aumento da síntese de interleucina (IL) -6 e do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), que ativam as vias de sinalização pró-inflamatórias (BEN-NERIAH; KARIN, 2011), bem como aumentam a sinalização molecular do *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells* (NF- κ B) e da ciclooxigenase-2 (COX-2) que estão envolvidas na angiogênese sustentada (GIOVANNUCCI, 2018; O'FLANAGAN *et al.*, 2017).

Em um grande estudo de coorte prospectivo que teve como objetivo examinar os efeitos combinados da obesidade e da disfunção metabólica no risco de câncer, os autores ao comparar indivíduos com excesso de peso (sobrepeso e obesidade) com e sem inflamação adiposa e disfunção metabólica (glicemia de jejum alterada e maior relação cintura/ estatura), observaram que os primeiros apresentaram risco elevado de câncer quando comparados aos indivíduos com excesso de peso metabolicamente saudáveis e com menor grau de inflamação (tolerância normal à glicose, níveis lipídicos e pressão arterial mais regulares e menor gordura ectópica), mostrando, assim, que a inflamação e a saúde metabólica modificam os riscos de cânceres relacionados à obesidade entre indivíduos com excesso de peso (MOORE *et al.*, 2014).

Além da resistência à insulina, inflamação e resposta imunológica, no conceito atualmente mais amplamente aceito que vincula obesidade ao desenvolvimento do câncer, hormônios sexuais que induzem vias moleculares relacionadas ao crescimento, proliferação e diferenciação celular, migração de células adiposas estromais associadas à neovascularização, favorecendo a progressão do tumor; suscetibilidade genética compartilhada (predisposição genética

comum à obesidade e câncer) e alteração de adipocinas, como a adiponectina, podem estar envolvidos na biologia do tumor relacionado à obesidade e em sua progressão (JAIN, 2013; O'FLANAGAN *et al.*, 2017; ROBERTS, DIVE; RENEHAN, 2010) (FIGURA 7).

Figura 7 – Obesidade e carcinogênese, possíveis mecanismos envolvidos.



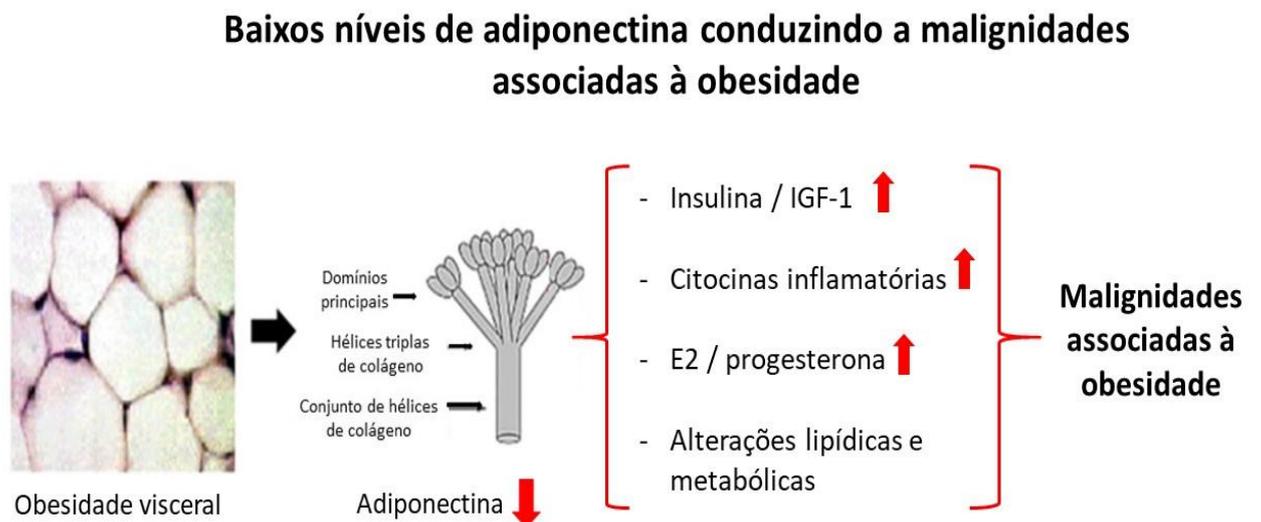
Fonte: Adaptado de Hanahan e Weinberg (2011).

A adiponectina desempenha um papel central no metabolismo energético e seus níveis encontram-se reduzidos na obesidade e estão inversamente correlacionados principalmente ao acúmulo de gordura visceral (DE ROSA *et al.*, 2013). A expressão dos receptores da adiponectina, AdipoR1 e AdipoR2 diminui significativamente em indivíduos obesos (DROLET *et al.*, 2009a), reduzindo, assim, a sensibilidade à adiponectina, o que pode agravar ainda mais a hiperinsulinemia presente na obesidade (NIGRO *et al.*, 2014).

Além disso, a concentração sérica da adiponectina apresenta correlação inversa com citocinas inflamatórias que estão elevadas em indivíduos obesos, como o TNF- α e a IL-6 (BRUUN *et al.*, 2003; BRÅKENHJELM *et al.*, 2004). Porém, como adipocina anti-inflamatória, a adiponectina pode agir diretamente em células inflamatórias, suprimindo as espécies reativas de oxigênio e estimulando a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, bem como tem ação de diminuir a ativação do NF- κ B e de regular negativamente as respostas inflamatórias que envolvem o TNF- α (NIGRO *et al.*, 2013; OUCHI; WALSH, 2007).

A adiponectina está positivamente correlacionada com o colesterol HDL e negativamente associada com triglicerídeos séricos e apolipoproteína B-100 (SCHULZE *et al.*, 2005). Seus níveis séricos estão também negativamente correlacionados com os níveis plasmáticos de hormônios sexuais, como o 17- β -estradiol (E2) e a progesterona (MATHEW; CASTRACANE; MANTZOROS, 2018). Além do mais, a adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina e pode reduzir a biodisponibilidade de muitos fatores de crescimento (WANG *et al.*, 2005), bem como inibir o crescimento celular e induzir a apoptose tanto *in vitro* quanto *in vivo* por diferentes vias moleculares, como mostrado em alguns estudos (BARB *et al.*, 2007; LANG; RATKE, 2009; SCHEID; SWEENEY, 2014), sintetizando, assim, os efeitos protetores da adiponectina contra a carcinogênese. A figura 8 exemplifica a relação da obesidade com o desenvolvimento e progressão do tumor e a influência da adiponectina.

Figura 8 - Mecanismos propostos mostrando as associações entre adiponectina e malignidades associadas à obesidade.



Fonte: Adaptado de Boutari e Mantzoros (2018).

Além do mais, sabe-se que a obesidade visceral e a distribuição excessiva de gordura ectópica estão fortemente associadas à hipoadiponectinemia e ao risco e ao aumento de malignidade de vários tipos de neoplasias (CNOP *et al.*, 2003; OBEID; HEBBARD, 2012). Recentemente, estudos demonstraram que a

adiponectina é um mediador fundamental no desenvolvimento e possível progressão de vários tipos de cânceres associados à obesidade, porém, o mecanismo de associação ainda é pouco conhecido (DALAMAGA; CHRISTODOULATOS, 2015; PARIDA; SIDDHARTH; SHARMA, 2019; SPYROU *et al.*, 2018).

Hipoadiponectinemia já foi observado em alguns cânceres sólidos, como de mama (MANTZOROS *et al.*, 2004), próstata (GOKTAS *et al.*, 2005) e gástrico (ISHIKAWA *et al.*, 2005), bem como em malignidades hematológicas (PETRIDOU *et al.*, 2006; PETRIDOU *et al.*, 2009).

Dentre as doenças onco-hematológicas, Dalamaga e colaboradores (2009), estudando 73 pacientes com mieloma múltiplo e 73 controles pareados por sexo e idade encontraram associação entre níveis mais baixos de adiponectina, independente de idade, sexo, IMC e leptina, e um maior risco para mieloma múltiplo.

Além disso, a adiponectina foi relacionada a malignidades da linhagem mieloide, como a leucemia mieloblástica aguda (PETRIDOU *et al.*, 2006), síndrome mielodisplásica (SMD) (DALAMAGA *et al.*, 2008) e a leucemia mieloide crônica (LMC) (AVCU *et al.*, 2006). Em um dos estudos, a adiponectina esteve inversamente correlacionada ao risco de LMA na infância. Os autores associaram o achado com o papel da adiponectina em induzir apoptose e assim inibir a proliferação de linhagens celulares mieloide (PETRIDOU *et al.*, 2006). Na SMD, níveis reduzidos de adiponectina foram encontrados em pacientes com a doença em comparação aos controles (DALAMAGA *et al.*, 2008).

1.4.1 Obesidade e Síndrome Mielodisplásica.

Muitos estudos epidemiológicos, incluindo metanálises, sugerem que o excesso de peso é um fator de risco significativo para malignidades hematológicas (CASTILLO *et al.*, 2012; KYRGIU *et al.*, 2017; LARSSON; WOLK, 2008; LICHTMAN, 2010; PISCHON *et al.*, 2008). Apesar de não ter muitos estudos avaliando excesso de gordura corporal em indivíduos com síndrome mielodisplásica, evidências vêm sugerindo que o risco para SMD aumenta em indivíduos obesos (POYNTER *et al.*, 2016; TERAS *et al.*, 2019).

Análises de duas grandes coortes relataram a obesidade como fator de risco para SMD (MA *et al.*, 2009; MURPHY *et al.*, 2013). O estudo de coorte com 1,3 milhão de mulheres britânicas acompanhadas por cerca de 10 anos, o *Million Women Study*, avaliou o risco de câncer associado a um aumento de 10 kg/m² no

IMC e os resultados mostraram um aumento significativo no risco de SMD nas mulheres obesas (MURPHY *et al.*, 2013). Na coorte prospectiva norte-americana com 471.799 pessoas com idades entre 50 e 71 anos recrutadas pelo *NIH-AARP Diet and Health Study*, na qual os autores examinaram a relação entre os fatores de risco, como obesidade e estilo de vida, com a SMD, foi encontrado um risco duas vezes maior de SMD entre as pessoas obesas do estudo, independentemente da atividade física, tabagismo ou ingestão de álcool (MA *et al.*, 2009).

Um estudo de caso-controle com 265 pacientes com síndrome mielodisplásica, 420 pacientes com LMA e 1.388 controles, no qual os autores avaliaram associações entre o índice de massa corporal em diferentes momentos no decorrer da vida (aos 18, 35, 50 anos de idade e dois anos antes da entrevista) em pacientes com SMD e LMA e nos controles, encontraram evidências de que a obesidade no início da vida está tão fortemente associada ao risco de SMD e LMA quanto a obesidade nos anos imediatamente anteriores ao diagnóstico. E observaram um maior risco de SMD naqueles com IMC > 35 kg/m², porém só encontraram associações significativas entre obesidade e SMD nas mulheres (POYNTER *et al.*, 2016).

Em um estudo recente realizado por Teras *et al.* (2019), os autores avaliaram a associação do risco de surgimento de malignidades mielóides, incluindo SMD, e excesso de peso corporal, utilizando dados do *Cancer Prevention Study-II* (CPS-II) e estudos de coorte prospectivos publicados, e observaram uma associação positiva, porém moderadamente fraca, entre o IMC elevado e o risco para todos os três subtipos de leucemia mielóide e SMD. Indivíduos com sobrepeso foram associados a um risco de 36% e nos obesos de 43% maior de leucemia mielóide, excluindo SMD, do que nos indivíduos com IMC < 25 kg/m².

Apesar de podermos encontrar na literatura vários estudos associando índice de massa corporal (IMC) elevado e aumento da incidência de neoplasias hematológicas, poucos foram os estudos que trabalharam com o risco para síndrome mielodisplásica e uma quantidade ainda mais limitada avaliou o impacto da obesidade na progressão e sobrevida de pacientes com SMD.

Estudo realizado por Xu *et al.* (2017) avaliou associação entre o IMC no diagnóstico e a sobrevida global retrospectivamente em 92 pacientes com SMD. Eles observaram que os pacientes com excesso de peso (IMC > 25 kg/m²) apresentaram taxa de sobrevida de três anos significativamente mais alta ($p = 0,013$)

do que os indivíduos com IMC < 24,9 kg/m².

Porém, resultado conflitante foi encontrado por Mishra e colaboradores (2011), trabalhando com 479 pacientes com SMD de baixo risco, segundo o IPSS, encontraram sobrevida global de 59 meses em pacientes com IMC <30 kg/m² em comparação com 44 meses em pacientes com IMC ≥ 30 kg/m² (p = 0,03). Não houve diferença na taxa de transformação para LMA de acordo com o IMC. Seus resultados sugeriram que a obesidade é um fator prognóstico adverso independente para sobrevida global em pacientes com SMD.

Os mecanismos biológicos que ligam obesidade e neoplasias hematológicas ainda não são bem conhecidos. Como já foi observado anteriormente, a inflamação crônica e a imunidade prejudicada são geralmente atribuídas ao excesso de peso corporal e provavelmente desempenham um papel importante para esses tipos de câncer (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011; TERAS *et al.*, 2019). Assim como para os cânceres sólidos, alterações no metabolismo dos hormônios esteroides sexuais, homeostase da insulina / glicose, fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 (IGF-1), e ação de algumas adipocinas, como a adiponectina são colocados como fatores presentes no desenvolvimento dessas neoplasias (BENTLEY *et al.*, 2001; BIANCHINI *et al.*, 2002; LICHTMAN, 2010; POYNTER *et al.*, 2016; SHIMON; SHPILBERG, 1995).

É provável que alterações no metabolismo relacionadas ao excesso de gordura corporal estejam envolvidas, incluindo alterações no microambiente da medula óssea (ASKMYR; QUACH; PURTON, 2011). Os adipócitos são um dos tipos de células mais abundantes na medula óssea, seu número aumenta com a idade e essas células demonstram regular a hematopoese (NAVEIRAS *et al.*, 2009; ROSEN *et al.*, 2009). Ao realizar diferentes experimentos na medula óssea de camundongos, Naveiras e colaboradores (2009) demonstraram que a medula rica em adipócitos abriga uma frequência reduzida de progenitores e células-tronco hematopoiéticas relativamente inativa, indicando uma influência predominantemente supressora dos adipócitos na hematopoese no microambiente da medula óssea. Além disso, outros estudos em animais e *in vitro* sugerem que os adipócitos da medula óssea podem desempenhar um papel direto e ativo no desenvolvimento e progressão de leucemias.

Em experimentos *in vitro*, foi observado que adipócitos da medula óssea humana promoveram ativamente o crescimento leucêmico através da transferência

de lipídios e secreção de mediadores neoplásicos. No estudo de Shafat e colaboradores (2017), foi observado que o bloqueio farmacológico da transferência lipídica entre o adipócito da medula óssea e as células leucêmicas através da inibição do *Fatty acid binding protein* - FABP4, a proteína de ligação a ácidos graxos necessária para o transporte dos lipídios, reduziu a sobrevivência do tumor *in vitro* e aumentou a sobrevivência de camundongos leucêmicos *in vivo*. De fato, acredita-se que os adipócitos da medula tenham um papel ativo na fisiopatologia da doença neoplásica hematológica (VELDHUIS-VLUG; ROSEN, 2018). Porém, mais estudos são necessários para ajudar a esclarecer quais mecanismos biológicos estão impulsionando a associação entre obesidade e malignidade hematopoiética.

1.4.2 Adiponectina e Síndrome Mielodisplásica.

Assim como já ressaltado anteriormente, ainda não está claro o papel da adiponectina no surgimento e progressão do câncer, inclusive em malignidades hematológicas (BECKER; DOSSUS; KAAKS, 2009; DALAMAGA; CHRISTODOULATOS, 2015; HURSTING *et al.*, 2008; LICHTMAN, 2010).

Poucos estudos avaliaram associação entre adiponectina e síndrome mielodisplásica. No estudo de Dalamaga e colaboradores (2008), os autores encontraram níveis mais baixos de adiponectina nos pacientes com SMD em comparação aos indivíduos sem a doença, além disso observaram correlação negativa entre a concentração de adiponectina e os níveis de IGF-1 no grupo SMD. Já em um estudo menor de Bouronikou *et al.* (2013), estudando principalmente pacientes com SMD de baixo risco, os autores encontraram adiponectina elevada em pacientes com SMD em comparação com os controles, além disso eles observaram correlação negativa entre os níveis de adiponectina e insulina nos pacientes com SMD.

Outro estudo avaliando os pacientes com diferentes subtipos de SMD e sua classificação de risco segundo o IPSS, os pacientes apresentaram níveis diferentes de adiponectina, com os indivíduos de baixo risco e anemia refratária apresentando adiponectinemia elevada em comparação com os subtipos mais agressivos (DALAMAGA *et al.*, 2007).

Apesar dos mecanismos que associam adiponectina e carcinogênese ainda não terem sido elucidados, alguns estudos relatam ações proliferativas e anti-apoptóticas da adiponectina em linhagens celulares cancerígenas (BARB *et al.*,

2007; LANG; RATKE, 2009). Baixos níveis de adiponectina foram associados à maior síntese de ácidos graxos e de proteínas, possibilitando, assim, a proliferação e crescimento celular, bem como a mutagênese do DNA (WANG *et al.*, 2007). Além disso, a hipoadiponectinemia apoia a proliferação tumoral através do aumento de hormônios anabólicos, como a insulina e IGF-1, que podem agir inibindo a apoptose e aumentando a proliferação celular (SPYROU *et al.*, 2018).

Um papel adicional da adiponectina foi observado na hematopoese, na qual foi demonstrado ação dessa adipocina em suprimir o crescimento da linhagem celular mielóide *in vitro*, enquanto não foi observado efeito na linhagem celular linfóide. Pelo menos um mecanismo de inibição do crescimento pode ter ocorrido por indução da apoptose pela adiponectina (YOKOTA *et al.*, 2000).

É interessante notar que a adiponectina pode inibir a atividade de progenitores mielóides hematopoéticos, porém tem ação também de influenciar positivamente células tronco hematopoéticas (CTH) mais primitivas. Um estudo recente realizado por Masamoto e colaboradores (2017) investigou o papel da adiponectina na regeneração hematopoiética após lesão mielotóxica e observou que o aumento da produção de adiponectina pelos adipócitos da medula óssea após quimioterapia mieloablativa promoveu a recuperação hematopoiética em camundongos. Ressaltando, assim, a importância da adiponectina na ativação eficiente de CTH e subsequente recuperação hematopoiética. Mais estudos são necessários para ajudar a esclarecer os mecanismos que associam adiponectina e malignidades hematopoiéticas, como a SMD.

Justificativa

A obesidade é um fator de risco para malignidades hematológicas, como a SMD. O tecido adiposo é um mediador altamente envolvido na resposta do sistema imunológico inflamatório (POYNTER *et al.*, 2016). Embora várias questões em relação aos mecanismos subjacentes ainda não tenham sido completamente elucidadas, avanços recentes de pesquisa científica contribuíram para uma melhor compreensão da associação entre excesso de gordura corporal, adiponectina e malignidades relacionadas à obesidade (BOUTARI; MANTZOROS, 2018), porém pouco se sabe sobre a relação da obesidade, adiposidade e níveis de adiponectina em pacientes com SMD. E também não se tem conhecimento até o momento sobre a influência de polimorfismos do gene que codifica a adiponectina em pacientes com malignidades hematológicas.

Tendo em vista as evidências crescentes que indicam que o estado nutricional inadequado, principalmente o nível de adiposidade corporal elevado que reflete em produção desequilibrada de adipocinas, impactam de forma negativa no risco e progressão de câncer, além da escassez de estudos que investigam esses aspectos em portadores de SMD, em especial os relacionados à gênese desse problema, como os fatores genéticos, esse trabalho foi desenvolvido.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre o nível sérico de adiponectina, polimorfismos do gene *ADIPOQ* e marcadores de adiposidade em portadores de síndrome mielodisplásica acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar características demográficas e clínicas dos pacientes com SMD;
- Avaliar presença de comorbidades em portadores de SMD e controles;
- Identificar o estado nutricional em relação à adiposidade corporal nos pacientes com SMD e nos controles;
- Mensurar e analisar os níveis séricos de adiponectina nos indivíduos estudados;
- Identificar a relação entre adiposidade corporal, os níveis de adiponectina e variáveis clínico-laboratoriais e critérios prognósticos em pacientes com SMD;
- Verificar e avaliar os polimorfismos de nucleotídeo único rs1501299 e rs2241766 do gene *ADIPOQ* em indivíduos saudáveis e portadores de SMD;
- Associar os marcadores de adiposidade, os níveis de adiponectina e as variáveis clínicas e bioquímicas com os polimorfismos dos genes *ADIPOQ* em portadores de SMD.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal com 102 pacientes portadores de SMD confirmados por diagnóstico laboratorial, segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (SWERDLOW *et al.*, 2008) e diagnóstico de exclusão (MAGALHÃES *et al.*, 2018). A seleção dos pacientes foi feita no ambulatório de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC/UFC) através de adesão espontânea, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Cento e dois indivíduos voluntários saudáveis, sem infecção e que apresentaram exames hematológicos dentro dos valores normais foram incluídos no grupo controle para fins comparativos.

3.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Citogenômica do Câncer (NPDM-UFC), no Laboratório de Farmacologia da Inflamação e do Câncer (NPDM-UFC), no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC/UFC) e no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará (Hemoce).

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico confirmado de SMD que continham resultados do hemograma, mielograma e que tinham realizado todo protocolo de exclusão para outras doenças. Para fins comparativos, foram incluídos no grupo controle indivíduos saudáveis, sem infecção e que apresentaram exames hematológicos dentro da normalidade.

Foram excluídos da pesquisa indivíduos menores de 18 anos, que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aqueles que apresentaram alguma deficiência física que impossibilitou a coleta dos dados da pesquisa.

3.4 Aspectos Éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Ceará (Nº do parecer:

3.428.312) (Anexo I). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

A pesquisa atendeu às preconizações da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que trata das diretrizes e normas reguladoras envolvendo seres humanos (BRASIL, 2013). As normas de biossegurança da Lei nº 11.105 de março de 2005, regulamentada pelo decreto nº 5.591 de 22 de novembro foram respeitadas em todas as etapas do estudo, assim como o descarte de material biológico foi realizado conforme a resolução da diretoria colegiada – RDC 306 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, de 7 de dezembro de 2004.

3.5 Coleta de dados

Foram coletadas as seguintes variáveis: características demográficas (sexo, idade), classificação OMS de 2016, de prognóstico (estratificação de risco) da doença, segundo IPSS-R; presença de comorbidades; variáveis antropométricas (peso, altura, dobras cutâneas e circunferências); de avaliação laboratorial (hemograma, níveis séricos de triacilglicerol, de HDL-colesterol, de ferritina e de adiponectina) e análise genética (análise dos polimorfismos do gene *ADIPOQ*).

Os dados clínicos e demográficos foram obtidos através de entrevista, de avaliação clínica e da análise dos prontuários.

3.5.1 Antropometria

3.5.1.1 Peso, altura e IMC

Peso e altura foram realizados por meio de métodos convencionais, com auxílio de estadiômetro e balança antropométrica da marca Balmak®. Para aferição da altura, o participante estava em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas retas e os braços estendidos à lateral do corpo, com a cabeça ereta e os olhos fixos à frente, na linha do horizonte. Para aferição do peso, o paciente se posicionou em pé, no centro da balança com o peso corporal igualmente distribuído entre os pés e com roupas leves (MUSSOI, 2014).

O Índice de Massa Corpórea (IMC) foi determinado a partir da seguinte equação: $IMC = \text{peso(Kg)} / \text{altura(m}^2\text{)}$. A classificação deste índice ocorreu de acordo com WHO (1995) (QUADRO 2).

Quadro 2 - Critérios de classificação do IMC.

IMC (kg/m²)	DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
<16	Magreza grau III
16 a 16,9	Magreza grau II
17 a 18,4	Magreza grau I
18,5 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade grau I
35 a 39,9	Obesidade grau II
≥40	Obesidade grau III

Fonte: WHO (1995).

Os idosos por se tratarem de um grupo de risco para o desenvolvimento de desnutrição e sarcopenia (diminuição de massa, força e desempenho muscular e de incapacidade física), necessitando, assim, de maior reserva corporal para preveni-la, o Ministério da Saúde recomenda o IMC normal entre >22 e <27 kg/m², com valor igual ou acima de 27kg/m² apresentando excesso de peso, ponto de corte estabelecido por Lipschitz (1994).

3.5.1.2 Circunferências e Dobras Cutâneas Corporais

Com o intuito de melhor avaliar a distribuição da gordura corporal, foram aferidas as circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ), bem como as medidas das dobras cutâneas tricótipal (DCT), bicótipal (DCB), subescapular (DCSE) e supra-ílica (DCSI). Todas as medidas foram feitas em duplicada com profissional capacitado e treinado.

A circunferências da cintura (CC) para adultos e idosos foi mensurada segundo recomendações da OMS (2000), utilizando fita métrica inelástica da Sanny®, posicionando-a no maior perímetro abdominal entre o último arco costal e a crista ílica para a aferição. E para a circunferência do quadril (CQ) posicionou-se a fita inelástica na região mais proeminente das nádegas (MUSSOI, 2014).

Com os valores de CC e CQ, foi realizado o cálculo da Relação Cintura/Quadril (RCQ), juntamente com a circunferência da cintura isolada, para estimar a presença de excesso de gordura abdominal, que implica maior risco de doenças crônicas não transmissíveis. Para a CC, foram considerados os pontos de corte da Sociedade Brasileira de Dislipidemia (2013), sendo referido que valores iguais ou superiores a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres indicam acúmulo de gordura abdominal. Já a RCQ foi considerada elevada quando maior que 1,0 para

homens e maior que 0,85 para mulheres, indicando maior risco cardiovascular (BRAY *et al.*, 1998).

Foi também calculada a Relação Cintura e Estatura (RCE), partindo dos valores da CC em centímetros divididos pela altura do indivíduo em centímetros. O ponto de corte para da RCE foi estabelecido por Ashwell e colaboradores (1996), no qual propuserem o percentil 90, que corresponde a 0,50, como limite para o diagnóstico de excesso de gordura abdominal.

A dobra cutânea tricipital (DCT) foi medida na direção vertical, na face posterior do braço direito, no ponto médio entre a borda súpero-lateral do acrômio e o olecrano. A aferição da dobra cutânea bicipital (DCB) foi realizada no ponto médio da face anterior do braço, entre o processo acromial da clavícula e do olécrano da ulna. Em ambas as medidas, a dobra foi realizada segurando com o polegar e o indicador 1 cm acima do ponto médio e colocando as hastes do Adipômetro Científico Classic Sanny® perpendiculares à dobra e fazendo a leitura (MUSSOI, 2014).

A dobra cutânea subescapular (DCSE) foi realizada obliquamente em relação ao eixo longitudinal do corpo, localizada a 2 cm abaixo do ângulo inferior da escápula. A medição da dobra cutânea supra-iliaca (DCSI) foi realizada na metade da distância entre o último arco costal e a crista ilíaca, sobre a linha axilar média. Em ambas as dobras, o avaliador posicionou a dobra com o polegar e o indicador 1 cm acima do ponto médio, colocando as hastes do adipômetro perpendiculares à dobra e realizando a leitura (MUSSOI, 2014).

As dobras cutâneas foram utilizadas em equações de regressão, segundo Durnin e Womersley (1974) para adultos e idosos, separados por sexo, a fim de estimar a densidade corporal (D em g/cm³) e posterior cálculo da Massa Gorda (MG) corporal em quilogramas (SIRI, 1961), conforme equações a baixo:

Durnin e Womersley (1974):

$$\text{Homens: } D = 1,1765 - 0,0744 \text{Log} (DCT + DCB + DCSE + DCSI)$$

$$\text{Mulheres: } D = 1,1567 - 0,0717 \text{Log} (DCT + DCB + DCSE + DCSI)$$

Siri (1961):

$$MG (kg) = P (kg) \times \left(\frac{4,95}{D} - 4,5 \right)$$

MG (kg) = massa gorda em quilogramas em relação ao peso corporal; D = densidade corporal em g/cm³

Com o valor da MG foi calculado o percentual de gordura corporal (%GC), cujo valores de referência encontram-se no Quadro 3 (LOHMAN, 1992).

Quadro 3 - Classificação do percentual de gordura corporal para não atletas, de acordo com o gênero.

	Homens	Mulheres
Magro^a	≤ 4%	≤ 8%
Abaixo da média	5% a 8%	9% a 14%
Média	9% a 16%	15% a 22%
Acima da média	17% a 24%	23% a 29%
Obeso^b	≥ 25%	≥ 30%

^a Risco de doenças e distúrbios associada à desnutrição. ^b Risco de doenças associadas à obesidade. Fonte: Lohman, 1992

3.5.1.3 Índice de Massa Gorda

O Índice de Massa Gorda (IMG) é uma medida específica de gênero de gordura não confundida pelo tecido magro. Diferentemente do índice de massa corporal, o IMG considera a massa gorda, não o peso corporal e, portanto, classifica de forma mais precisa alguns sujeitos com excesso de peso ou obesidade.

O IMG foi determinado utilizando a seguinte equação: $IMG = \frac{MG(Kg)}{altura(m^2)}$, em que MG é a massa gorda. Tal índice foi criado a partir das análises de absorciometria de raios-x de dupla energia (DXA) com base na abordagem proposta por Van Itallie e colaboradores (1990). Essa abordagem foi usada para desenvolver valores de referência com DXA em pesquisas nacionais de exames de saúde e nutrição, na qual os participantes da pesquisa foram classificados em relação à gordura corporal de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde com base no IMC (KELLY *et al.*, 2009) (TABELA 3).

Tabela 3 - Classificação do Índice de Massa Gorda (kg/m²), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Classe IMG/ sexo	Déficit	Normal	Excesso	Obesidade
Masculino	2,3 a < 3	3 a 6	>6 a 9	> 9 a 12
Feminino	4 a <5	5 a 9	>9 a 13	> 13 a 17

Fonte: Adaptado de Kelly *et al.*, 2009

3.5.1.4 Índice de adiposidade visceral (IAV)

O Índice de adiposidade visceral (IAV) é um indicador de grande sensibilidade e especificidade, comparado ao IMC, CC e perfil lipídico, capaz de estimar a disfunção de adiposidade visceral associada ao risco cardiometabólico, além também de considerar que a obesidade visceral está associada a redução de adiponectina circulante (DROLET *et al.*, 2009b), ao aumento da atividade pró-inflamatória, diminuição da sensibilidade à insulina e dislipidemia (AMATO *et al.*, 2010).

O IAV foi determinado pelas seguintes equações:

$$\text{Homens: IAV} = \left(\frac{CC}{39,68 + (1,88 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{TG}{1,03} \right) \times \left(\frac{1,31}{HDL} \right)$$

$$\text{Mulheres: IAV} = \left(\frac{CC}{36,58 + (1,89 \times IMC)} \right) \times \left(\frac{TG}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{HDL} \right)$$

Em que: CC (cm); IMC (kg/m²); TG (mmol/l)*; HDL (mmol/l)**; *multiplicar o valor em mg/dl por 0,0113 para obter em mmol/l; **multiplicar o valor em mg/dl por 0,0259 para obter em mmol/l. Assumindo IAV = 1 em indivíduos não obesos saudáveis com distribuição adiposa normal e níveis normais de TG e HDL (AMATO *et al.*, 2010). No Quadro 4, são descritos pontos de corte para o IAV na detecção de disfunção de adiposidade visceral em adultos e idosos.

Quadro 4 - Pontos de corte para o IAV na detecção de disfunção de adiposidade visceral em adultos e idosos.

Idade (anos)	Ponto de corte
30	2,52
30 a 41	2,23
42 a 51	1,92
52 a 65	1,93
≥ 60	2,00

Fonte: Amato *et al.* (2011).

3.5.2 Coleta de sangue e preparação das amostras

Para extração do DNA e separação do soro para dosagem de adiponectina foram colhidos 5mL de sangue venoso com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetraacético). O sangue coletado foi centrifugado a 3.500 rpm por 15 minutos para obtenção do soro. As amostras foram estocadas em freezer a -80°C no Laboratório de Citogenômica do Câncer/UFC. Os pacientes estavam em jejum de 12 horas.

3.5.2.1 Hemograma e perfil bioquímico

Os dados de hemograma e do perfil lipídico (triacilglicerol - TG) e lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram coletados a partir da análise de prontuários.

Os pontos de corte dos valores de diagnóstico de citopenias a partir do hemograma são: hemoglobina < 13 g/dL (homens) ou < 12 g/dL (mulheres); neutrófilos < 1800/mm³; plaquetas < 150.000/mm³ (GREENBERG *et al.*, 2016).

3.5.2.2 Determinação de adiponectina

Para determinação sérica de adiponectina foi utilizado o kit comercial imunoenzimático ELISA de captura, para seres humanos da marca Invitrogen[®], que mensura adiponectina total. O ensaio seguiu o protocolo do fabricante.

3.5.2.3 Estudo Molecular: análise genética

3.5.2.3.1 Extração de DNA

Após coleta de sangue periférico em tubo de EDTA e separação do plasma, adicionou-se 25ml de solução de lise (cloreto de amônio e bicarbonato de amônio), a solução foi incubada por 15 minutos em banho de gelo para hemólise. Em seguida, centrifugou-se a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C. Após descarte do sobrenadante, repetiu-se o processo de lise até obtenção do “pellet”. Adicionou-se 250 µL de Tampão Fosfato de Sódio (PBS) e 750 µL de trizol e armazenou-se a -80° C no Laboratório de Citogenômica do Câncer/UFC.

A extração de DNA foi realizada a partir da utilização de Trizol Reagente, de acordo com o protocolo do fabricante. Na amostra anteriormente armazenada

com Trizol, foram adicionados 1µL de glicogênio e 200µL de clorofórmio para precipitação de RNA e posterior centrifugação a 14000 rpm por 30 minutos a 4° C. Retirou-se o sobrenadante e foi adicionado 500 µL de BEB (*Back Extraction Buffer - BEB*) ao precipitado e as amostras permaneceram sob agitação constante durante 30 minutos. Em seguida, o material foi submetido à centrifugação a 12000rpm durante 15 minutos a 4°C. Em seguida, o sobrenadante e a interfase foram transferidos para um novo tubo, foram adicionados 400 µL de isopropanol para a precipitação do DNA. A amostra foi homogeneizada por inversão e permaneceu por 12 horas a -20°C. Após esse período, a amostra foi novamente centrifugada a 14000 rpm por 30 minutos a 4°C. Em seguida, o sobrenadante foi descartado e o precipitado foi lavado com etanol 70% e com seguida centrifugação a 14000rpm durante 5 minutos à 4°C. Esse procedimento foi repetido por 4 vezes. Após a última lavagem, o sobrenadante foi descartado e o tubo contendo o DNA permaneceu secando a temperatura ambiente. O DNA foi hidratado com água livre de DNase e permaneceu em banho-maria durante 30 minutos à 60°C. As amostras foram quantificadas e estocadas à -80°C. Foram realizadas leituras espectrofotométricas nos comprimentos de ondas de 220, 260 e 280nm para aferição de pureza, concentração e contaminação das amostras. Foram analisadas amostras com relação $A_{260}/A_{280} > 1,8$.

3.5.2.3.2 PCR quantitativo em tempo real (qPCR)

Foi realizado ensaio de discriminação alélica para genotipagem dos polimorfismos rs1501299 e rs2241766 do gene *ADIPOQ* com o uso de oligonucleotídeos e sondas Taqman® SNP “Genotyping Assays” (Applied Biosystems, California, USA), no equipamento de PCR em tempo real 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, California, USA).

Para realização do ensaio de discriminação alélica dos polimorfismos, as amostras de DNA extraído foram diluídas de forma a cada amostra conter 50 ng, após quantificação estimada através de leitura espectrofotométrica pelo equipamento Nanodrop (Thermo Fisher Scientific Inc., Shanghai, China). As designações dos genes e seus polimorfismos e as sondas utilizadas estão descritas na Tabela 4. Controles negativos foram apropriadamente utilizados. O PCR quantitativo foi realizado seguindo as seguintes condições: 50°C por 2 minutos, 95°C por 10 minutos e 40 ciclos de amplificação (95°C por 15 segundos e 60°C por 1

minuto). Para cada ciclo , o programa 7500 Fast SDS System Software plotou os resultados da discriminação alélica em gráficos que ilustram a emissão de fluorescência em cada amostra submetida à amplificação.

Tabela 4. Genes e polimorfismos, sua nomenclatura, alelo selvagem, Sonda Taqman® e seu alelo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Gene	Polimorfismo	Identificação do polimorfismo	Alelo selvagem	Sonda Taqman®	Relação com Genoma
ADIPOQ	+276G>T	rs 1501299	G	C_7497299_10	Região Intrônica
	+45T>G	rs 2241766	T	C_26426077_10	Variante Sinônima

3.6 Análise estatística

As análises estatísticas deste trabalho foram realizadas no *software* SPSS para Windows na versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os dados foram expressos como frequências simples, percentuais, medidas de tendência central e de dispersão. Testou-se a normalidade dos dados utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade dos dados utilizando o teste de Levene. Para a comparação entre duas médias, quando os dados foram normais e homogêneos, utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes, e quando foram não normais e não homogêneos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney. Para a comparação de mais de duas médias, utilizou-se o teste de ANOVA, quando os dados foram normais e homogêneos, e quando não, o de Kruskal-Wallis, os quais foram seguidos pelo pós-teste de Tukey para a verificação das comparações múltiplas.

A correlação entre as variáveis foi avaliada por meio do teste de correlação de Pearson, quando os dados foram normais, e de Spearman, quando os dados foram não normais. Testou-se a associação entre as variáveis categóricas por meio do teste de qui-quadrado de Pearson ou de Fisher, quando os números totais de frequências observadas foram menores que 40 e as frequências esperadas menores que 5. Os dados foram considerados significativos com valores de p menores ou iguais a 5%.

3.6.1 Variáveis analisadas e análises estatísticas para os SNPs +45T>G e +276G>T

As variáveis analisadas para o estudo dos polimorfismos do gene *ADIPOQ* rs1501299 e rs2241766 foram assim subdivididas:

- ❖ Sexo: masculino e feminino;
- ❖ Idade categorizada: ≤ 65 (menor ou igual a 65 anos) e > 65 (maior que 65 anos);
- ❖ Idade categorizada de acordo com o IPSS-R (GREENBERG *et al.*, 2012): ≤ 60 anos (menor ou igual a 60 anos), > 60 anos e ≤ 70 anos (maior que 60 e menor ou igual a 70 anos), > 70 e ≤ 80 anos (maior que 70 e menor ou igual a 80 anos) e > 80 anos (maior que 80 anos);
- ❖ Classificação OMS 2016 (ARBER *et al.*, 2016): SMD-DU (SMD com displasia em única linhagem), SMD-DM (SMD com displasia em múltiplas linhagens), SMD-SA-DU (SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem), SMD-SA-DM (SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens), SMD-EB I (SMD com excesso de blastos 1), SMD-EB II (SMD com excesso de blastos 2) e outros (SMD secundária – SMD-t e SMD com del(5q) isolada);
- ❖ Índice prognóstico do IPSS-R (2012): risco muito alto, alto, intermediário, baixo e muito baixo;
- ❖ Classificação dos valores de hemoglobina (Hb) (IPSS-R - categorizada): ≥ 10 g/dL (maior ou igual a 10g/dL) e < 10 g/dL (menor que 10 g/dL);
- ❖ Classificação dos valores de neutrófilos (IPSS-R): $\geq 800/\text{mm}^3$ (maior ou igual a 800/mm³) e $< 800/\text{mm}^3$ (menor que 800/mm³);
- ❖ Classificação dos valores de plaquetas (IPSS-R - categorizada): $\geq 100000/\text{mm}^3$ (maior ou igual a 100000/mm³) e $< 100000/\text{mm}^3$ (menor que 100000/mm³);
- ❖ Citopenias no sangue periférico (de acordo com o IPSS-R): 0-1 citopenia e 2-3 citopenias.

- ❖ Dependência transfusional: presente e ausente (a presença de dependência transfusional é definida como transfusão de no mínimo 1 concentrado de hemácias a cada 8 semanas no intervalo de 4 meses (MALCOVATI *et al.*, 2005);
- ❖ Sobrecarga de ferro: níveis de ferritina ≥ 1000 ng/ml;
- ❖ Presença de displasias na medula óssea (MO) (diseritropoese, dismegacariopese, disgranulopese): 0-1 displasia e 2-3 displasias;
- ❖ Contagem de blastos na medula óssea (MO) categorizada: $\leq 5\%$ (menos ou igual a 5%) e $> 5\%$ (mais de 5%);
- ❖ Fibrose na MO: presença (mielofibrose 2 e 3) e ausência (mielofibrose 0 e 1);
- ❖ Celularidade da medula óssea: normocelular, hipocelular e hipercelular (utilizados critérios de celularidade propostos por Thiele e colaboradores (2005)), onde vê-se como normocelular a presença das seguintes porcentagens de tecido hematopoético de acordo com a idade: 60-70% em indivíduos de 20-30 anos, 40-50% em indivíduos de 40-60 anos e 30-40% em indivíduos com 70 anos ou mais. Porcentagens inferiores caracterizam hipocelularidade e superiores, hipercelularidade;
- ❖ Presença de comorbidades: HAS, DM, cardiopatias, dislipidemia, síndrome metabólica, hepatopatias e tumor sólido.
- ❖ Classificação do estado nutricional segundo marcadores de adiposidade:
 - Índice de Massa Corporal (kg/m^2): baixo peso, eutrófico, excesso de peso;
 - Obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$): presença e ausência;
 - Circunferência da cintura (cm): adequado e elevado;
 - Relação cintura (cm) /quadril (cm): adequado e elevado;
 - Razão cintura (cm) /estatura (cm): adequado e elevado;
 - Índice de Massa Gorda (kg/m^2): baixo peso, eutrófico, sobrepeso e obeso; adequado e excesso de peso;
 - Índice de Adiposidade Visceral: adequado e elevado.

Em 2011, foi publicado por Clarke e colegas (2011) um protocolo detalhado para a realização da análise estatística básica em estudos de caso controle de associação genética populacional envolvendo polimorfismos de nucleotídeo único. A partir desse protocolo, definimos os modelos genéticos e testes de associação adequados para o presente estudo, assim como o utilizamos na interpretação dos resultados. A análise de regressão logística foi utilizada para estimar a razão de chances (*odds ratio*) para as variáveis que contribuíram para o risco de SMD e para ajustar as análises de fatores de confusão que contribuíram para a susceptibilidade de SMD. O nível de significância estatística utilizado foi $p < 0,05$ e todas as análises foram efetuadas com recurso ao *software* SPSS para Windows na versão 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

As diferenças entre as distribuições alélicas e genotípicas, os modelos genéticos e a análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) foram analisadas com o teste de qui-quadrado (com um grau de liberdade) ou teste exato de Fisher (CLARKE *et al.*, 2011). O teorema de Hardy-Weinberg consiste na base teórica da genética das populações, avaliando o princípio do equilíbrio gênico no processo evolutivo, consistindo em uma importante análise na verificação da população proposta nos estudos de polimorfismos.

4 RESULTADOS

4.1 Aspectos clínicos

No presente estudo, foram avaliados 102 pacientes diagnosticados com SMD e 102 controles sem a doença, pareados de acordo com sexo e idade. Do grupo SMD, 64,7% corresponderam a indivíduos do sexo feminino e 35,3% ao masculino. A média de idade dos pacientes com SMD estudados foi de 72,07 \pm 11,63 anos com a faixa etária variando de 23 a 91 anos (TABELA 5). Não houve diferença significativa entre a idade dos grupos SMD e controles ($p = 0,056$).

Utilizando a categorização do IPSS-R de Greenberg *et al* (2012), os pacientes foram divididos em quatro faixas etárias, sendo que 16,7% apresentaram idade ≤ 60 anos, 17,6% entre >60 e ≤ 70 anos, 44,1% entre >70 e ≤ 80 anos e 21,6% > 80 . Em outra categorização de idade, 22,5% dos pacientes apresentaram idade menor que 65 anos e 77,5% idade maior ou igual a 65 anos (TABELA 5).

Em relação às variáveis clínicas dos pacientes com SMD, identificou-se que 97 (95,1%) dos pacientes foram classificados como SMD primária e 5 (4,9%) foram classificados como SMD secundária ao tratamento (SMD-t) (TABELA 5). De acordo com a classificação OMS (2016) (ARBER *et al.*, 2016), dentre os pacientes com SMD primária houve predomínio do subtipo SMD-DM ($n= 42$, 41,2%), seguido de SMD-EB I ($n=16$, 15,7%), SMD-SA-DM ($n=12$, 11,8%), SMD-DU ($n=10$, 9,8%), SMD-EB II ($n=8$, 7,8%), SMD-SA-DU ($n=5$, 4,9%) e Síndrome 5q ($n=4$, 3,9%). E de acordo com a estratificação de prognóstico proposta pelo IPSS-R (2012), a maioria dos pacientes, 28,4% ($n= 29$), possuíam baixo risco de progressão da doença (TABELA 5).

Dos 102 pacientes com SMD incluídos neste estudo, 78 apresentaram resultado de biópsia da medula óssea. Desta forma, observou-se que 18,6% apresentaram medula hipocelular, 9,8% normocelular, 48,0% hiperclular; e 16,6% dos pacientes apresentaram fibrose medular.

Quanto à presença de displasias na medula óssea, avaliada através do mielograma, observou-se que houve um predomínio de displasias na linhagem eritróide (diseritropoiese), em 82 (80,4%) casos. Em 70,6% ($n= 72$) mais de uma displasia foi simultaneamente observada. Quanto à porcentagem de blastos na medula óssea, 23,5% dos pacientes apresentaram 5% ou mais de blastos.

Anemia foi a citopenia periférica mais prevalente entre os pacientes, presente em 89,2% ($n= 91$), seguida de plaquetopenia ($n=60$, 58,8%) e neutropenia

(n=52, 53%), com 69,2% (n= 71) possuindo duas ou três citopenias simultâneas. Dependência transfusional e sobrecarga de ferro estavam presentes em 35,6 (n= 36) e 13,7% (n= 14) respectivamente (TABELA 5).

Os pacientes também foram categorizados quanto à concentração de Hb no sangue periférico, segundo IPSS-R, e 63,7% deles apresentaram níveis inferiores a 10g/dL. Em relação às demais citopenias conforme o IPSS-R, o número de neutrófilos em 82,0% dos pacientes foi maior ou igual a 800/mm³ e em 17,6% menor que 800/mm³, e, para as plaquetas, foi observado que 43,1% apresentaram contagens inferiores a 100.000/mm³ (TABELA 5).

Tabela 5 - Características dos pacientes com síndrome mielodisplásica quanto ao gênero, idade e variáveis hematológicas (Hemograma, Mielograma e Biópsia óssea) (n=102), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

Variáveis	Pacientes	n	%
Gênero			
Feminino		66	64,7
Masculino		36	35,3
Idade (anos) (Categorizada)			
< 65		23	22,5
≥ 65		79	77,5
Idade (anos) (Categorizada de acordo com o IPSS-R 2012)			
≤ 60		17	16,7
> 60 - ≤ 70		18	17,6
> 70 - ≤ 80		45	44,1
> 80		22	21,6
Classificação			
SMD-DU		10	9,8
SMD-DM		42	41,2
SMD-SA-DU		5	4,9
SMD-SA-DM		12	11,8
SMD-EB I		16	15,7
SMD-EB II		8	7,8
SMD com del(5q) isolada		4	3,9
SMD-t		5	4,9

Tabela 5 - Características dos pacientes com síndrome mielodisplásica quanto ao gênero, idade e variáveis hematológicas (n=102), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

Variáveis	Pacientes	n	%
Presença de citopenias			
Anemia (Hb < 13g/dL – homens; Hb < 12 g/dL – mulheres)		91	89,2
Neutrófilos (< 1.800/mm ³)		53	52
Plaquetas (< 150.000/mm ³)		60	58,8
Classificação IPSS-R			
Muito baixo ($\leq 1,5$)		7	6,9
Baixo (> 1,5 – 3)		29	28,4
Intermediário (> 3- 4,5)		19	18,6
Alto (> 4,5 – 6)		8	7,8
Muito alto (> 6)		9	8,8
NA		30	29,5
Hemoglobina (g/dL)			
< 10		65	63,7
≥ 10		37	36,3
Contagem global de neutrófilos (/mm³)			
< 800		18	17,6
≥ 800		84	82,4
Contagem global de plaquetas (/mm³)			
< 100		44	43,1
≥ 100		58	56,9
Blastos na medula óssea (%)			
< 5		78	76,5
≥ 5		24	23,5
Presença de displasias na medula óssea			
Diseritropoese		82	80,4
Disgranulopoese		40	39,2
Dismegacariopoese		79	77,5
Total de Displasias			
Uma		30	29,4
Duas		44	43,1
Três		28	27,5
Celularidade da medula óssea			
Hipocelular		19	18,6
Normocelular		10	9,8
Hiper celular		49	48
NA		24	23,6
Fibrose Medular			
Presença (MF 2 e MF 3)		17	16,6
Ausência (MF 0 e MF 1)		61	60,8
NA		24	23,6

Tabela 5 - Características dos pacientes com síndrome mielodisplásica quanto ao gênero, idade e variáveis hematológicas (Hemograma, Mielograma e Biópsia óssea) (n=102) , Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Conclusão.

Variáveis	Pacientes	n	%
Dependência transfusional			
Presença		36	35,6
Ausência		65	64,4
Sobrecarga de ferro			
Ferritina \geq 1000 ng/ml		14	13,7
Ferritina < 1000 ng/ml		33	32,4
NA		55	53,9

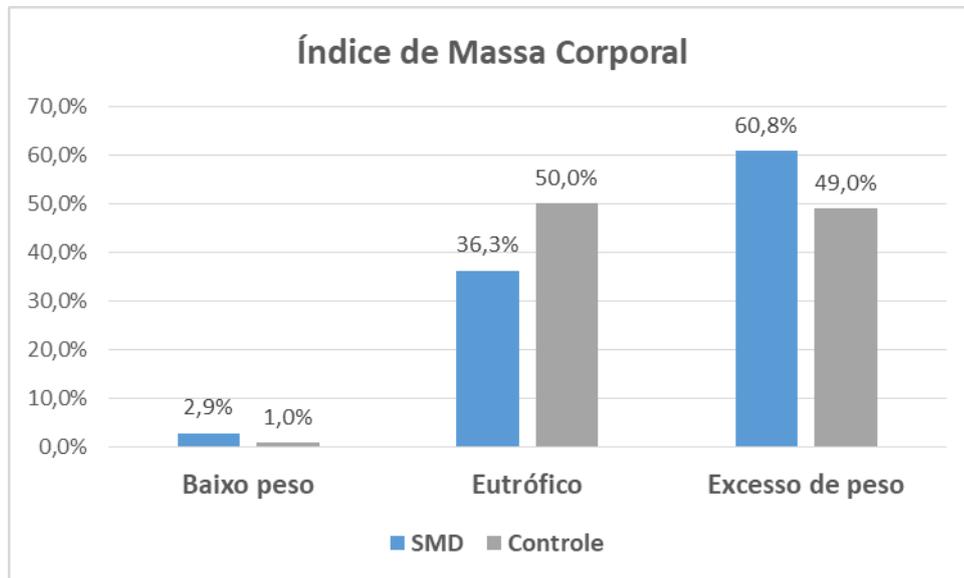
Legenda: NA: não avaliado; OMS: Organização Mundial da Saúde; IPSS-R: *International Prognostic Score System Revised*; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMD-DU: SMD com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-SA-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-SA-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD secundária. MF: mielofibrose.

4.2 Avaliação nutricional segundo os marcadores de adiposidade.

A avaliação nutricional dos pacientes com SMD e controles foi analisada aplicando os seguintes marcadores de adiposidade: índice de massa corporal, circunferência da cintura, relação cintura/quadril, razão cintura/estatura, massa gorda, índice de massa gorda, índice de adiposidade visceral e o percentual de gordura corporal.

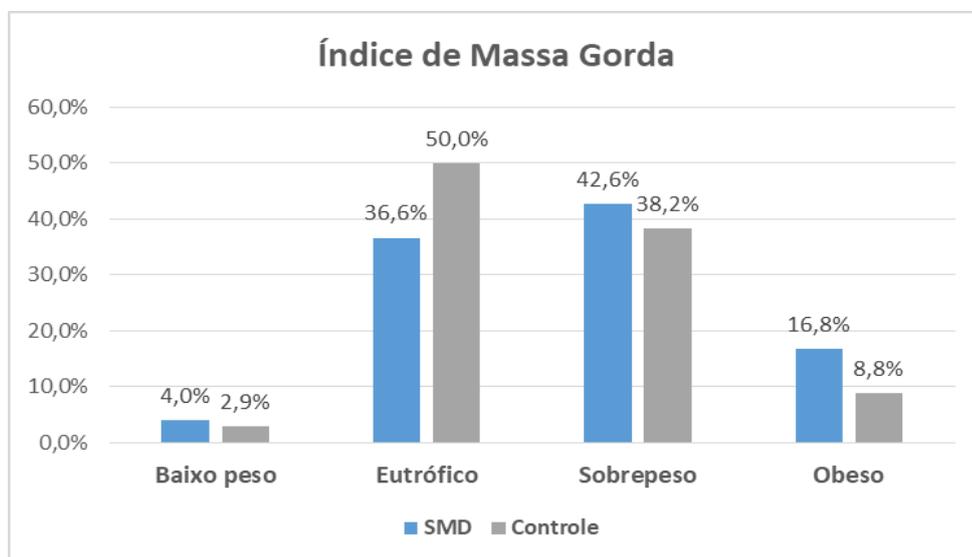
Segundo a classificação do IMC, a maioria dos pacientes do grupo SMD encontraram-se com excesso de peso, 60,8% (n= 62), e 50,0% (n= 51) do grupo controle apresentaram IMC adequado (eutrofia). Não houve diferença significativa na classificação do IMC entre os grupos (p= 0,076) (GRÁFICO 1). Na classificação do estado nutricional de acordo com o Índice de Massa Gorda (IMG), notou-se uma maioria de sobrepeso (42,3%, n=43) no grupo SMD, e de eutrofia (50%, n=51), entre os controles, resultados semelhantes ao do IMC. Além disso, 16,8% (n=17) no grupo SMD encontravam-se obesos e apenas 8,8% (n=9) no grupo controle foram classificadas como obesos. Não houve diferença significativa na classificação do IMG entre os grupos (p= 0,170) (GRÁFICO 2).

Gráfico 1 - Comparação da estratificação do estado nutricional, segundo índice de massa corporal dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019.



Legenda: Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 2 - Comparação da estratificação do estado nutricional, segundo índice de massa gorda dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019.

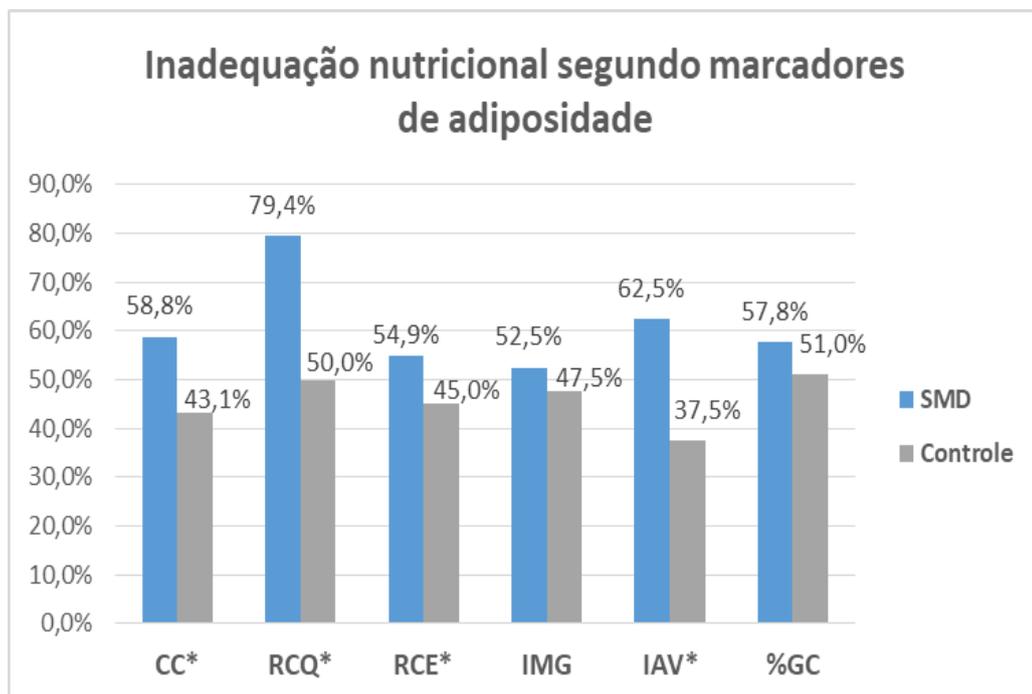


Legenda: Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Percentual de Gordura Corporal (%GC) e Índice de Massa Gorda elevados (inadequados) não foram associados ao grupo SMD ($p=0,399$). Por outro lado, os outros marcadores de adiposidade corporal avaliados, como circunferência da cintura (CC), relação cintura/quadril (RCQ), razão cintura/estatura (RCE) e Índice

de adiposidade visceral (IAV) encontraram-se inadequadamente elevados no grupo SMD do que no grupo controle ($p= 0,035$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,038$, respectivamente) (GRÁFICO 3).

Gráfico 3 - Prevalência de inadequação nutricional de acordo com pontos de corte estabelecidos para marcadores de adiposidade de pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019.



Legenda: CC: Circunferência da Cintura; RCQ: Relação Cintura Quadril; RCE: Razão Cintura Estatura; IMG: Índice de Massa Gorda; IC; IAV: Índice de Adiposidade Visceral; %GC: Percentual de gordura corporal. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Pacientes com SMD apresentaram valor médio significativamente maior da Relação Cintura/Quadril (RCQ) ($p= 0,007$) quando comparados ao grupo controle. Não se verificou diferença significativa entre os valores médios de Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura estatura (RCE), massa gorda, Índice de massa gorda (IMG), Índice de adiposidade corporal (IAV) e percentual de gordura corporal (%GC) ($p > 0,05$) entre os dois grupos (TABELA 6).

Tabela 6 - Valor médio dos parâmetros antropométricos dos pacientes com SMD e controles, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variáveis antropométricas	Grupos		p valor
	SMD	Controle	
	Média (\pm DP) / Mediana	Média (\pm DP) / Mediana	
IMC (kg/m²)	26,79 \pm 3,81	25,85 \pm 3,91	0,088 [£]
Circunferência da cintura (cm)	96,18 \pm 10,70	93,90 \pm 12,62	0,621 [£]
Relação cintura quadril	0,97	0,95	0,007[‡]
Razão cintura estatura	0,61	0,61	0,121 [‡]
Massa gorda corporal (kg)	21,43 \pm 7,15	20,88 \pm 6,83	0,577 [£]
Índice de massa gorda (kg/m²)	8,87	8,07	0,181 [‡]
Índice de adiposidade visceral	1,93	2,84	0,093 [‡]
Gordura corporal Total (%)	32,64 \pm 6,76	31,64 \pm 8,48	0,224 [£]

Legenda: IMC: Índice de Massa Corporal; £ - teste t de Student independente; ‡ - teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

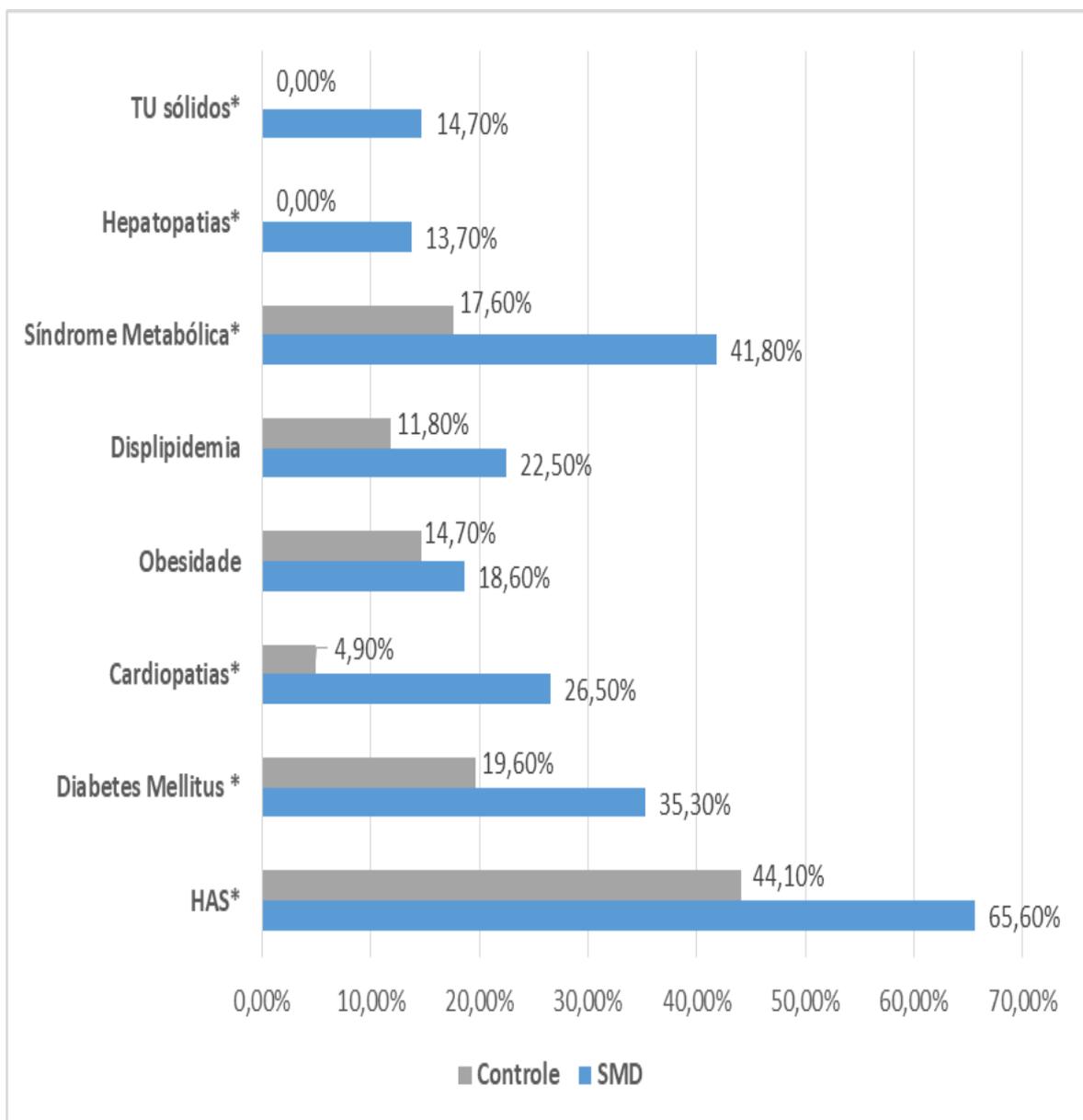
4.3. Análise da presença de comorbidades.

Devido à forte relação entre adiponectina e seus polimorfismos com doenças crônico-metabólicas, foi realizado o estudo da presença de algumas comorbidades nos pacientes com SMD e nos controles. Encontramos presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Síndrome Metabólica (SM), Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), dislipidemia, hepatopartrias, tumores sólidos e cardiopatias entre os pacientes com SMD, e entre os controles foram: HAS, DMT2, SM, dislipidemia, cardiopatia e obesidade (GRÁFICO 4).

Pacientes com SMD apresentaram algumas comorbidades significativamente mais prevalentes do que no grupo controle: HAS ($p < 0,001$); DM ($p = 0,018$); cardiopatias ($p < 0,001$); hepatopartrias ($p < 0,001$); SM ($p < 0,001$);

presença de tumor sólido ($p < 0,001$). Além disso, na avaliação do grupo SMD em relação a dados bioquímicos e clínicos e a presença de comorbidades foi observada uma associação significativa entre cardiopatias e sobrecarga de ferro (ferritina ≥ 1.000 ng/mL) ($p = 0,025$). Adicionalmente, encontramos também associação significativa entre dependência transfusional com a presença de cardiopatias ($p = 0,038$) e SM ($p = 0,049$). Não houve associação significativa entre as demais comorbidades e essas condições clínicas ($p > 0,05$).

Gráfico 4 - Prevalência de comorbidades entre pacientes com SMD e controles, Fortaleza, CE, 2019.

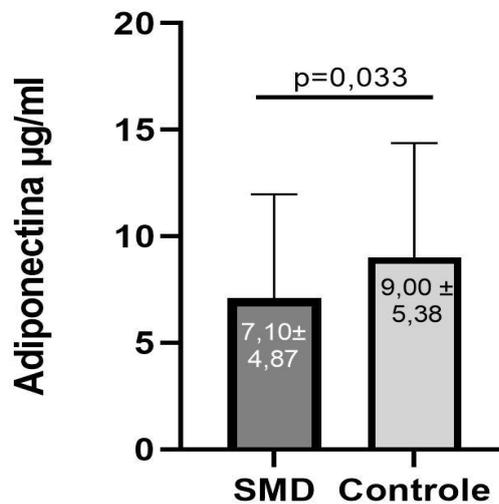


Legenda: TU sólido: tumor sólido; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

4.4 Avaliação dos níveis séricos de Adiponectina.

A partir da análise do nível sérico de adiponectina dos pacientes com SMD e dos controles foi observado menor quantidade circulante de adiponectina nos pacientes com SMD do que nos indivíduos sem a doença ($p=0,033$), com média de $7,10 \pm 4,87 \mu\text{g/ml}$ para os indivíduos com SMD e de $9,00 \pm 5,38 \mu\text{g/ml}$ para os controles (GRÁFICO 5).

Gráfico 5 - Níveis séricos de adiponectina nos indivíduos do estudo avaliados, Fortaleza, CE, 2019.



Legenda: SMD: síndrome mielodisplásica. Teste t de Student. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Pacientes com SMD com excesso de peso apresentaram significativamente menor concentração sérica de adiponectina do que os pacientes com peso adequado (eutróficos) ($p= 0,022$), segundo o IMC (GRÁFICO 6). Assim como, foi observada diferença significativa no índice de massa gorda ($p=0,013$) entre os indivíduos com peso adequado e os obesos, apresentando, os últimos, menor concentração sérica de adiponectina (Eutrófico x Obeso = $0,013$) (GRÁFICO 7). Menor média de adiponectina sérica também foi encontrada entre pacientes com percentual de gordura corporal elevado ($p = 0,019$) (GRÁFICO 8) e maior índice de adiposidade visceral ($p = 0,004$) (GRÁFICO 9) (TABELA 7).

Tabela 7 - Comparação de valores da adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

		<i>Adiponectina (µg/ml)</i>		
		Média (±DP) / Mediana	p	Post Hoc
Sexo				
	Masculino	6,95 ± 5,69	0,841 [£]	
	Feminino	7,16 ± 4,40		
Idade				
	< 65 anos	6,31 ± 4,94	0,397 [£]	
	≥ 65 anos	7,33 ± 4,87		
IMC				
	Baixo peso	7,97 ± 5,43	0,022[£]	Eutrófico x Excesso de peso = 0,017*
	Eutrófico	8,83 ± 4,80		
	Excesso de peso	5,98 ± 4,67		
Obesidade				
	IMC ≥ 30kg/m ²	4,32 ± 3,42	0,016[£]	
	IMC < 30kg/m ²	7,61 ± 4,95		
IMG				
	Baixo Peso	9,42 ± 3,16	0,013[£]	Eutrófico x Obeso = 0,013*
	Eutrófico	8,84 ± 5,41		
	Sobrepeso	6,49 ± 4,50		
	Obeso	4,45 ± 3,33		
Circunferência da cintura				
	Elevado	6,99	0,326 [‡]	
	Adequado	6,42		
%Gordura corporal				
	Elevado	6,10 ± 3,89	0,019[£]	
	Adequado	8,48 ± 5,77		
IAV				
	Elevado	5,61 ± 4,60	0,004[£]	
	Adequado	8,61 ± 4,84		
RCE				
	Elevado	6,98	0,231 [‡]	
	Adequado	8,52		
RCQ				
	Elevado	6,98	0,536 [‡]	
	Adequado	7,45		
HAS				
	Presença	5,84	0,051 [‡]	
	Ausência	8,61		
Diabetes Mellitus				
	Presença	3,47	0,004[‡]	
	Ausência	7,96		

Tabela 7 - Comparação de valores da adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

<i>Adiponectina (µg/ml)</i>			
	Média (±DP) / Mediana	p	Post Hoc
Cardiopatia			
Presença	6,38	0,637 [‡]	
Ausência	7,23		
Hepatopatias			
Presença	6,36	0,584 [‡]	
Ausência	7,29		
Dislipidemia			
Presença	6,42	0,620 [‡]	
Ausência	6,98		
Tumor Sólido			
Presença	7,45	0,271 [‡]	
Ausência	6,87		
Síndrome Metabólica			
Presença	4,85	0,016[‡]	
Ausência	8,14		
Classificação			
SMD-DU	8,67	0,429 [¥]	
SMD-DM	7,56		
SMD-SA-DU	1,94		
SMD-SA-DM	6,98		
SMD-EB I	5,00		
SMD-EB II	1,28		
SMD com del(5q)	6,98		
SMD-t	7,45		
Classificação IPSS-R			
Muito baixo / Baixo	6,97 ± 4,58	0,788 [€]	
Intermediário	6,07 ± 4,23		
Alto / Muito alto	6,01 ± 4,58		
Hemoglobina (g/dL)			
< 10	6,77 ± 4,41	0,421 [€]	
≥ 10	7,61 ± 5,61		
Neutrófilos (/mm³)			
< 800	7,21	0,669 [‡]	
≥ 800	6,98		
Plaquetas (/mm³)			
< 100	6,14	0,238 [‡]	
≥ 100	7,98		

Tabela 7 - Comparação de valores da adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Conclusão.

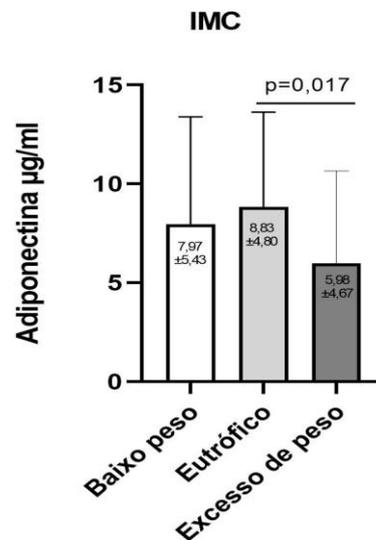
<i>Adiponectina (µg/ml)</i>			
	Média (±DP) / Mediana	p	Post Hoc
Celularidade da MO			
Hipocelular	6,07 ± 3,23	0,533 [€]	
Normocelular	6,58 ± 5,52		
Hiper celular	7,49 ± 4,88		
Presença de displasia			
Diseritropoese	7,37	0,164 [‡]	
Disgranulopoese	6,64	0,578 [‡]	
Dismegacariopoese	6,41	0,296 [‡]	
Total de displasias			
0-1	7,96	0,779 [‡]	
2-3	6,64		
Blastos na MO			
< 5%	7,50	0,041[‡]	
≥ 5%	4,34		
Sobrecarga de ferro			
Ferritina ≥ 1000 ng/mL	7,67 ± 4,15	0,791 [€]	
Ferritina < 1000 ng/mL	7,22 ± 5,24		

Legenda: MO : medula óssea; OMS: Organização Mundial da Saúde; IPSS-R: *International Prognostic Score System Revised*; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMD-DU: SMD com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-SA-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-SA-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD secundária; IMC: Índice de Massa Corporal. [€]Teste t de Student; [‡]Teste de Mann-Whitney; [€] Teste ANOVA; [‡] Teste de Post Hoc de Tukey; ^{*} Teste de Kruskal-Wallis seguido de Dunn's. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 0,05.

Ao avaliar a presença de comorbidades e o nível sérico de adiponectina nos pacientes com SMD foi observada menor concentração dessa adipocina nos pacientes com diabetes mellitus ($p = 0,004$) (GRÁFICO 10) e com síndrome metabólica ($p = 0,016$) (GRÁFICO 11). Com relação aos parâmetros clínicos, hematológicos e de prognóstico, os pacientes com SMD com excesso de blastos na medula óssea ($\geq 5\%$) apresentaram mediana significativamente menor de concentração de adiponectina ($p = 0,041$) (GRÁFICO 12). Não foi observada comparações significantes com as demais variáveis (TABELA 7). Ao avaliar níveis de adiponectina nos controles e nos pacientes com SMD com excesso de blastos

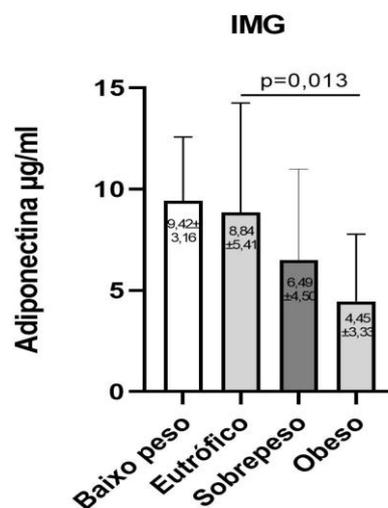
também encontramos concentração significativamente reduzida nos pacientes com percentual de blastos $\geq 5\%$ ($p = 0,010$) (GRÁFICO 13).

Gráfico 6 - Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de massa corporal nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



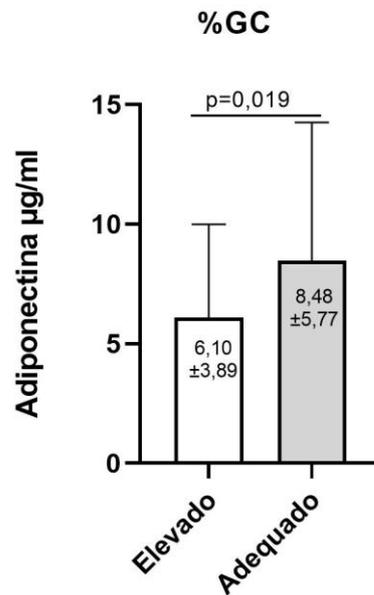
Legenda: IMC: índice de massa corporal. Teste ANOVA e teste de Post Hoc de Tukey. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 7 - Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de massa gorda nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



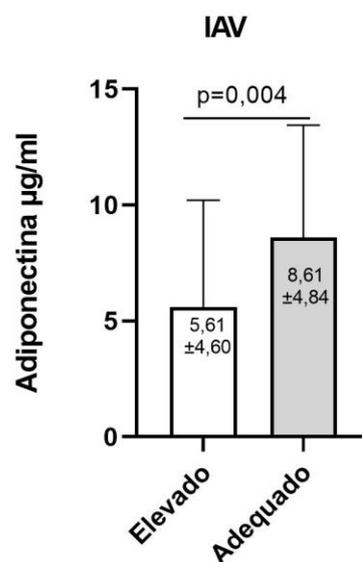
Legenda: IMG: índice de massa gorda. Teste ANOVA e teste de Post Hoc de Tukey. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 8 - Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do percentual de gordura corporal nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



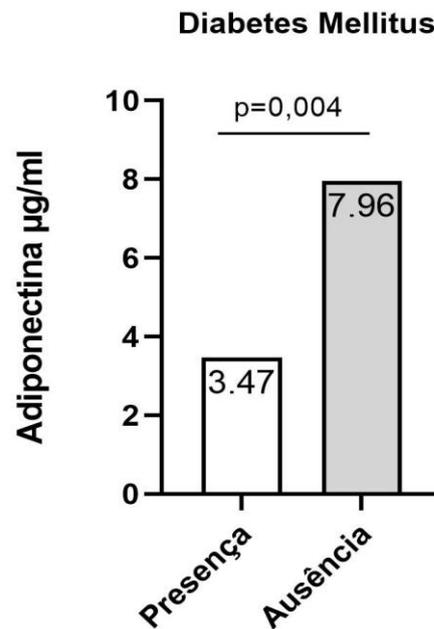
Legenda: %GC: percentual de gordura corporal. Teste t de Student. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 9 - Níveis séricos de adiponectina, segundo classificação do índice de adiposidade visceral nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



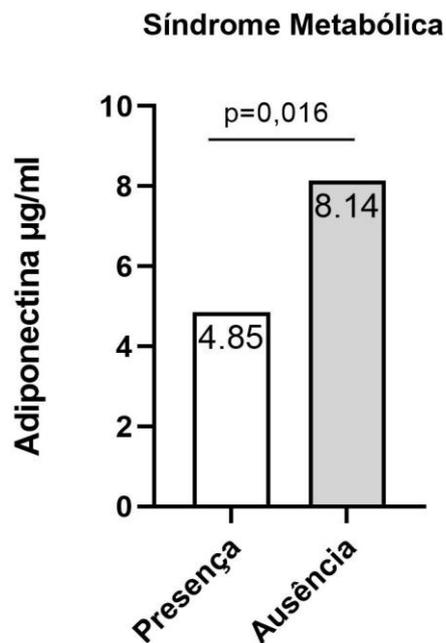
Legenda: IAV: índice de adiposidade corporal. Teste t de Student. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 10 - Níveis séricos de adiponectina, segundo presença de Diabetes Mellitus tipo 2 nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



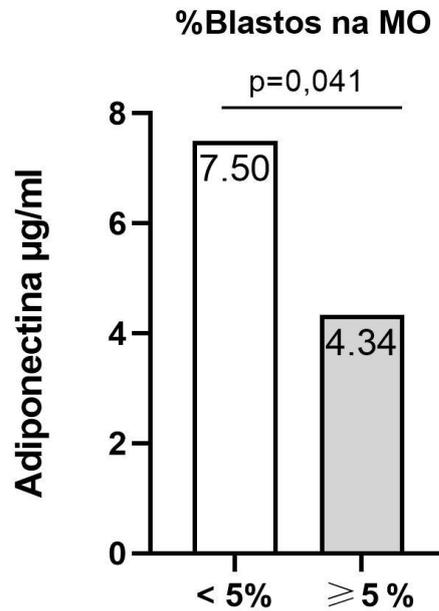
Legenda: Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 11 - Níveis séricos de adiponectina, segundo presença de Síndrome Metabólica nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



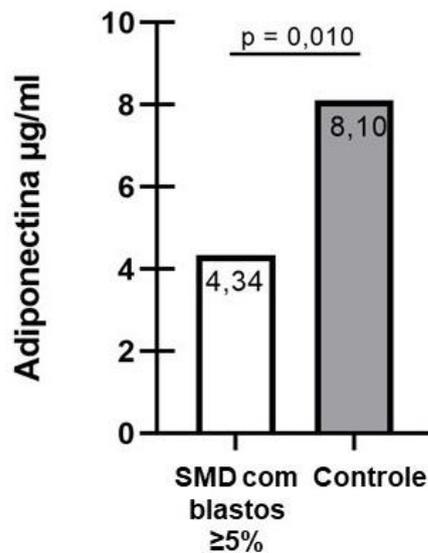
Legenda: Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%.

Gráfico 12 - Níveis séricos de adiponectina, segundo percentual de blastos na medula óssea nos pacientes com SMD, Fortaleza, CE, 2019.



Legenda: Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%

Gráfico 13 - Níveis séricos de adiponectina no grupo controle e nos pacientes com excesso de percentual de blastos na medula óssea, Fortaleza, CE, 2019.



Legenda: Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 5%

Houve correlação significativamente negativa entre os níveis séricos de adiponectina dos pacientes com SMD e os valores de IMC ($r = -0,287$, $p = 0,005$), de circunferência da cintura ($r = -0,226$, $p = 0,028$), da RCE ($r = -0,225$, $p = 0,029$), de massa gorda ($r = -0,283$, $p = 0,006$), do índice de massa gorda ($r = -0,266$, $p = 0,010$) e do índice de adiposidade visceral ($r = -0,381$, $p < 0,001$). Não foi observado correlação significante entre os níveis de adiponectina e as variáveis: idade ($r = 0,174$, $p = 0,094$), hemoglobina ($r = -0,020$, $p = 0,846$), neutrófilos ($r = -0,055$, $p = 0,600$), plaquetas ($r = 0,078$, $p = 0,455$), percentual de blastos ($r = -0,177$, $p = 0,088$), ferritina ($r = -0,024$, $p = 0,878$) e percentual gordura corporal ($r = -0,146$, $p = 0,160$) (TABELA 8).

Tabela 8 - Correlação entre níveis de adiponectina e variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas nos pacientes com SMD, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variáveis	Adiponectina ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>Pacientes com SMD</i>	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Idade (anos)	0,174 [‡]	0,094
Hemoglobina (g/dL)	-0,020 [£]	0,846
Neutrófilos (/mm³)	-0,055 [‡]	0,600
Plaquetas (/mm³)	0,078 [‡]	0,455
Blastos na MO (%)	-0,177 [‡]	0,088
Ferritina (ng/ml)	-0,024 [‡]	0,878
IMC (kg/m²)	-0,287 [‡]	0,005
Circunferência da cintura (cm)	-0,226 [£]	0,028
Relação cintura/quadril	-0,122 [£]	0,240
Razão cintura/estatura	-0,225 [£]	0,029
Massa gorda (kg)	-0,283 [£]	0,006
IMG (kg/m²)	-0,266 [£]	0,010
Índice de adiposidade visceral	-0,381 [‡]	< 0,001
Gordura corporal (%)	-0,146 [‡]	0,160

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; IMG: Índice de massa gorda. [£]Teste de correlação de Pearson; [‡]Teste de correlação de Spearman. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 0,05.

4.5 Análise do polimorfismo rs1501299 do gene *ADIPOQ*

Dos 102 pacientes com SMD, 92 obtiveram genotipagem bem-sucedida para o polimorfismo rs1501299. As frequências alélicas para esse polimorfismo apresentadas no grupo com SMD foram de 114 (61,9%) para o alelo selvagem G e 70 (38,0%) para o alelo mutante T. Para o grupo controle, a frequência alélica foi de 118 (60,8%) para o alelo G e 76 (39,2%) para o alelo T. Não houve associação significativa entre as frequências alélicas selvagem (G) e mutante (T) para o polimorfismo rs1501299 na análise caso-controle ($p=0,821$) (TABELA 9).

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs1501299 encontraram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg, tanto para o grupo SMD ($p=0,124$) quanto para o grupo controle ($p=0,961$). Na análise das frequências genóticas para o polimorfismo rs1501299, pôde-se observar que o genótipo homocigoto selvagem (GG), o heterocigoto (GT) e homocigoto mutante (TT) apresentaram, respectivamente, as frequências de 39 (42,4%), 36 (39,1%) e 17 (18,5%) para o grupo SMD e 36 (37,1%), 46 (47,4%) e 15 (15,5%) para o grupo controle (TABELA 9). Através do teste de qui-quadrado, não foi obtida associação significativa entre o grupo controle e o grupo SMD para essa variante ($p=0,51$) (TABELA 9).

Tabela 9 - Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* (n=92), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Gene/SNP	Grupo	Frequência Alélica/n(%)		p* valor	Frequência Gênica / n(%)			p* valor	H-W teste	
		G	T		GG	GT	TT		X ²	p
<i>ADIPOQ</i> rs1501299	SMD	114 (61,9)	70 (38,0)	0,82	39 (42,4)	36 (39,1)	17 (18,5)	0,51	2,362	0,124
	Controle	118 (60,8)	76 (39,2)		36 (37,1)	46 (47,4)	15 (15,5)		0,002	0,961

Legenda: G: alelo selvagem, T: alelo mutante, GG: homocigoto selvagem, GT: heterocigoto e TT: homocigoto mutante. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou Fisher. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$ ou $p \leq 0,001$.

Na análise univariada, através de testes de Qui-quadrado, foi obtida associação significativa nos pacientes com SMD entre genótipos e sobrecarga de ferro (ferritina ≥ 1000 ng/ml) no modelo de distribuição genotípica (GG x GT x TT) ($p=0,033$) e no modelo genético recessivo (TT x GT+GG) ($p=0,038$). Adicionalmente, foi

observado resultado significativo no modelo genético recessivo entre a variável antropométrica Índice de Massa Gorda e os genótipos ($p=0,011$). As demais variáveis e modelos não mostraram qualquer associação como é possível observar nas tabelas abaixo (TABELA 10, 11 e 12).

Tabela 10 - Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD ($n=92$), modelo distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

Variáveis	Frequência Gênica / n(%)			p* valor
	GG	GT	TT	
Gênero				
Masculino	14 (40,0)	13 (37,1)	8 (22,9)	0,698
Feminino	25 (43,9)	23 (40,4)	9 (15,8)	
Idade (anos)				
< 65	8 (42,1)	7 (36,8)	4 (21,1)	0,943
≥ 65	31 (42,5)	29 (39,7)	13 (17,8)	
Classificação				
SMD-DU	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	0,297
SMD-DM	17 (41,5)	16 (39,1)	8 (19,5)	
SMD-SA-DU	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	
SMD-SA-DM	3 (33,3)	1 (11,1)	5 (55,6)	
SMD-EB I	5 (35,7)	6 (42,9)	3 (21,4)	
SMD-EB II	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0,0)	
SMD com del(5q)	1 (33,3)	2 (66,7)	0 (0,0)	
SMD-t	2 (40,0)	3 (60,0)	0 (0,0)	
Classificação IPSS-R				
Muito baixo / Baixo	13 (41,9)	13 (41,9)	5 (16,1)	0,978
Intermediário	6 (35,3)	5 (29,4)	6 (35,3)	
Alto / Muito alto	7 (46,7)	7 (46,7)	1 (6,7)	
Hemoglobina (g/dL)				
< 10	26 (45,6)	20 (35,1)	11 (19,3)	0,592
≥ 10	13 (37,1)	16 (45,7)	6 (17,1)	
Neutrófilos (/mm³)				
< 800	6 (40,0)	5 (33,3)	4 (26,7)	0,661
≥ 800	33 (42,9)	31 (40,3)	13 (16,9)	
Plaquetas (/mm³)				
< 100	26 (45,6)	20 (35,1)	11 (19,3)	0,310
≥ 100	13 (37,1)	16 (45,7)	6 (17,1)	
Número de citopenias				
0-1	11 (39,3)	10 (35,7)	7 (25,0)	0,566
2-3	28 (43,7)	26 (40,6)	10 (15,6)	
Blastos na MO (%)				
< 5	29 (40,8)	28 (39,4)	14 (19,7)	0,802
≥ 5	10 (47,6)	8 (38,1)	3 (14,3)	

Tabela 10 – Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Conclusão.

Variáveis	Frequência Gênica / n(%)			p* valor
	GG	GT	TT	
Total de displasias				
1 - 0	10 (37,1)	14 (51,8)	3 (11,1)	0,227
2 -3	29 (44,6)	22 (33,8)	14 (21,5)	
Celularidade da MO				
Hipocelular	9 (50,0)	6 (33,3)	3 (16,7)	0,727
Normocelular	2 (22,2)	5 (55,6)	2 (22,2)	
Hipercelular	19 (44,2)	16 (37,2)	8 (18,6)	
Fibrose Medular				
Presença	6 (37,5)	7 (43,7)	3 (18,7)	0,868
Ausência	24 (44,4)	20 (37,0)	10 (18,5)	
Dependência transfusional				
Presença	13 (41,9)	10 (32,3)	8 (25,8)	0,294
Ausência	26 (43,3)	26 (43,3)	8 (13,3)	
Sobrecarga de ferro				
Ferritina ≥ 1000 ng/ml	3 (25,0)	3 (25,0)	6 (50,0)	0,033
Ferritina < 1000 ng/ml	11 (35,5)	16 (51,6)	4 (12,9)	
Presença de comorbidades				
HAS	28 (44,4)	26 (41,3)	9 (14,3)	0,311
Diabetes Mellitus 2	15 (38,5)	12 (33,3)	3 (17,6)	0,309
Síndrome Metabólica	13 (37,1)	14 (40,0)	8 (22,9)	0,871
Dislipidemia	6 (15,4)	11 (30,6)	4 (23,5)	0,298
Cardiopatias	9 (47,4)	6 (31,6)	4 (21,0)	0,726
Hepatopatias	5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)	0,850
Tumor sólido	6 (40,0)	6 (40,0)	3 (20,0)	0,975
Marcadores de adiposidade (inadequação - elevados)				
Obesidade				
IMC ≥ 30kg/m ²	6 (42,9)	4 (28,6)	4 (28,6)	0,501
IMC < 30kg/m ²	33 (42,3)	32 (41,1)	13 (16,7)	
Circunferência da cintura (cm)	22 (40,7)	22 (40,7)	10(18,5)	0,918
Relação cintura/quadril	29 (40,6)	31 (43,7)	11 (15,5)	0,191
Razão cintura/estatura	35 (41,7)	34 (40,5)	15 (17,9)	0,816
Gordura corporal (%)	20 (40,0)	18 (36,0)	12 (24,0)	0,347
Índice de massa gorda (kg/m²)	22 (39,3)	22 (39,3)	12 (21,4)	0,669
Índice de adiposidade visceral	16 (41,0)	14 (35,9)	9 (23,1)	0,697

Legenda: MO : medula óssea; OMS: Organização Mundial da Saúde; IPSS-R: *International Prognostic Score System Revised*; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMD-DU: SMD com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-SA-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-SA-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD secundária; IMC: Índice de Massa Corporal. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou Fisher. Valor estatisticamente significante para $p \leq 0,05$.

Tabela 11 - Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo dominante, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

Variáveis	Frequência Gênica / n(%)		p* valor
	GG	GT+TT	
Gênero			
Masculino	14 (40,0)	21 (60,0)	0,598
Feminino	26(45,6)	31 (54,4)	
Idade (anos)			
< 65	8 (42,1)	11 (57,9)	0,892
≥ 65	32 (43,8)	41 (56,2)	
Classificação			
SMD-DU	3 (37,5)	5 (62,5)	0,995
SMD-DM	18 (43,9)	23 (56,1)	
SMD-SA-DU	3 (60,0)	2 (40,0)	
SMD-SA-DM	3 (33,3)	6 (66,7)	
SMD-EB I	5 (35,7)	9 (64,3)	
SMD-EB II	5 (71,4)	2 (28,6)	
SMD com del(5q)	1 (33,3)	2 (66,7)	
SMD-t	2 (40,0)	3 (60,0)	
Classificação IPSS-R			
Muito baixo / Baixo	13 (41,9)	18 (58,1)	0,942
Intermediário	7 (41,2)	10 (58,9)	
Alto / Muito alto	7 (46,7)	8 (53,3)	
Hemoglobina (g/dL)			
< 10	27 (47,4)	30 (52,6)	0,337
≥ 10	13 (37,2)	22 (62,9)	
Neutrófilos (/mm³)			
< 800	6 (40,0)	9 (60,0)	0,766
≥ 800	34 (44,2)	43 (55,9)	
Plaquetas (/mm³)			
< 100	20 (47,2)	22 (52,4)	0,463
≥ 100	20 (40,0)	30 (60,0)	
Número de citopenias			
0-1	12 (42,9)	16 (57,1)	0,937
2-3	28 (43,8)	36 (56,3)	
Blastos na MO (%)			
< 5	30 (42,3)	41 (57,8)	0,663
≥ 5	10 (47,6)	11 (52,4)	
Total de displasias			
1 - 0	10 (37,1)	17 (62,9)	0,422
2 -3	30 (46,2)	35 (53,9)	
Celularidade da MO			
Hipocelular	9 (50,0)	9 (50,0)	0,350
Normocelular	2 (22,2)	7 (77,8)	
Hiper celular	20 (46,5)	23 (53,5)	

Tabela 11 - Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo dominante, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Conclusão.

Variáveis	Frequência Gênica / n(%)		p* valor
	GG	GT+TT	
Fibrose Medular			
Presença	7 (43,8)	9 (56,3)	0,961
Ausência	24 (44,4)	30 (55,6)	
Dependência transfusional			
Presença	14 (45,2)	17 (54,8)	0,868
Ausência	26 (43,3)	34 (56,7)	
Sobrecarga de ferro			
Ferritina ≥ 1000 ng/ml	4 (33,3)	8 (66,7)	0,849
Ferritina < 1000 ng/ml	11 (35,5)	20 (64,5)	
Comorbidades			
HAS	29 (46,0)	34 (53,9)	0,466
Diabetes Mellitus 2	15 (50,0)	15 (50,0)	0,380
Síndrome Metabólica	14 (40,0)	21 (60,0)	0,940
Dislipidemia	7 (33,3)	14 (66,7)	0,286
Cardiopatia	9 (47,4)	10 (52,6)	0,655
Hepatopatias	2 (22,2)	7 (77,8)	0,188
Tumor sólido	6 (40,0)	9 (60,0)	0,766
Marcadores de adiposidade (inadequação - elevados)			
Obesidade			
IMC ≥ 30kg/m ²	6 (42,9)	8 (57,1)	0,959
IMC < 30kg/m ²	34 (43,6)	44 (56,4)	
Circunferência da cintura (cm)	23 (42,6)	31 (57,4)	0,838
Relação cintura/quadril	30 (42,3)	41 (57,8)	0,663
Razão cintura/estatura	36 (42,8)	48 (57,1)	0,697
Gordura corporal (%)	20 (40,0)	30 (60,0)	0,543
Índice de massa gorda (kg/m²)	22 (39,3)	34 (60,7)	0,384
Índice de adiposidade visceral	17 (43,6)	22 (56,4)	0,588

Legenda: MO : medula óssea; OMS: Organização Mundial da Saúde; IPSS-R: *International Prognostic Score System Revised*; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMD-DU: SMD com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-SA-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-SA-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD secundária; IMC: Índice de Massa Corporal. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou Fisher. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$.

Tabela 12 - Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Continua.

Variáveis	Frequência Gênica / n(%)		p* valor
	TT	GT+GG	
Gênero			
Masculino	8 (22,9)	27 (77,1)	0,278
Feminino	8 (14,0)	49 (85,9)	
Idade (anos)			
< 65	4 (21,1)	15 (78,9)	0,636
≥ 65	12 (16,4)	61 (83,6)	
Classificação			
SMD-DU	1 (12,5)	7 (87,5)	0,058
SMD-DM	7 (17,1)	34 (82,9)	
SMD-SA-DU	0 (0,0)	5 (100,0)	
SMD-SA-DM	5 (55,6)	4 (44,4)	
SMD-EB I	3 (21,4)	11 (78,6)	
SMD-EB II	0 (0,0)	7 (100,0)	
SMD com del(5q)	0 (0,0)	3 (100,0)	
SMD-t	0 (0,0)	5 (100,0)	
Classificação IPSS-R			
Muito baixo / Baixo	5 (16,1)	26 (83,9)	0,230
Intermediário	5 (29,4)	12 (70,6)	
Alto / Muito alto	1 (6,7)	14 (93,3)	
Hemoglobina (g/dL)			
< 10	10 (17,5)	47 (82,5)	0,961
≥ 10	6 (17,1)	29 (82,9)	
Neutrófilos (/mm³)			
< 800	4 (26,7)	11 (73,3)	0,300
≥ 800	12 (15,6)	65 (84,4)	
Plaquetas (/mm³)			
< 100	5 (11,9)	37 (88,1)	0,203
≥ 100	11 (22,0)	39 (78,0)	
Número de citopenias			
0-1	6 (21,4)	22 (78,6)	0,499
2-3	10 (15,6)	54 (84,4)	
Blastos na MO (%)			
< 5	13 (18,3)	58 (81,7)	0,669
≥ 5	3 (14,3)	18 (85,7)	
Total de displasias			
1 - 0	3 (11,1)	24 (88,9)	0,306
2 -3	13 (20,0)	52 (80,0)	
Celularidade da MO			
Hipocelular	3 (16,7)	15 (83,3)	0,910
Normocelular	2 (22,2)	7 (77,9)	
Hiper celular	7 (16,3)	36 (83,7)	

Tabela 12 - Associação da frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* entre os aspectos clínicos, bioquímicos e antropométricos nos pacientes com SMD (n =92), modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019. Conclusão.

<i>Variáveis</i>	<i>Frequência Gênica / n(%)</i>		<i>p*</i> <i>valor</i>
	TT	GT+GG	
Fibrose Medular			
Presença	2 (12,5)	14 (87,5)	0,575
Ausência	10 (18,5)	44 (81,5)	
Dependência transfusional			
Presença	7 (22,6)	24 (77,4)	0,260
Ausência	8 (13,3)	52 (86,7)	
Sobrecarga de ferro			
Ferritina ≥ 1000 ng/ml	5 (41,7)	7 (58,3)	0,038
Ferritina < 1000 ng/ml	4 (12,9)	27 (87,1)	
Comorbidades			
HAS	8 (12,7)	55 (87,3)	0,080
Diabetes mellitus 2	3 (10,0)	27 (90,0)	0,193
Síndrome metabólica	7 (20,0)	28 (80,0)	0,851
Dislipidemia	3 (14,3)	18 (85,7)	0,669
Cardiopatia	4 (21,1)	15 (78,9)	0,655
Hepatopatias	2 (22,2)	7 (77,8)	0,700
Tumor sólido	3 (20,0)	12 (80,0)	0,771
Marcadores de adiposidade (inadequação - elevados)			
Obesidade			
IMC ≥ 30kg/m ²	4 (28,6)	10 (71,4)	0,231
IMC < 30kg/m ²	12 (15,4)	66 (84,6)	
Circunferência da cintura (cm)	9 (16,7)	45 (83,3)	0,827
Relação cintura/quadril	10 (14,1)	61 (85,9)	0,124
Razão cintura/estatura	14 (16,7)	70 (83,3)	0,552
Gordura corporal (%)	12 (24,0)	38 (76,0)	0,076
Índice de massa gorda (kg/m²)	12 (28,6)	30 (71,4)	0,011
Índice de adiposidade visceral	8 (20,5)	31 (79,5)	0,750

Legenda: MO : medula óssea; OMS: Organização Mundial da Saúde; IPSS-R: *International Prognostic Score System Revised*; SMD: Síndrome Mielodisplásica; SMD-DU: SMD com displasia em única linhagem; SMD-DM: SMD com displasia em múltiplas linhagens; SMD-SA-DU: SMD com sideroblastos em anel com displasia em única linhagem; SMD-SA-DM: SMD com sideroblastos em anel com displasia em múltiplas linhagens; SMD-EB I: SMD com excesso de blastos 1; SMD-EB II: SMD com excesso de blastos 2; SMD-t: SMD secundária; IMC: Índice de Massa Corporal. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou Fisher. Valor estatisticamente significante para $p \leq 0,05$

Na análise da comparação entre as médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas e a frequência genotípica do polimorfismo rs1501299 do gene *ADIPOQ*, no grupo SMD, foi encontrada associação significativa entre os genótipos e o número de plaquetas (/mm³) nos modelos de distribuição genotípica

(GG x GT x TT) ($p=0,005$) e de dominância (GG x GT+TT) ($p=0,005$). E no modelo recessivo, foi observada relação significativa entre as frequências gênicas e o nível de ferritina (ng/dL) ($p=0,024$). As demais variáveis e modelos não mostraram qualquer associação como é possível observar nas tabelas abaixo (TABELA 13, 14 e 15).

Tabela 13 - Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* nos pacientes com SMD ($n=92$), modelo distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variáveis	Frequência Gênica / Média ($\pm DP$)			p valor	Post-test*
	GG	GT	TT		
Idade (anos)	72,56 \pm 10,93	72,08 \pm 11,39	74,06 \pm 12,95	0,842 [‡]	
Adiponectina (μ g/ml)	6,67 \pm 4,58	7,44 \pm 5,45	7,65 \pm 3,84	0,734 [‡]	
Hemoglobina (g/dL)	9,36 \pm 2,65	9,71 \pm 2,00	9,46 \pm 2,85	0,822 [‡]	
Neutrófilos (/mm ³)	1983,33 \pm 1159,18	2023,11 \pm 1711,19	1546,88 \pm 852,83	0,480 [‡]	
Plaquetas (/mm ³)	76519,18 \pm 47756,83	119823,23 \pm 78282,70	150801,17 \pm 100568,23	0,005[‡]	TTxGG=0,025 GGxGT=0,033
Blastos na MO (%)	3,58 \pm 5,51	2,32 \pm 3,51	2,20 \pm 2,91	0,386 [‡]	
Ferritina (ng/ml)	640,63 \pm 540,12	624,92 \pm 463,62	929,85 \pm 555,34	0,051 [‡]	
IMC (kg/m ²)	26,54 \pm 4,68	26,59 \pm 3,84	26,97 \pm 4,66	0,942 [‡]	
Circunferência da cintura (cm)	95,29 \pm 12,71	96,33 \pm 9,75	96,10 \pm 9,68	0,916 [‡]	
Relação cintura/quadril	0,97 \pm 0,07	0,98 \pm 0,07	0,97 \pm 0,06	0,958 [‡]	
Razão cintura/estatura	0,61 \pm 0,08	0,62 \pm 0,07	0,62 \pm 0,06	0,937 [‡]	
Massa gorda (kg)	21,24 \pm 8,19	20,95 \pm 5,85	21,57 \pm 8,51	0,958 [‡]	
IMG (kg/m ²)	8,64 \pm 3,67	8,74 \pm 2,72	9,01 \pm 3,66	0,932 [‡]	
Índice de adiposidade visceral	2,11 \pm 1,24	3,05 \pm 3,83	2,78 \pm 2,45	0,379 [‡]	
Gordura corporal (%)	32,34 \pm 9,27	32,37 \pm 7,15	32,28 \pm 9,35	0,999 [‡]	

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; IMG: Índice de massa gorda; [‡] Teste ANOVA; *Post-test de Games-Howell. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 0,05.

Tabela 14 - Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* nos pacientes com SMD (n =92), modelo dominante, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variáveis	Frequência Gênica / Média (\pm DP) / Mediana		p valor
	GG	GT + TT	
Idade (anos)	72,85 \pm 10,94	72,50 \pm 11,83	0,885 [£]
Adiponectina (μ g/ml)	6,64 \pm 4,53	7,56 \pm 5,02	0,389 [£]
Hemoglobina (g/dL)	9,32 \pm 2,32	9,68 \pm 2,27	0,490 [£]
Neutrófilos (/mm ³)	1992,03 \pm 1145,54	1867,67 \pm 1521,17	0,668 [£]
Plaquetas (/mm ³)	79328,86 \pm 49276,73	128585,96 \pm 83575,12	0,005 [£]
Blastos na MO (%)	1,00	1,00	0,752 [‡]
Ferritina (ng/ml)	707,99 \pm 582,20	1862,43 \pm 5185,81	0,398 [£]
IMC (kg/m ²)	26,50 \pm 4,63	26,75 \pm 4,11	0,787 [£]
Circunferência da cintura (cm)	95,28 \pm 12,55	96,28 \pm 9,73	0,668 [£]
Relação cintura/quadril	0,97 \pm 0,07	0,97 \pm 0,07	0,985 [£]
Razão cintura/estatura	0,62 \pm 0,08	0,62 \pm 0,07	0,823 [£]
Massa gorda (kg)	21,14 \pm 8,10	21,22 \pm 6,78	0,957 [£]
IMG (kg/m ²)	8,85 \pm 3,39	8,84 \pm 3,05	0,984 [£]
Índice de adiposidade visceral	2,23 \pm 1,41	2,89 \pm 3,41	0,290 [£]
Gordura corporal (%)	32,35 \pm 9,15	32,34 \pm 7,90	0,995 [£]

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; IMG: Índice de massa gorda. [£] Teste t de Student independente [‡] Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 0,05.

Tabela 15 - Comparação das médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas com a frequência gênica do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* nos pacientes com SMD (n =92), modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variáveis	Frequência Gênica / Média (\pm DP) / Mediana		p valor
	TT	GT + GG	
Idade (anos)	73,44 \pm 13,11	72,49 \pm 11,09	0,764 [£]
Adiponectina (μ g/ml)	7,83 \pm 3,92	7,03 \pm 4,98	0,574 [£]
Hemoglobina (g/dL)	9,59 \pm 2,90	9,51 \pm 2,35	0,910 [£]
Neutrófilos (/mm ³)	1494,60 \pm 855,82	2006,75 \pm 1431,47	0,185 [£]
Plaquetas (/mm ³)	147974,67 \pm 107042,34	165484,96 \pm 163418,95	0,692 [£]
Blastos na MO (%)	2,35 \pm 2,95	2,93 \pm 4,65	0,640 [£]
Ferritina (ng/ml)	1278,50	595,50	0,024[‡]
IMC (kg/m ²)	27,10 \pm 4,78	26,54 \pm 4,25	0,638 [£]
Circunferência da cintura (cm)	96,17 \pm 9,99	95,78 \pm 11,25	0,899 [£]
Relação cintura/quadril	0,97 \pm 0,06	0,98 \pm 0,07	0,696 [£]
Razão cintura/estatura	0,62 \pm 0,07	0,62 \pm 0,07	0,931 [£]
Massa gorda (kg)	21,85 \pm 8,71	21,05 \pm 7,07	0,693 [£]
IMG (kg/m ²)	9,06 \pm 3,77	8,80 \pm 3,07	0,763 [£]
Índice de adiposidade visceral	2,56 \pm 2,35	2,64 \pm 2,90	0,917 [£]
Gordura corporal (%)	32,25 \pm 9,65	32,36 \pm 8,20	0,962 [£]

Legenda: IMC: Índice de massa corporal; IMG: Índice de massa gorda. [£] Teste t de Student independente [‡] Teste de Mann-Whitney. Valor de p considerado significativo menor ou igual a 0,05.

Frente às associações dos genótipos quanto às variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes com SMD, identificamos associações significativas entre os genótipos e sobrecarga de ferro (ferritina \geq 1000ng/ml) no modelo de distribuição genotípica (GG x GT x TT) (p= 0,033). Pacientes homozigotos polimórficos (TT) apresentaram um aumento de chance de oito vezes significativo de terem ferritina maior que 1000ng/ml (p=0,021; OR=8,000 [95% IC=1,367 – 46,812]) (TABELA 16). Adicionalmente, encontramos que pacientes heterozigotos (GT) tiveram uma diminuição de chance significativa de ter sobrecarga de ferro, ou seja, a presença da

variável polimórfica T nesse locus do gene *ADIPOQ* alterou o perfil de ferritina nos pacientes com SMD ($p=0,021$; $OR=0,125$ [95% $IC=0,021 - 0,731$]) (TABELA 17).

Tabela 16 - Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, na distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variável		IC 95% para Exp (B)				
Ferritina	Genótipo	Wald	OR	p valor	Mínimo	Máximo
≥ 1000ng/ml	GG	0,171	1,455	0,679	0,247	8,581
	TT	5,322	8,000	0,021	1,367	46,812
	GT					

Legenda: GG: homozigoto selvagem, GT: heterozigoto e TT: homozigoto mutante. Categoria de referência: GT. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$.

Tabela 17 - Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, na distribuição genotípica, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variável		IC 95% para Exp (B)				
Ferritina	Genótipo	Wald	OR	p valor	Mínimo	Máximo
≥ 1000ng/ml	GG	3,456	0,182	0,063	0,030	1,097
	GT	5,322	0,125	0,021	0,021	0,731
	TT					

Legenda: GG: homozigoto selvagem, GT: heterozigoto e TT: homozigoto mutante. Categoria de referência: TT. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$.

Ao analisar as frequências pelo modelo genético recessivo (TT x GT+GG) com a variável sobrecarga de ferro, também encontramos resultados significativos ($p=0,038$) (TABELA 12). Os pacientes com genótipo TT tiveram razão de chance significativa de 4,8 vezes maior de terem sobrecarga de ferro ($p=0,047$; $OR=4,821$ [95% $IC=1,018 - 22,842$]) quando comparados à soma dos pacientes com genótipo GT e GG (TABELA 18). Além disso, os indivíduos com genótipo TT apresentaram mediana de ferritina significativamente maior do que os pacientes com genótipo GT+GG ($p=0,025$) na comparação das médias das variáveis (TABELA 15).

Tabela 18 - Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do gene *ADIPOQ* com a variável sobrecarga de ferro no grupo de pacientes com SMD, no modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variável		IC 95% para Exp (B)				
Ferritina	Genótipo	Wald	OR	p valor	Mínimo	Máximo
≥ 1000ng/ml	TT	3,929	4,821	0,047	1,018	22,842
	GT+GG					

Legenda: GG: homozigoto selvagem, GT: heterozigoto e TT: homozigoto mutante. Categoria de referência: GT+GG. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$

Encontramos associações significativas entre os genótipos e o número de plaquetas no modelo de distribuição genotípica (GG x GT x TT) ($p = 0,005$). Pacientes com genótipo homozigoto polimórfico (TT) apresentaram um aumento significativo de plaquetas quando comparado aos pacientes homozigoto selvagem (GG) (TTxGG=0,025) (TABELA 13). Além disso, na comparação das médias no modelo dominante, pacientes com genótipo GG apresentaram média significativa menor do número de plaquetas quando comparados a soma dos pacientes com genótipo GT e TT ($p = 0,005$) (TABELA 14).

Em relação aos marcadores de adiposidade, foi identificada associação significativa entre os genótipos e o índice de massa gorda no modelo recessivo (TT x GG+GT) ($p = 0,011$) (TABELA 12). Pacientes com SMD homozigotos polimórficos (TT) tiveram um aumento de chance de 4,5 vezes significativo de ter índice de massa gorda elevada (inadequada) ($p = 0,016$; OR=4,500 [95% IC=1,326 – 15,277]) quando comparados à soma dos pacientes com genótipo GT e GG (TABELA 19).

Tabela 19 - Regressão logística multinominal para correlacionar o genótipo do SNP rs1501299 do *ADIPOQ* com a variável IMG no grupo SMD, no modelo recessivo, Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Variável		IC 95% para Exp (B)				
IMG	Genótipo	Wald	OR	p valor	Mínimo	Máximo
Elevado*	TT	5,817	4,5	0,016	1,326	15,277
	GT+GG					

Legenda: IMG: Índice de massa gorda. GG: homozigoto selvagem, GT: heterozigoto e TT: homozigoto mutante. * $>6 \text{ kg/m}^2$ homens e $>9 \text{ kg/m}^2$ mulheres. Categoria de referência: GT+GG Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$.

4.6 Análise do polimorfismo rs2241766 do gene *ADIPOQ*

Dos 102 pacientes com SMD, 86 obtiveram genotipagem bem-sucedida para o polimorfismo rs2241766. As frequências alélicas para esse polimorfismo apresentadas no grupo com SMD foram de 126 (73,3%) para o alelo selvagem T e 46 (26,7%) para o alelo mutante G. Para o grupo controle, a frequência alélica foi de 137 (81,5%) para o alelo T e 31 (18,5%) para o alelo G. Não houve associação significativa entre as frequências alélicas selvagem (T) e mutante (G) para o polimorfismo rs2241766 ($p=0,067$) (TABELA 20).

Os genótipos analisados para o polimorfismo rs2241766 não se encontravam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, tanto para o grupo SMD ($p=0,0002$) quanto para o grupo controle ($p=0,0027$). Na análise das frequências genotípicas para o polimorfismo rs2241766, pôde-se observar que o genótipo homocigoto selvagem (TT), o heterocigoto (TG) e homocigoto mutante (GG) apresentaram, respectivamente, as frequências de 53 (61,6%), 20 (23,3%) e 13 (15,1%) para o grupo SMD e 60 (71,5%), 17 (20,2%) e 7 (8,3%) para o grupo controle. Através do teste de qui-quadrado, não foi obtida associação significativa entre o grupo controle e o grupo SMD ($p=0,293$) (TABELA 20).

Tabela 20 - Genótipos, distribuição alélica e equilíbrio de Hardy-Weinberg nos grupos casos e controles para o SNP rs2241766 do gene *ADIPOQ* ($n=86$), Fortaleza, Ceará, Brasil, 2019.

Gene/SNP	Grupo	Frequência Alélica/n(%)		p* valor	Frequência Gênica / n(%)			p* valor	H-W teste	
		T	G		TT	TG	GG		X ²	p valor
<i>ADIPOQ</i> rs2241766	SMD	126 (73,3)	46 (26,7)	0,067	53 (61,6)	20 (23,3)	13 (15,1)	0,293	14,209	0,0002
	Controle	137 (81,5)	31 (18,5)		60 (71,5)	17 (20,2)	7 (8,3)		9,011	0,0027

Legenda: T: alelo selvagem, G: alelo mutante, TT: homocigoto selvagem, TG: heterocigoto e GG: homocigoto mutante. *Teste de Qui-quadrado (χ^2) de Pearson ou Fisher. Valor estatisticamente significativo para $p \leq 0,05$ ou $p \leq 0,001$.

5. DISCUSSÃO

O presente trabalho buscou avaliar a concentração sérica de adiponectina, dois polimorfismos de nucleotídeo único do gene *ADIPOQ* (rs1501299 e rs2241766) e o estado nutricional, segundo marcadores de adiposidade corporal, frente às variáveis sócio-demográficas e clínicas de 102 portadores de síndrome mielodisplásica.

A síndrome mielodisplásica é uma doença que afeta predominantemente indivíduos idosos. A população deste estudo foi composta principalmente por pacientes com idade igual ou superior a 65 anos (77,5%), com média de idade de 72,1 anos. Apenas 22,5% dos indivíduos estudados apresentaram idade menor que 65 anos, reproduzindo a baixa prevalência conhecida da doença em indivíduos mais jovens. Em um estudo retrospectivo com 587 pacientes com SMD, apenas 14,1% de todos os pacientes tinham menos de 50 anos (MARISAVLJEVIC *et al.*, 2014). Em um levantamento feito por Belli e colaboradores (2015) que avaliaram 1080 pacientes com SMD na América Latina, foram observadas uma mediana de idade de 69 anos na população total estudada e de 68 anos para pacientes brasileiros.

Neste estudo, observamos a maioria do sexo feminino (64,7%), número semelhante ao relatado por Magalhães e colaboradores (2010) que realizaram a primeira pesquisa de SMD no Brasil. Dos 476 pacientes com SMD incluídos no estudo, 50,8% eram mulheres. Quanto à estratificação diagnóstica dos pacientes pela classificação da OMS de 2016, observamos predomínio de casos de SMD-DM (41,2%), seguido por caso de SMD-EB (23,5%). Analisando 345 pacientes brasileiros, Belli e colaboradores (2015) demonstraram que a referida população apresentou predomínio de pacientes com displasia em múltiplas linhagens (35,1% de CRDM), também seguido de casos com SMD com excesso de blastos (AREB) correspondendo a 29,8% da população investigada, mostrando que a presente pesquisa está de acordo com outros estudos nacionais e latino-americanos.

De acordo com a estratificação de prognóstico segundo o IPSS-R encontramos que a maioria dos pacientes possuíam baixo risco de progressão da doença, correspondendo a 28,4% dos indivíduos analisados. Em um estudo maior no mesmo centro de pesquisa com 288 casos de SMD os autores encontraram maioria de menor risco (29,5%), segundo análise do IPSS-R (MENDONÇA *et al.*, 2019). Dados que corroboraram com o presente estudo.

A anemia é a citopenia mais comum associada às síndromes mielodisplásicas. Mais de 80% dos pacientes com SMD apresentam anemia no início ou durante o curso da doença, tornando-se necessária a terapia transfusional (BALDUCCI, 2006). Em conformidade com a literatura, a anemia foi a principal citopenia periférica observada nesse estudo, estando presente em 89,2% dos pacientes com SMD e com a maioria apresentando hemoglobina inferior a 10g/dL (63,7%). Greenberg *et al.* (2012) relataram que a anemia tem sido associada a fatores de pior prognóstico nos pacientes com SMD e que a anemia crônica pode contribuir para a alta mortalidade não relacionada à leucemia como as doenças cardíacas nessa população.

Anemia crônica pode levar a transfusões recorrentes que, além de provocar sobrecarga de ferro, tem implicações para a sobrevida e um impacto acentuado na qualidade de vida dos pacientes. A eritropoese ineficaz comum na SMD pode aumentar a absorção digestiva do ferro, sendo um fator contribuinte adicional para a sobrecarga de ferro nesse grupo de pacientes (BRISOT *et al.*, 2019). Observamos nesse estudo que 35,6% dos pacientes avaliados apresentaram dependência transfusional.

A sobrecarga de ferro resultante da terapia transfusional é uma complicação frequente em pacientes com SMD (LEITCH *et al.*, 2018). O excesso de ferro é tóxico para as células, sendo capaz de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs) e assim danificar membranas de células, organelas e núcleos; contribuir para a falência de órgãos e está associado a uma variedade de distúrbios, como doenças renais, hepáticas, endócrinas e cardíacas (BRISOT *et al.*, 2012).

Além disso, Leitch e colaboradores (2018), analisando dependência transfusional, sobrevida global e níveis de ferritina em pacientes com SMD, observaram que a sobrecarga de ferro, definida como ferritina sérica maior que 1000 ng/mL, pode piorar a sobrevida global em pacientes com SMD. Esse efeito pode ser acentuado em pacientes com SMD de baixo risco ou risco intermediário 1, segundo o IPSS, já que têm uma expectativa de vida maior. Em nosso estudo, apenas 13,7% dos pacientes avaliados apresentaram sobrecarga de ferro.

Analisando o estado nutricional, segundo os marcadores de adiposidade corporal, encontramos alta prevalência de inadequação nutricional nos pacientes com SMD com predomínio dos valores elevados desses índices acima dos pontos de corte estabelecidos de normalidade.

Segundo o índice de massa corporal, 60,8% dos pacientes com SMD estavam com excesso de peso e foi observado IMC médio de 26,8kg/m². Em um estudo recente realizado por Jabbar e colaboradores (2018), avaliando 419 indivíduos com SMD, os autores encontraram IMC médio de 27,1kg/m² (sobrepeso). No estudo transversal observacional realizado por Dalamaga e colaboradores (2008), que avaliou o IMC de 101 indivíduos com SMD e 101 controles, os sujeitos com SMD também obtiveram IMC médio de sobrepeso (26,4kg/m²), entretanto sem diferença significativa entre os IMC dos grupos caso e controle ($p=0,12$), dados que corroboraram com nossos achados.

O IMC é um marcador do estado nutricional amplamente utilizado devido ao seu baixo custo e simplicidade, principalmente nos serviços públicos de saúde, e é o método antropométrico mais utilizado para avaliar a obesidade. Porém, trata-se de uma medida relativamente inespecífica da adiposidade corporal, pois não diferencia massa magra e massa gorda e não informa sobre a distribuição de gordura corporal (SINGER *et al.*, 2019).

Além disso, a disfunção do tecido adiposo e suas conseqüências não ocorrem exclusivamente em pacientes definidos como obesos pelo IMC. Resistência à insulina e inflamação foram relatadas em indivíduos com IMC normal, bem como indivíduos com IMC elevado foram considerados metabolicamente saudáveis (CHEN *et al.*, 2014). Nosso estudo mostrou a importância de avaliar a adiposidade corporal por meio da utilização de outros marcadores do estado nutricional, evitando o uso do IMC como medida isolada do diagnóstico nutricional.

Observamos, assim, que o grupo SMD apresentou alto percentual de adiposidade corporal quando comparado ao grupo controle pareados por sexo e idade para os marcadores da CC, RCQ, RCE e IAV ($p=0,035$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,038$ respectivamente), indicando, assim, principalmente excesso de gordura abdominal nesses pacientes.

Saberi Hosnijeh *et al.* (2013) examinaram a associação entre medidas corporais e risco para leucemia entre os participantes do estudo de coorte prospectivo multicêntrico *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC). Durante o seguimento (média = 11,52± 2,63 anos) os autores identificaram 671 casos de leucemia (50,1%, leucemia linfóide e 43,2% leucemia mielóide), encontrando risco significativamente aumentado para leucemia mielóide nas mulheres com IMC e CC mais elevados, bem como risco aumentado para

leucemia mielóide aguda (LMA) para valores mais altos (inadequados) de RCQ entre as mulheres.

Em um estudo de coorte prospectivo, *Melbourne Collaborative Cohort Study*, os autores avaliaram 40.909 pessoas com idades entre 27 e 75 anos, acompanhadas por um tempo médio de 8,4 anos, e medidas corporais (IMC, massa livre de gordura, massa gorda, CC e RCQ) foram analisadas. Após período de acompanhamento os autores identificaram 51 indivíduos com leucemia mieloide e 259 casos de neoplasias linfoproliferativas. Os autores encontraram maior incidência de leucemia mielóide em pessoas com excesso de peso cinco vezes maior do que naqueles com IMC inferior a 25 kg/m² (p=0,006) , maior risco também para leucemia mieloide naqueles que tiveram um aumento de 10kg de massa gorda (p=0,049) e aumento de 10cm circunferência da cintura (p = 0,02). Não sendo observada associação significativa entre as neoplasias linfoproliferativas (incluindo subgrupos) e a composição corporal (MACINNIS *et al.*, 2005).

Alguns mecanismos subjacentes foram propostos para a possível associação entre medidas antropométricas e malignidades hematológicas, como a hiperinsulinemia devido à obesidade que leva ao aumento da atividade do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), bem como a obesidade central que reduz os níveis circulantes de adiponectina (MARINOU *et al.*, 2010) e aumenta os de leptina (HOUSEKNECHT *et al.*, 1998). A hipoadiponectina pode apoiar a proliferação tumoral estimulando a síntese de hormônios anabólicos (insulina e IGF-1) que podem inibir a apoptose e aumentar a proliferação celular (SPYROU *et al.*, 2018), bem como já foi visto que a leptina e o IGF-1 podem agir sustentando o crescimento de células mielóides (ROSS *et al.*, 2004).

Além disso, Bredella *et al.* (2011) encontraram associação positiva entre gordura da medula óssea vertebral e gordura visceral em mulheres na pré-menopausa com obesidade. Assim, pode-se esperar uma associação mais significativa entre a quantidade de tecido adiposo na medula óssea com a distribuição de gordura corporal em comparação com a obesidade por excesso de peso (IMC \geq 30kg/m²).

Os tecidos visceral e subcutâneo são metabolicamente diferentes. O tecido adiposo visceral produz mais citocinas inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α (FAIN *et al.*, 2004), já o tecido adiposo subcutâneo é importante para o armazenamento prolongado de excesso de energia e para manutenção da

sensibilidade à insulina (KISHIDA *et al.*, 2014).

No estudo de coorte retrospectivo de Ebadi e colaboradores (2017), que investigou a relação da adiposidade corporal utilizando ressonância magnética no prognóstico e na mortalidade em diferentes tipos de cânceres gástricos, renal e do trato respiratório, demonstraram que pacientes com câncer com maior adiposidade visceral apresentaram aumento no risco de mortalidade. Em relação a cânceres hematológicos, estudo realizado por Takeota *et al.*, (2016) encontraram que menor quantidade de tecido adiposo subcutâneo foi associado a pior sobrevida geral em pacientes com mieloma múltiplo, não encontrando associação entre os valores do índice de adiposidade visceral e as outras variáveis analisadas no estudo.

A obesidade está associada a um aumento da prevalência de SMD, no entanto os dados são menos claros em relação à sobrevida geral em pacientes obesos com SMD. Em um estudo recente realizado por Jabbar e colaboradores (2018), o impacto da massa corporal total (IMC) na sobrevida e na progressão da doença em 419 indivíduos com SMD foi avaliado. Pacientes com sobrepeso e obesidade apresentaram menor probabilidade de evoluir para LMA e maior sobrevida do que os indivíduos com $IMC < 24,9 \text{ kg/m}^2$.

Kraakman e colaboradores (2018), estudando modelos murinos com SMD obesos e magros, observaram que os camundongos com SMD obesos apresentaram tempo de sobrevivência significativamente maior quando comparados aos controles magros, sendo o achado associado à preservação da massa gorda.

O IMC é amplamente utilizado para avaliar a obesidade, porém não descreve a distribuição do tecido adiposo corporal, bem como a massa muscular. Além disso, a utilização do IMC como método de associação entre obesidade e curso e sobrevida de vários tipos de câncer é muito criticado. Porém, no geral, estudos que apoiam o paradoxo da obesidade no câncer tendem a descrever uma correlação em forma de “U” entre o IMC e a sobrevida global. Geralmente esses estudos observaram um risco de mortalidade significativamente menor para valores de IMC de sobrepeso, apresentando taxas de risco de mortalidade maiores para valores mais elevados do IMC ($>30\text{kg/m}^2$) (LENNON *et al.*, 2016).

Tal fato pode indicar que o aumento do tecido adiposo, visto principalmente pela maior área de tecido subcutâneo e, assim de maior reserva de energia em pacientes com câncer com sobrepeso e moderadamente obesos, potencialmente permite maior sobrevida. Porém pacientes com obesidade grave e

excesso de gordura visceral, que podem cursar com maior prevalência e gravidade de comorbidades, estariam em risco de menor taxa de sobrevivência (KRAAKMAN *et al.*, 2018).

No presente estudo, pacientes com SMD apresentaram prevalência significativamente maior de comorbidades quando comparados ao grupo controle. No geral, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e diabetes mellitus foram as comorbidades predominantes nos pacientes com SMD com percentual de 65,6%, 41,85% e 35,3%, respectivamente. Recentemente, nosso grupo mostrou resultados semelhantes em relação à prevalência de diabetes, hipertensão e dislipidemia em indivíduos idosos com SMD de menor risco em uma análise comparativa entre pacientes brasileiros e italianos (MENDONÇA *et al.*, 2018).

Além disso, nosso grupo foi o primeiro a descrever a síndrome metabólica em pacientes com SMD. Uma prevalência significativamente maior de síndrome metabólica (SM) foi observada em pacientes idosos quando comparados aos pacientes mais jovens ($p=0,048$). Além disso, a SM foi associada à dependência transfusional, fator prognóstico ruim na SMD. Concluindo-se assim que a presença de SM é um fator adicional não relacionado à doença que potencialmente aumenta sua morbidade (AGUIAR *et al.*, 2019).

No presente estudo, também observamos associação significativa entre presença de cardiopatia e sobrecarga de ferro (ferritina \geq 1000ng/ml) ($p=0,025$) e entre cardiopatia e dependência transfusional ($p=0,038$), fatores prognósticos sabidamente adversos na SMD. Recentemente, em uma grande coorte americana, Brunner *et al.* (2017) mostraram que em pacientes com SMD óbitos decorrentes de doenças cardiovasculares são mais comuns do que na população em geral. Tanto as múltiplas comorbidades quanto a idade mostraram-se importantes fatores prognósticos negativos em pacientes com SMD.

Neste estudo fizemos avaliação entre os níveis de adiponectina e as variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas nos pacientes com síndrome mielodisplásica. Partindo da análise da concentração sérica de adiponectina nos indivíduos com SMD e nos controles encontramos menor quantidade circulante de adiponectina nos pacientes com SMD do que nos indivíduos sem a doença ($p=0,033$), com média de $7,10 \pm 4,87 \mu\text{g/mL}$ para os indivíduos com SMD e de $9,00 \pm 5,38 \mu\text{g/mL}$ para os controles.

Dalamaga e colaboradores (2008) ao trabalhar com 101 pacientes com

SMD e 101 indivíduos sem a doença observaram quantidade significativamente menor de adiponectina no grupo caso do que no controle ($p < 0,001$), com valores de 11,8 $\mu\text{g/mL}$ para os primeiros e de 16,3 $\mu\text{g/mL}$ para os segundos, dados que corroboraram com nosso estudo.

No estudo de Aref e colaboradores (2013), os autores avaliando níveis de adiponectina em 80 pacientes com leucemia aguda, sendo 35 com leucemia mielóide aguda (LMA), 45 com leucemia linfóide aguda (LLA) e 20 controles pareados por idade e sexo encontraram níveis séricos de adiponectina significativamente mais baixos nos pacientes com LMA e LLA em comparação com os controles ($p < 0,001$ para ambos).

Níveis reduzidos de adiponectina em relação aos indivíduos sem a doença também já foram observados em cânceres sólidos, como câncer de mama (MANTZOROS *et al.*, 2004), colorretal (WEI *et al.*, 2005), câncer de endométrio (PETRIDOU *et al.*, 2003), próstata (GOKTAS *et al.*, 2005), gástrico (ISHIKAWA *et al.*, 2005), fígado (ARANO *et al.*, 2011) e pancreático (STOLZENBERG-SOLOMON *et al.*, 2008).

Na avaliação dos níveis séricos de adiponectina e variáveis antropométricas nos pacientes com SMD observamos concentrações significativamente menores de adiponectina nos pacientes com excesso de peso ($p = 0,022$), segundo o IMC, e obesos ($p = 0,013$), segundo o IMG, em comparação aos indivíduos com a doença e peso adequado segundo os mesmos marcadores.

Poucos estudos avaliaram obesidade em pacientes com SMD e níveis séricos de adiponectina, porém nenhum encontrou associação entre essa variável antropométrica e a concentração de adiponectina (BOURONIKOU *et al.*, 2013, DALAMAGA *et al.*, 2013; 2008; 2007). Srivastava e colaboradores (2015) estudando marcadores de obesidade (IMC, leptina, resistina e adiponectina séricas) em 159 pacientes com leucemia aguda, observaram nível médio de adiponectina sérica significativamente menor nos indivíduos com leucemia e obesidade em comparação aos pacientes com IMC adequado (7,97 vs. 11,5 $\mu\text{g/mL}$, $p = 0,023$, respectivamente), resultado semelhante ao do nosso estudo.

Além disso, no presente estudo, encontramos também correlação significativamente negativa entre os níveis séricos de adiponectina dos pacientes com SMD e os valores de IMC ($r = -0,287$, $p = 0,005$), bem como entre os outros marcadores antropométricos, como circunferência da cintura ($r = -0,226$, $p = 0,028$),

RCE ($r = -0,225$, $p = 0,029$), massa gorda ($r = -0,283$, $p = 0,006$), índice de massa gorda ($r = -0,266$, $p = 0,010$) e o índice de adiposidade visceral ($r = -0,381$, $p < 0,001$). Encontramos também menor média de adiponectina sérica nos pacientes com percentual de gordura corporal elevado ($p = 0,019$) e naqueles que apresentaram maior índice de adiposidade visceral ($p = 0,004$).

O índice de adiposidade visceral (IAV) é um marcador de obesidade sexo específico, baseado na CC, IMC, triglicerídeos plasmáticos (TG) e lipoproteínas de alta densidade (HDL), o qual avalia com mais precisão a disfunção do tecido adiposo visceral (AMATO *et al.*, 2010).

O tecido adiposo visceral está localizado no mesentério, onde inúmeros vasos percorrem o trato digestivo e o fígado e tem a função de reservar o excesso de energia na forma de triglicerídeo, porém possui capacidade de armazenamento limitada devido ao estreito espaço intra-abdominal. O acúmulo excessivo de tecido adiposo visceral resulta no depósito do excedente de triacilglicerol em locais indesejáveis, como fígado, músculo esquelético e pâncreas – evento descrito como deposição de gordura ectópica (KISHIDA; FUNAHASHI; SHIMOMURA, 2014).

O excesso de gordura visceral, que resulta em disfunção do tecido adiposo visceral, leva à produção desregulada de adipocinas, como a subprodução de adiponectina. A hipoadiponectinemia e a deposição de gordura ectópica podem desempenhar papéis importantes no mecanismo associado ao surgimento de doenças crônicas, bem como no desenvolvimento de neoplasias (ROBERTS *et al.*, 2010). Assim, medidas antropométricas como a do índice de adiposidade visceral são pertinentes no exame da relação entre obesidade e seus efeitos de morbimortalidade.

Apesar de não observamos na literatura estudos com diferentes marcadores de adiposidade corporal, além do IMC, e níveis de adiponectina em cânceres hematológicos, observamos tal associação em alguns cânceres sólidos.

Mihu e colaboradores (2013) ao avaliar a quantidade de gordura abdominal e níveis plasmáticos de adiponectina em pacientes com câncer endometrial, encontraram nível de adiponectina significativamente menor em comparação ao grupo controle ($p < 0,001$), bem como gordura abdominal, determinada por absorciometria dupla de raios X, apresentou correlação negativa com o nível de adiponectina, achado que corroborou com o nosso estudo. Já Serretta *et al.* (2018) não encontraram correlação significativa entre IMC, IAV, níveis

plasmáticos de adiponectina em pacientes com câncer de próstata em seu estudo.

No estudo de coorte de Cnop *et al.* (2003), que investigou a relação entre adipocinas, incluindo a adiponectina, distribuição de gordura corporal, sensibilidade à insulina e lipoproteínas em 182 indivíduos saudáveis, foi demonstrado que a obesidade central e o acúmulo de gordura intra-abdominal estavam associados à redução das concentrações séricas de adiponectina.

Como foi observado, a gordura visceral apresenta correlação inversa com os níveis de adiponectina, sendo sugerido, assim, uma estreita relação entre obesidade visceral, hipoadiponectinemia e doenças metabólicas. Cho e colaboradores (2017) fizeram um estudo com 337 indivíduos sem síndrome metabólica submetidos à avaliação de acompanhamento por 17 meses e observaram maior incidência de síndrome metabólica no grupo que apresentou maior área de tecido adiposo visceral e menor nível sérico de adiponectina (46,15%, $p < 0,001$, outros grupos: 16,47%, 22,08% e 25%).

No estudo de Gokulakrishnan *et al.* (2013), que avaliou 70 indivíduos com diabetes mellitus tipo 1, 72 com diabetes tipo 2 e 68 controles, foram observados níveis de adiponectina significativamente mais baixos nos indivíduos com DM tipo 2 em comparação ao grupo controle (3,88 μ g/mL e 6,84 μ g/mL, respectivamente; $p < 0,001$). Além disso, nos modelos de regressão, níveis reduzidos de adiponectina foram associados a DM tipo 2 (OR = 0,628 por DP; IC95%, 0,504-0,721) independentemente da idade, sexo, circunferência da cintura, índice de massa corporal, hipertensão, hemoglobina glicada, colesterol total e triglicérides séricos.

Apesar de não termos encontrado na literatura estudos com níveis de adiponectina e presença de SM e DM em pessoas com câncer hematológico, Wang *et al.* (2016) observou níveis mais reduzidos de adiponectina em pacientes com câncer renal e diabetes tipo 2 em comparação aos indivíduos com câncer sem a devida comorbidade ($p < 0,001$). No presente estudo, encontramos quantidade significativamente menor de adiponectina nos pacientes com SMD que apresentaram diabetes mellitus tipo 2 ($p = 0,004$), bem como nos pacientes com síndrome metabólica ($p = 0,016$), corroborando, assim, com a literatura.

Em relação à concentração de adiponectina e os parâmetros clínicos, hematológicos e de prognóstico, encontramos que os pacientes com SMD com excesso de blastos na medula óssea ($\geq 5\%$) apresentaram mediana significativamente menor de adiponectina quando comparados aos pacientes com

quantidade inferior a 5% de blastos na MO ($p=0,041$).

Aref e colaboradores (2013) encontraram correlação negativa significativa entre os níveis séricos de adiponectina e o percentual de células blásticas na medula óssea nos pacientes com leucemia aguda em ambos os grupos, LMA e LLA ($r=0,542$, $p<0,01$, $r=0,699$, $p<0,001$, respectivamente), um importante fator prognóstico adverso. Tal achado pode ser justificado pelo fato do grande percentual de células blásticas na medula óssea levar à redução do tecido adiposo na medula e assim a menores níveis de adiponectina, uma vez que a adiponectina é produzida quase que exclusivamente pelo tecido adiposo.

Além disso, Yokota e colaboradores (2000) sugeriram que a adiponectina, um hormônio que induz a apoptose, pode inibir a proliferação de linhagens celulares mielóides, mas não linfóides, *in vitro*. A adiponectina induz apoptose predominantemente em células progenitoras mielomonocíticas de uma maneira dependente da dose, bem como pode agir inibindo significativamente as funções dos macrófagos maduros (YOKOTA *et al.*, 2000). Outro mecanismo potencial pelo qual a adiponectina pode exercer seus efeitos antiproliferativos e, portanto, anticancerígenos, é através da regulação da biodisponibilidade de certos fatores de crescimento (BARB *et al.*, 2007).

Neste trabalho, realizamos o primeiro estudo de análise da frequência de dois polimorfismos de nucleotídeo único do gene da adiponectina, os SNPs rs1501299 (+276T>G) e rs2241766 (+45G>T), na associação com variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas em pacientes com SMD.

Inicialmente, avaliamos as frequências do SNP +276T>G na associação caso controle. Contudo, não encontramos associação significativa entre os pacientes com SMD e o grupo controle para a frequência gênica desse polimorfismo ($p=0,51$), bem como para a frequência alélica ($p=0,82$).

É importante salientar que o SNP +276T>G foi associado ao menor risco de alguns cânceres sólidos, como de mama, esofágico e hepatocelular (KAKLAMANI *et al.*, 2008; PEI; XU; NIU, 2015). Em uma metanálise realizada por Li e colaboradores (2014), na qual os autores investigaram cinco SNPs do gene *ADIPOQ* dentre eles o +276T>G, e o risco para diferentes cânceres sólidos, foi observado que o alelo T (selvagem) foi associado a uma diminuição do risco de câncer de próstata e de colorretal quando comparado ao alelo G (mutante).

Os resultados do estudo de Li *et al.* (2014) foram consistentes com os

achados da metanálise realizada por Xu *et al.*, (2013), na qual alelo T do SNP 276G>T foi associado à diminuição do risco de câncer. Além disso, na análise de subgrupos de tipos de câncer observaram que o alelo T estava associado à diminuição do risco de câncer colorretal e de próstata e na análise de subgrupos de etnia encontraram uma diminuição do risco em descendentes asiáticos e caucasianos.

Já no estudo de Partida-Perez e colaboradores (2010), no qual os autores analisaram a associação de dois polimorfismos do gene *ADIPOQ* +45T/G e +276G/T em 68 pacientes mexicanos com câncer colorretal, não foi encontrada associação entre os SNPs avaliados e o risco para câncer, bem como não foi observada diferença significativa entre o SNP 276G>T para a mesma neoplasia na população chinesa (HE *et al.*, 2011).

Como já foi observado nesse estudo, baixos níveis de adiponectina estão associados a vários tipos de cânceres sólidos e hematológicos, inclusive SMD. Apesar de encontrarmos na literatura associação do SNP 276G>T com níveis de adiponectina, não encontramos associação significativa entre os níveis de adiponectina e as frequências gênicas desse SNP nos portadores de SMD em nenhum dos 3 modelos estatísticos analisados.

No presente estudo, frente as associações dos genótipos do SNP 276G>T quanto às variáveis clínico-laboratoriais dos pacientes com SMD, encontramos apenas associações significativas relevantes entre os genótipos e sobrecarga de ferro (ferritina \geq 1000ng/mL) nos modelos de distribuição genotípica ($p=0,033$) e recessivo ($p=0,038$). Identificamos que os pacientes com genótipo polimórfico TT apresentaram razão de chance significativamente maior de terem sobrecarga de ferro quando comparados aos pacientes com genótipo GT e GG ($p=0,021$; OR=8,000 [95% IC=1,367 – 46,812]).

Sabe-se que, de acordo com González-Sánchez e colaboradores (2005), avaliando 747 indivíduos espanhóis sem neoplasias, observaram que os indivíduos com genótipo GG para o SNP 276G>T foram associados à menor concentração sérica de adiponectina quando comparados com os indivíduos com genótipos GT e TT (GG, $10,10 \pm 0,24$ microg/mL; GT, $10,98 \pm 0,32$ microg/mL; TT, $12,00 \pm 0,92$ microg/mL; $p = 0,015$) mesmo após o ajuste para sexo, idade, IMC, razão cintura/quadril e grau de tolerância à glicose ($p = 0,040$).

A ferritina é considerada um marcador de inflamação, um reagente de

fase aguda. O excesso de ferro resulta em danos nos tecidos causados por estresse oxidativo e inflamação. Em pacientes com malignidades hematológicas, incluindo SMD, foi observado que a sobrecarga de ferro pode levar à disfunção hepática, síndrome da obstrução sinusoidal hepática e diabetes tipo 2, que influenciam substancialmente a sobrevida a longo prazo dos pacientes (ALESSANDRINO *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2019).

Yassin e colaboradores (2018) ao avaliar pacientes com leucemia aguda e SMD e nível de ferritina séria, sobrecarga de ferro, função hepática e testes endócrinos (glicemia de jejum; glicemia pós-prandial, insulina exógena e uso de medicamentos hipoglicêmicos orais) nesses pacientes, encontraram prevalência de disglucemia (desregulação da glicose) e disfunção hepática relacionadas à sobrecarga de ferro nos indivíduos avaliados.

O papel do ferro na patogênese da diabetes é sugerido pelo aumento da incidência de diabetes tipo 2 em pacientes com sobrecarga de ferro e pela reversão ou melhora da homeostase da glicose após terapia de quelação de ferro (GOMBER *et al.*, 2018; PARKASH *et al.*, 2015).

Além do mais, no estudo de Gabrielsen e colaboradores (2012), os autores investigaram o efeito do ferro sérico na adiponectina em ensaios clínicos com murinos e humanos. Foi observado que, em humanos, os níveis séricos de ferritina foram inversamente associados à concentração de adiponectina, independentemente da presença da inflamação. Bem como encontraram correlação negativa entre os níveis de ferritina e adiponectina em diabéticos tipo 2 e em obesos. E nos camundongos, os autores relataram que o ferro regulou negativamente a transcrição de adiponectina via supressão mediada por FOXO1 (fator de transcrição importante na regulação da glicose).

Esses achados demonstraram um possível papel do ferro na regulação da adiponectina e no maior risco para diabetes tipo 2, bem como mostraram uma base racional para as associações observadas entre o nível elevado de ferritina e polimorfismos do gene da adiponectina no presente estudo, porém mais estudos são necessários para elucidar essas associações.

Em relação as frequências genóticas do SNP 276G>T e os marcadores de adiposidade avaliados nos portadores de SMD, encontramos que os pacientes homozigotos polimórficos (TT) tiveram um aumento de chance de 4,5 vezes significativo de ter índice de massa gorda elevada (inadequada) ($p=0,016$; $OR=4,500$

[95% IC=1,326 – 15,277]) quando comparados à soma dos pacientes com genótipo GT e GG.

No estudo realizado com 1.121 pessoas da Tunísia por Zayani *et al.* (2017), que avaliou a associação entre diferentes SNPs do gene *ADIPOQ* e marcadores de adiposidade (IMC, CC e RCQ), foi observado que o alelo polimórfico T do polimorfismo 276G>T foi associado ao maior risco de obesidade, apresentando os indivíduos com genótipo TT maior média do IMC ($p=0,010$), da circunferência da cintura ($p<0,001$) e da relação cintura/quadril ($p<0,001$) em relação aos indivíduos com genótipo GT e GG. Resultados que corroboraram com o nosso estudo.

Não encontramos na literatura estudos em indivíduos com câncer e o índice de massa gorda, ou pesquisas investigando tal índice com níveis de adiponectina e polimorfismos do gene *ADIPOQ*. Como foi observado anteriormente, o índice de massa gorda é uma medida da massa gorda em kg do indivíduo dividido pela sua altura ao quadrado em metros, o qual avalia a massa gorda do indivíduo sem interferência de outros componentes não relacionados, como massa muscular, água e componentes ósseos.

O IMG é um marcador com maior especificidade e sensibilidade em diagnosticar obesidade em relação ao IMC, sendo assim um índice antropométrico útil para o diagnóstico e tratamento da obesidade clínica, na identificação de indivíduos com alto risco de obesidade e doença associadas, bem como na inclusão de indivíduos de alto risco em ensaios clínicos (KELLY *et al.*, 2009).

Liu e colaboradores (2013), avaliando diferentes marcadores de adiposidade, incluindo IMG, em 1698 indivíduos adultos e idosos com e sem síndrome metabólica, encontraram que valores elevados do IMG estavam fortemente associados à presença de síndrome metabólica, independentemente do IMC e do %GC entre homens e mulheres ($p<0,001$). Dentre os indicadores de adiposidade avaliados para prever a presença de síndrome metabólica, o IMG foi o índice que apresentou a maior área sob a curva ROC, indicando melhor potencial preditivo para SM (Homens: AUC:0,920; IC 95% (0,900-0,940), $p<0,001$; Mulheres: AUC:0,898; IC 95% [0,869-0,927], $p<0,001$).

Neste estudo, o polimorfismo rs2241766 para o gene da adiponectina não se apresentou em Equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p<0,001$). Este polimorfismo foi associado anteriormente com o aumento dos níveis de adiponectina e obesidade (GUZMAN-ORNELAS *et al.*, 2012) e com a diminuição de risco de câncer de mama

(KAKLAMANI *et al.*, 2008), de pulmão e de cólon (PEI; XU; NIU, 2015).

O teorema de Hardy-Weinberg, a base da teoria genética da evolução, possui o princípio de que uma população para estar em equilíbrio evolutivo necessita possuir um tamanho infinito e que todos os indivíduos na população se acasalem aleatoriamente. Quando ocorrem esses desvios das proporções esperadas pelo Equilíbrio de Hardy-Weinberg significa que alguma de suas pressuposições foi violada (FALCONER; MACKAY, 1997).

Os principais fatores que levam a alterações nas frequências gênicas de um dado polimorfismo em populações naturais podem ser devidos a processos sistemáticos como a existência de fluxo gênico, seleção natural, mutações ou a população submetida ao estudo é insuficientemente infinita (FALCONER; MACKAY, 1997), fator principal que provavelmente justifica as análises negativas para o SNP 45T>G do gene *ADIPOQ*.

Este foi o primeiro estudo a descrever a prevalência de adiposidade corporal, aplicando diferentes métodos de avaliação nutricional, e a presença de polimorfismos do gene da adiponectina em portadores de síndrome mielodisplásica. E chamamos a atenção para uma avaliação mais abrangente do estado nutricional dos portadores de SMD, utilizando outras ferramentas, além do IMC, a fim de melhor avaliar sua composição corporal e assim evitar o surgimento de alterações metabólicas e de comorbidades relacionadas à obesidade que poderiam causar um efeito prognóstico adverso adicional nessa população.

6. CONCLUSÕES

- Nesse estudo, a média de idade dos pacientes, distribuição quanto ao gênero, classificação pela OMS e estratificação de risco pelo IPSS-R foram semelhantes a outros estudos brasileiros e internacionais;
- Observamos comprometimento do estado nutricional dos pacientes com SMD com predominância de excesso de adiposidade corporal quando comparados aos controles, além da elevada prevalência de comorbidades entre portadores de SMD;
- Os pacientes com SMD apresentaram hipoadiponectinemia quando comparados aos controles, com valores ainda mais reduzidos de adiponectina nos pacientes com excesso de gordura, segundo IMC, IMG, %GC e IAV. Uma correlação negativa entre os níveis dessa adipocina nos pacientes e os marcadores: IMC, RCE, IMG e o IAV foi observada nesses pacientes;
- Uma menor concentração de adiponectina nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com síndrome metabólica foi demonstrada. Além disso, pacientes com maior percentual de blastos na medula óssea também apresentaram menores níveis dessa adipocina. Não encontramos comparações significativas com as demais variáveis clínicas-laboratoriais e critérios prognósticos e os níveis de adiponectina nos pacientes com SMD;
- Observou-se importante relação do genótipo polimórfico TT do SNP 276G>T com sobrecarga de ferro e com valores mais elevados de adiposidade, segundo o índice de massa gorda;
- A presença da variante polimórfica (TT) do SPN 276G>T nos pacientes com SMD aumentou a chance desses pacientes apresentarem sobrecarga de ferro, sendo, pois, necessários mais estudos para explicar essa associação;
- Não foi observada associação do polimorfismo +276G>T do gene *ADIPOQ* com marcadores clássicos da obesidade, como o IMC ou a CC. Entretanto, pacientes com SMD portadores do genótipo TT apresentaram maior predisposição para depósitos de gordura corporal mais elevados, segundo o índice de massa gorda, marcador de maior especificidade que o IMC e de maior sensibilidade em diagnosticar obesidade.

- Não encontramos associações do SNP 276G>T com os níveis de adiponectina, bem como com os demais marcadores de adiposidade e variáveis clínicas e bioquímicas nos pacientes com SMD.

REFERÊNCIAS

- ABALLAY, L. R.; EYNARD, A. R.; DÍAZ, M.D. P.; NAVARRO, A.; MUÑOZ, S. E. Overweight and obesity: a review of their relationship to metabolic syndrome, cardiovascular disease, and cancer in South America. **Nutrition Reviews**, v. 71, n. 3, p.168–179, 2013. doi:10.1111/j.1753-4887.2012.00533.x
- ADÈS, L.; ITZYKSON, R.; FENAUX, P. Myelodysplastic syndromes. **The Lancet**, v. 383, n. 9936, p.2239-2252, 2014.
- AGUIAR, A.P.N.; MENDONÇA, P.S.; RIBEIRO-JÚNIOR, H.L.; BORGES, D.P.; SAMPAIO, H.A.C.; MARTINS, M.R.A., *et al.* Myelodysplastic syndromes: An analysis of non-hematological prognostic factors and its relationship to age. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 11, n. 1, p. 125 – 127, 2019.
- ALESSANDRINO, E.P.; DELLA PORTA, M.G.; BACIGALUPO, A.; MALCOVATI, L., *et al.* Prognostic impact of pre-transplantation transfusion history and secondary iron overload in patients with myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic stem cell transplantation: a GITMO study. **Haematologica**, v. 95, n. 3, p. 476-84, 2010.
- ALFORD S, PATEL D, PERAKAKIS N, MANTZOROS CS. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. **Obes Ver.**, v. 19, p. 269-80, 2018.
- AL-DAGHRI, N.M.; AL-ATTAS, O.S.; ALOKAIL, M.S., *et al.* Adiponectin gene polymorphisms (T45G and G276T), adiponectin levels and risk for metabolic diseases in an Arab population. **Gene**, v. 493, p. 142–147, 2012.
- AL-HARITHY, R.N.; AL-ZAHRANI, M.H. The adiponectin gene, ADIPOQ, and genetic susceptibility to colon cancer. **Oncol Lett.**, v. 3, p. 176–180, 2012.
- AMATO, M. C.; GIORDANO, C.; GALIA, M, *et al.* Visceral Adiposity Index: A reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. **Diabetes Care**, v. 33, n. 4, p. 920-922, 2010.
- AMATO, M. C *et al.* Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) indentifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a caucasian sicilian population. **Lipids in Health and Disease**, v. 10, p. 183, 2011.
- AMATO, M. C.; GIORDANO, C. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. **International Journal of Endocrinology**, v. 3, p. 730827, 2014, doi:10.1155/2014/730827.
- ARANO, T.; NAKAGAWA, H.; TATEISHI, R., *et al.* Serum level of adiponectin and the risk of liver cancer development in chronic hepatitis C patients. **Int J Cancer.**, v. 129, p. 2226-2235, 2011.
- ARBER, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2391-2405, 2016.

AREF, S.; IBRAHIM, L.; AZMY, E.; ASHARY, R. A. Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia. **Hematology**, v. 18, n. 4, p. 198-203, 2013 doi: 10.1179/1607845412Y.0000000059

ARNOLD, M.; LEITZMANN, M.; FREISLING, H.; BRAY, F.; ROMIEU, I.; RENEHAN, A., *et al.* Obesity and cancer: An update of the global impact. **Cancer Epidemiol.**, v. 41, p. 8-15, 2016.

ASHWELL, M.; LEJEUNE, S.; MCPHERSON, K. Ratio of waist circumference to height may be better indicator of need for weight management. **BMJ**, v. 312, p. 377, 1996.

ASKMYR, M.; QUACH, J.; PURTON, L. E. Effects of the bone marrow microenvironment on hematopoietic malignancy. **Bone**, v. 48, p. 115–120, 2011.

AVCU, F.; URAL, A.U.; YILMAZ, M.I., *et al.* Association of plasma adiponectin concentrations with chronic lymphocytic leukemia and myeloproliferative diseases. **Int J Hematol.**, v. 83, p. 254-258, 2006.

AVGERINOS, K.I.; SPYROU, N.; MANTZOROS, C.S.; DALAMAGA M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism.**, v. 92, p. 121-135, 2019. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.

BAGATINI, S. R. Polimorfismos do gene da adiponectina e variáveis clínicas, metabólicas e hormonais em mulheres com ou sem a síndrome dos ovários policísticos (PCOS) e investigação de um modelo animal para o estudo da PCOS.

Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, 2010.

BALDUCCI, L. Transfusion independence in patients with myelodysplastic syndromes: impact on outcomes and quality of life. **Cancer**, v. 106, n. 10, p. 2087–2094, 2006.

BARB, D.; WILLIAMS, C. J.; NEUWIRTH, A. K.; MANTZOROS, C. S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. **Am J Clin Nutrition**, v. 86, n. 3, p. S858– S866, 2007. doi:10.1093/ajcn/86.3.858S.

BECKER, S.; DOSSUS, L.; KAKS, R. Obesity related hyperinsulinaemia and hyperglycaemia and cancer development. **Arch Physiol Biochem.**, v. 115, p. 86–96, 2009.

BEHBOUDI-GANDEVANI, S.; RAMEZANI TEHRANI, F.; CHERAGHI, L.; AZIZI, F. Could "a body shape index" and "waist to height ratio" predict insulin resistance and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome? **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v. 205, p. 110-114, 2016 doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.011

BELLI, C. B. *et al.* Myelodysplastic syndromes in South America: A multinational study of 1080 patients. **American Journal Of Hematology**, v. 90, n.10, p.851-858, 2015.

BEN-NERIAH, Y.; KARIN, M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. **Nat Immunol.**, v. 12, n. 8, p. 715-23, 2011.

BENNETT, J. M. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndrome. **Br. J. Hematol.**, v. 51, p.189-199, 1982.

BENNETT, J.M. Changes in the updated 2016: WHO classification of the myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 16, n. 11, p. 607-609, 2016.

BENTLEY, J.; WALKER, I.; MCINTOSH, E.; WHETTON, A.D.; OWEN-LYNCH, P.J.; BALDWIN, S. Glucose transport regulation by p210 Bcr–Abl in a chronic myeloid leukaemia model. **British Journal of Haematology**, v. 112, p. 212–215, 2001.

BERGER, N.A. Obesity and cancer pathogenesis. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1311, p. 57-76, 2014.

BIANCHINI, F.; KAAKS, R.; VAINIO, H. Overweight, obesity, and cancer risk. **The Lancet Oncology**, v. 3, p. 565–574, 2002.

BOURONIKOU, E.; GEORGOULIAS, P.; GIANNAKOULAS, N.; VALOTASSIOU, V.; PALASSOPOULOU, M. Metabolism-related cytokine and hormone levels in the sérum of patients with myelodysplastic syndromes. **Acta Haematol.**, vol. 130, p. 27–33, 2013.

BOUTARI, C; MANTZOROS, C. S. Inflammation: A key player linking obesity with malignancies. **Metabolism.**,v. 81, p. A3-A6, 2018. doi: 10.1016/j.metabol.2017.12.015

BLUHER, M.; WILLIAMS, C.J.; KLOTING, N.; HSI, A.; RUSCHKE, K.; OBERBACH, A., *et al.* Gene expression of adiponectina receptors in human visceral and subcutaneous adipose tissue is related to insulin resistance and metabolic parameters and is altered in response to physical training. **Diabetes Care**, v. 30, p. 3110–3115, 2007.

BRÅKENHJELM, E.; VEITONMÄKI, N.; CAO, R.; KIHARA, S.; MATSUZAWA, Y.; ZHIVOTOVSKY, B., *et al.* Adiponectin induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. **Proc Natl Acad Sci U S A.**, v. 101, p. 2476–2481, 2004.

BRASIL. Brasil, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196. **Diretrizes e normas reguladoras de pesquisas envolvendo seres humanos**, 1996.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 Dez. 2012. **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, Brasília, DF. 13 jun. 2013. Seção I, p. 59-62.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) de 1996 a 2016**, 2018.
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. (Acessado em 09 de abril de 2019).

BRASIL. Ministério da Saúde. VIGITEL 2018: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico [relatório da internet]. Brasília, DF, 2019. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2018_vigilancia_fatores_riscos.pdf> Visualizado em 27 de dezembro de 2019.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R.L.; TORRE, L.A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Cancer J Clin**, v. 68, p.394–424, 2018.

BRAY, G. A., *et al.* Obesity. Part I – Pathogenesis. **West J Med.**, v. 149, n. 40, p. 429– 441, 1998.

BREDELLA, M.A.; TORRIANI, M.; GHOMI, R.H.; THOMAS, B.J.; BRICK, D.J.; GERWECK, A.V., *et al.* Vertebral bone marrow fat is positively associated with visceral fat and inversely associated with IGF-1 in obese women. **Obesity (Silver Spring)**, v. 19, n. 1, p. 49–53, 2011. doi: 10.1038 / oby.2010.106.

BREITFELD, J.; STUMVOLL, M.; KOVACS, P. Genetics of adiponectin. **Biochimie**, v. 94, n.10, p.2157–63, 2012. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.004

BRISSOT, E.; BERNARD, D.G.; LORÉAL, O.; BRISSOT, P.; TROADE, M.B. Too much iron: A masked foe for leucemias. **Blood Reviews.**, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100617>

BRISSOT, P.; ROPERT, M.; LE LAN, C.; LOREAL, O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1820, n. 3), p. 403-10, 2012 doi: 10.1016 / j.bbagen.2011.07.014

BROWNING, L. M.; HSIEH, S. D.; ASHWELL, M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. **Nutr. Res. Rev.**, v. 23, p. 247–269, 2010 doi:10.1017/S0954422410000144.

BRUNNER, A. M.; BLONQUIST, T. M.; HOBBS, G. S.; AMREIN, P. C.; NEUBERG, D. S.; STEENSMA, D. P., *et al.* Risk and timing of cardiovascular death among patients with myelodysplastic syndromes. **Blood Adv.**, v. 18, p. 2032–40, 2017. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017010165>.

BRUUN, J. M.; LIHN, A. S.; VERDICH, C.; PEDERSEN, S. B.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A., *et al.* Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 285, p. E527-33, 2003.

CABIA, B.; ANDRADE, S.; CARREIRA, M.C.; CASANUEVA, F.F.; CRUJEIRAS, A.B. A role for novel adipose tissuesecreted factors in obesity-related carcinogenesis. **Obes Res.**, v.17, p. 361-76, 2016.

CASTILLO, J. J.; REAGAN, J. L.; INGHAM, R. R.; FURMAN, M.; DALIA, B. MERHI, B., *et al.* Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of

leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Leukemia Research**, vol. 36, p. 868–875, 2012.

CHAMSEDDINE, A.N. *et al.*, Unraveling Myelodysplastic Syndromes: Current Knowledge and Future Directions. **Current Oncology Reports**, v. 18, n. 1, 2016.

CHEN, S.; CHEN, Y.; LIU, X. *et al.* Insulin resistance and metabolic syndrome in normal-weight individuals. **Endocrine.**, v. 46, p. 496-504, 2014.

CHIODINI, B. D.; SPECCHIA, C.; GORI, F.; BARLERA, S.; D'ORAZIO, A.; PIETRI, S.A., *et al.* Diponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an Italian population. **The Adv Cardiovasc Dis.**, v. 4, n. 4, p.223-30, 2010. doi: 10.1177/1753944710371483

CHO, S. A.; JOO, H.J.; CHO, J. Y, *et al.* Visceral Fat Area and Serum Adiponectin Level Predict the Development of Metabolic Syndrome in a Community-Based Asymptomatic Population. **PLoS One.**, v. 12, n. 1, e0169289, 2017
doi:10.1371/journal.pone.0169289

CLARKE, G. M.; ANDERSON, C.A.; PETTERSSON, F.H.; CARDON, L.R.; MORRIS, A.P.; ZONDERVAN, K.T. Basic statistical analysis in genetic case-control studies. **Nat Protoc**, v. 6, n. 2, p. 121-33, 2011. ISSN 1750-2799. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21293453> >.

CNOP, M.; HAVEL, P. J.; UTZSCHNEIDER, K. M.; CARR, D. B.; SINHA, M. K.; BOYKO, E.J., *et al.* Relationship of adiponectina to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. **Diabetologia.**, v. 46, p. 459-69, 2003.

COELHO, M.; OLIVEIRA, T.; FERNANDES, R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of medical science : AMS**, v. 9, n. 2, p. 191–200, 2013. doi:10.5114/aoms.2013.33181

COGLE, C. R. Incidence and Burden of the Myelodysplastic Syndromes. **Curr Hematol Malign Rep**, v. 10, n. 3, p. 272-81, Sep 2015.

CORNIER, M. A.; DESPRÉS, J. P.; DAVIS, N.; GROSSNIKLAUS, D.A.; KLEIN, S.; LAMARCHE, B., *et al.* Assessing adiposity: A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation.** **Circulation.**, v. 124, n. 18, p. 1996–2019, 2011
doi:10.1161/CIR.0b013e318233bc6a.

DALAMAGA, M.; NIKOLAIDOU, A.; KARMANOLAS, K., *et al.* Circulating adiponectin and leptin in relation to myelodysplastic syndrome: a case-control study. **Oncology.**, v. 73, p. 26-32, 2007.

DALAMAGA, M.; KARMANOLAS, K.; NIKOLAIDOU, A., *et al.* Adiponectin and resistin are associated with risk for myelodysplastic syndrome, independently from the insulin-like growth factor-I (IGF-I) system. **Eur J Cancer.**, v. 44, p. 1744-1753, 2008.

DALAMAGA, M.; KARMANIOLOS, K.; PANAGIOTOU, A.; HSI, A.; CHAMBERLAND, J.; DIMAS, C., *et al.* Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. **Cancer Causes Control.**, v. 20, n.2, p. 193-9, 2009 doi: 10.1007/s10552-008-9233-7

DALAMAGA, M.; DIAKOPOULOS, K. N.; MANTZOROS, C. S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. **Endocr Ver.**, v.33, p. 547-94, 2012.

DALAMAGA, M.; CHRISTODOULATOS, G. S. Adiponectin as a biomarker linking obesity and adiposopathy to hematologic malignancies. **Horm Mol Biol Clin Investig.**, v. 23, n. 1, p. 5-20, 2015 doi: 10.1515/hmbci-2015-0016.

DALAMAGA, M.; CHRISTODOULATOS, G. S.; MANTZOROS, C. S. The role of extracellular and intracellular Nicotinamide phosphoribosyl-transferase in cancer: Diagnostic and therapeutic perspectives and challenges. **Metabolism.**, v. 82, p.72-87, 2018.

DASTANI, Z; HIVERT, M. F; TIMPSON, N; PERRY, J. R; YUAN, X; SCOTT, R. A, *et al.* Novel loci for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45, 891 individuals. **PLoS Genet.**, v. 8, e1002607, 2012.

DE LORENZO, A.; ROMANO, L.; DI RENZO, L.; DI LORENZO, N.; CENNAME, G.; GUALTIERI, P. Obesity: a preventable, treatable, but relapsing disease. **Nutrition**, e. 110615, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110615>.

DE SWART, L. *et al.* Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a report from the prospective European Leukaemia Net MDS (EUMDS) registry. **Br J Haematol**, v. 170, n. 3, p. 372-83, 2015. ISSN 1365-2141. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25907546> >.

DE ROSA, A.; MONACO, M.L.; CAPASSO, M.; FORESTIERI, P.; PILONE, V.; NARDELLI, C. *et al.* Adiponectin oligomers as potential indicators of adipose tissue improvement in obese subjects, **European Journal of Endocrinology**, v. 169, n. 1, p. 37–43, 2013.

DENG, T.; LYON, C. J.; BERGIN, S.; CALIGIURI, M. A.; HSUEH, W. A. Obesity, Inflammation, and Cancer. **Annu Rev Pathol.**, v. 11, p. 421-48, 2016.

DIAS, P. C; HENRIQUES, P; ANJOS, L. A.; BURLANDY, L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cad Saude Publica**, v. 33, e00006016, 2017.

DIXON, J. B. The effect of obesity on health outcomes. **Mol Cell Endocrinol**, v. 316, p.104-8, 2010. doi 10.1016/j.mce.2009.07.008

DOECKE, J. D.; ZHAO, Z. Z.; STARK, M. S., *et al.* Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and the risk of esophageal cancers. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 17, p. 1007–1012, 2008.

DOLATSHAD, H *et al.* Disruption of SF3B1 results in deregulated expression and splicing of key genes and pathways in myelodysplastic syndrome hematopoietic stem and progenitor cells. **Leukemia**, v. 29, n. 5, p.1092-1103, 2015.

DROLET, R. *et al.* Fat Depot-specific Impact of Visceral Obesity on Adipocyte Adiponectin Release in Women. **Obesity**, v. 17, n. 3, p. 424-430, 2009a. ISSN 1930-7381

DROLET, R.; BÉLANGER, C.; FORTIER, M.; HUOT, C.; MAILLOUX, J.; LÉGARÉ, D.; TCHERNOF, A. Fat depot-specific impact of visceral obesity on adipocyte adiponectin release in women. **Obesity**, v. 17, n. 3, p. 424–430, 2009b.

DURNIN, J. V.; WOMERSLEY, J. Body fat assessed from body density and its estimation from skinfold thickness: measurement on 481 men and women aged from 16 at 72 years. **Br J Nutr.**,v. 32, n 1, p. 77-97, 1974.

EBADI, M.; MARTIN, L.; GHOSH, S., *et al.* Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. **Br J Cancer.**, v. 117, n. 1, p. 148–155, 2017 doi:10.1038/bjc.2017.149

ESFAHANI, M.; MOVAHEDIAN, A.; BARANCHI, M.; GOODARZI, M. T. Adiponectin: an adipokine with protective features against metabolic syndrome. **Iran J Basic Med Sci.**, v. 18, n. 5, p. 430–442, 2015.

FALCONER, D. S.; MACKAY, T. F. **Introduction to quantitative genetics**. 4th ed. Harlow: Longman Scientific, 1997.

FAIN, J. N.; MADAN, A. K.; HILER, M. L.; CHEEMA, P.; BAHOUTH, S. W. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. **Endocrinology**, v. 145, p. 2273-2282, 2004.

FERLAY, S.I.; ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; REBELO, M.; PARKIN, D.M.; FORMAN, D.; BRAY, F. GLOBOCAN, v1.0, **Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11** [Internet]. 2018. (Acessado em 09 de abril de 2019) Disponível em: < <http://globocan.iarc.fr>>

FU, Y. Adiponectin signaling and metabolic syndrome. **Prog Mol Biol Transl Sci.**, v. 121, p. 293–319, 2014. doi: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00009-0.

GABRIELSEN, J.S.; GAO, Y.; SIMCOX, J.A, *et al.* Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. **J Clin Invest.**, v.122, n. 10, p. 3529–3540, 2012 doi:10.1172/JCI44421

GANGAT, N.; PATNAIK, M.M.; TEFFERI, A., Myelodysplastic syndromes: Contemporary review and how we treat. **American Journal Of Hematology**, v. 91, n. 1, p.76-89, 2016.

GARCIA-MANERO, G. Myelodysplastic syndromes: 2015 Update on diagnosis, risk-stratification and management. **Am J Hematol**, v. 90, n. 9, p. 831-41, 2015.

GERMING, U. *et al.* Epidemiology, classification and prognosis of adults and children with myelodysplastic syndromes. **Ann Hematol**, v. 87, n. 9, p. 691-9, 2008. ISSN 0939-5555. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18575866> >.

GIOVANNUCCI, E. A framework to understand diet, physical activity, body weight, and cancer risk, **Cancer Causes control.**, v. 29, n. 1, p. 1-6, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-017-0975-y>> .Acessado em 22 de julho de 2019.

GLENTHOJ, A. *et al.* Immune Mechanisms in Myelodysplastic Syndrome. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 17, n. 6, p.944, 2016.

GOKTAS, S.; YILMAZ, M.I.; CAGLAR, K., *et al.* Prostate cancer and adiponectin. **Urology**, v. 65, p. 1168-1172, 2005.

GOKULAKRISHNAN, K.; ARAVINDHAN, V.; AMUTHA, A. *et al.* Serum adiponectin helps to differentiate type 1 and type 2 diabetes among young Asian Indians. **Diabetes Technol Ther.**, v. 15, n. 8, p. 696–702, 2013 doi:10.1089/dia.2012.0306

GOMBER, S.; DABAS, A.; BAGMAR, S.; MADHU, S. V. Glucose Homeostasis and Effect of Chelation on β Cell Function in Children With β -Thalassemia Major. **J Pediatr Hematol Oncol.**, v. 40, n. 1, p. 56-59, 2018.

GONZÁLEZ-SÁNCHEZ, J. L.; ZABENA, C.A.; MARTÍNEZ-LARRAD, M. T.; FERNÁNDEZ-PÉREZ, C.; PÉREZ-BARBA, M. An SNP in the adiponectin gene is associated with decreased serum adiponectin levels and risk for impaired glucose tolerance. **Obes Res.**, v. 13, n. 5, 807-12, 2005.

GREENBERG, P.L. *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 89, n. 6, p.2079-2088, 1997

GREENBERG, P. L. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. **Blood**, v. 120, n. 12, p.2454-2465, 2012.

GREENBERG, P.; SCHANZ, J.; SANZ, G., *et al.* Cytopenia levels for aiding establishment of the diagnosis of myelodysplastic syndromes. **Blood**, v. 128, n.16, p. 2096-2097, 2016.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology.**, v. 29, p. 415–445, 2011.

GUZMAN-ORNELAS, M.O; CHAVARRIA-AVILA, E; MUNOZ-VALLE, J.F; ARMAS-RAMOS, L.E; CASTRO-ALBARRAN, J; AGUILAR ALDRETE, M.E, *et al.* Association of ADIPOQ +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population. **Diabetes Metab Syndr Obes.**, v. 5, p. 369-78, 2012 doi: 10.2147/DMSO.S35434.

HADAEGH, F.; SHAFIEE, G.; AZIZI, F. Anthropometric predictors of incident type 2 diabetes mellitus in Iranian women. **Ann Saudi Med.**, v. 29, p. 194–200, 2009.

HAN, L. Y.; WU, Q. H.; JIAO, M. L.; HAO, Y.H.; LIANG, L. B.; GAO, L. J., *et al.* Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 54, n. 9, p. 2303-14, 2011. doi: 10.1007/s00125-011-2202-9.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell.**, v. 144, n. 5, p. 646– 74, 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

HASLE, H.; NIEMEYER, C. M.; CHESSELLS, J. M.; BAUMANN, I.; BENNETT, J. M.; KERNDROP, G.; HEAD, D. R. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. **Leukemia.**, v. 17, n. 2, p. 277-82, 2003.

HE, B.; PAN, Y.; ZHANG, Y.; BAO, Q.; CHEN, L.; NIE, Z., *et al.* Effects of genetic variations in the adiponectin pathway genes on the risk of colorectal cancer in the Chinese population. **BMC Med Genet.**, v. 12, p. 94, 2011. doi:10.1186/1471-2350-12-94

HE, Q.; LIU, F., Unexpected role of inflammatory signaling in hematopoietic stem cell development. **Current Opinion In Hematology**, v. 23, n. 1, p.18-22, 2016.

HEPLER, C; GUPTA, R. K. The expanding problem of adipose depot remodeling and postnatal adipocyte progenitor recruitment. **Mol Cell Endocrinol.**, vol.445, p. 95–108, 2017. doi:10.1016/j.mce.2016.10.011

HIDALGO-LÓPEZ, J. E. *et al.* Progress in Myelodysplastic Syndromes: Clinicopathologic Correlations and Immune Checkpoints. **Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia**, v. 17, n. 1, p. 16-25, jul. 2017.

HOUSEKNECHT, K. L.; BAILE, C. A.; MATTERI, R. L.; SPURLOCK, M. E. The biology of leptin: a review. **J Anim Sci** , v. 76, p. 1405–20, 1998.

HU, E.; LIANG, P.; SPIEGELMAN, B. M. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. **J Biol Chem**, v. 271, p. 10697–10703, 1996.

HUG, C.; WANG, J.; AHMAD, N. S.; BOGAN, J. S.; TSAO, T.S.; LODISH, H. F. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v.101, p. 10308–10313, 2004.

HURSTING, S. D.; LASHINGER, L. M.; WHEATLEY, K. W., *et al.* Reducing the weight of cancer: Mechanistic targets for breaking the obesity-carcinogenesis link. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 22, p. 659–669, 2008.

IRONS, R. D.; KERZIC, P. J. Cytogenetics in benzene-associated myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: new insights into a disease continuum. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 13, n. 10, p. 84-82, 2014.

ISHIKAWA, M.; KITAYAMA, J.; KAZAMA, S., et al. Plasma adiponectin and gastric cancer. **Clin Cancer Res.**, v. 11, p. 466-472, 2005.

ISSA, J. P. The myelodysplastic syndrome as a prototypical epigenetic disease. **Blood**, v. 121, n.19, p. 3811-3817, 2013.

JABBAR, K. J.; YIN, C. C.; BUESO-RAMOS, C. E.; LUTHRA, R.; MEDEIROS, L. J.; ZUO, Z. Higher body mass index is associated with better survival in patients with myelodysplastic syndromes. **Leuk Res.**, v. 71, p. 63-66, 2018 doi: 10.1016/j.leukres.2018.07.008.

JAFFE, E. S., SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., HARRIS, N. L., PILERI, S. A., STEIN, H., THIELE, J., VARDIMAN, J. W. WHO classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. **Lyon**, France, 2001.

JAIN, R.K. Normalizing tumor microenvironment to treat cancer: bench to bedside to biomarkers. **J Clin Oncol**, v. 31, p. 2205–18, 2013.

JIANG, J.; DENG, S.; CHEN, Y.; LIANG, S.; MA, N.; XU, Y., et al. Comparison of visceral and body fat indices and anthropometric measures in relation to untreated hypertension by age and gender among Chinese. **International journal of cardiology**, v.219, p. 204-211, 2016.

JOHRER, K.; PLONER, C.; THANGAVADIVEL, S.; WUGGENIG, P.; GREIL, R. Adipocyte-derived players in hematologic tumors: useful novel targets? **Expert Opin Biol Ther**, v. 15, p. 61–77, 2015.

KAKLAMANI, V. G.; SADIM, M.; HSI, A.; OFFIT, K.; ODDOUX, C.; OSTRER, H., et al. Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. **Cancer research**, v. 68, n. 9, p. 3178–3184, 2008. doi:10.1158/0008-5472.

KAKLAMANI, V.; YI, N.; ZHANG, K., et al. Polymorphisms of ADIPOQ and ADIPOR1 and prostate cancer risk. **Metab Clin Exp**, v. 60, p. 1234–1243, 2011.

KATARA, P. Single nucleotide polymorphism and its dynamics for pharmacogenomics. **Interdiscip Sci**, v. 6, n. 2, p. 85-92, 2014. Acesso em 5 maio de 2019. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172446> >.

KATSUDA, Y; ASANO, A; MURASE, Y., et al. Association of genetic variation of the adiponectin gene with body fat distribution and carotid atherosclerosis in Japanese obese subjects. **J Atheroscler Thromb.**, v. 14, n. 1, p.19–26, 2007.

KELLY, T.L; WILSON, K. E; HEYMSFIELD, S. B. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. **PloS One**, v. 4, n. 9, e. 7038, 2009, doi:10.1371/journal.pone.0007038

KINLEN, D.; CODY, D.; O'SHEA, D. Complications of obesity. **QJM: In International Journal of Medicine**, v. 111, n. 7, p. 437–443, 2018. doi:10.1093/qjmed/hcx152

KISHIDA, K.; FUNAHASHI, T.; SHIMOMURA, I. Adiponectin as a routine clinical

biomarker. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.**, v. 28, n. 1, p. 119-30, 2014 doi: 10.1016/j.beem.2013.08.006.

KOMROKJI, R. S.; ZHANG, L.; BENNETT, J. M. Myelodysplastic syndromes classification and risk stratification. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 24, n. 2, p. 443-57, 2010. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359636> >.

KRAAKMAN, M. J.; KAMMOUN, H. L.; DRAGOLJEVIC, D., *et al.* Leptin-deficient obesity prolongs survival in a murine model of myelodysplastic syndrome. **Haematologica.**, v. 103, n.4, p. 597–606, 2018 doi:10.3324/haematol.2017.181958

KYRIAKOU, T.; COLLINS, L. J.; SPENCER-JONES, N. J.; MALCOLM, C.; WANG, X.; SNIEDER, H., *et al.* Adiponectin gene ADIPOQ SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. **Journal of Human Genetics.**, v. 53, p. 718–727, 2008.

KYRGIU, M.; KALLIALA, I.; MARKOZANNES, G.; GUNTER, M. J.; PARASKEVAIDIS, E.; GABRA, H., *et al.* Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 356, p. j477, 2017. doi:10.1136/bmj.j477.

LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANTI, C.; LOOMIS, D.; GROSSE, Y.; BIANCHINI, F.; STRAIF, K. Body Fatness and Cancer- Viewpoint of the IARC Working Group. **N Engl J Med**, v. 375, p. 794-8, 2016.

LAMARQUE, M. *et al.* The revised IPSS is a powerful tool to evaluate the outcome of MDS patients treated with azacitidine: the GFM experience. **Blood**, v. 120, n. 25, p. 5084-5, 2012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243156> >.

LANG, K.; RATKE, J. Leptin and Adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. **Cell Communication and Signaling**, v. 7, article 27, 2009.

LARSSON, S.C.; WOLK, A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. **Int. J. Cancer**, v. 122, p. 1418–1421, 2008.

LEE, C.M.Y.; HUXLEY, R. R.; WILDMAN, R. P.; WOODWARD, M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 61, n. 7, p. 646-53, 2008.

LEE, E. J.; PODOLTSEV, N; GORE, S. D.; ZEIDAN, A. M. The evolving field of prognostication and risk stratification in MDS: Recent developments and future directions. **Blood Rev**, v. 30, n. 1, p.1-10, 2016. ISSN 1532-1681. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26119927> >

LEE, J. Y.; CHO, J. K.; HONG, H. R.; JIN, Y. Y.; KANG, H. S. Genetic effects of adiponectin single nucleotide polymorphisms on the clustering of metabolic risk factors in young Korean adults. **Eur J Appl Physiol.**, v. 112, n.2, p. 623-9, 2012 doi: 10.1007/s00421-011-2015-z.

LEITCH, H. A.; BUCKSTEIN, R.; ZHU, N.; NEVILL, T. J.; YEE, K. W. L.; LEBER, B. et al. Iron overload in myelodysplastic syndromes: Evidence based guidelines from the Canadian consortium on MDS. **Leuk Res.**, v. 74, p. 21-41, 2018 doi: 10.1016/j.leukres.2018.09.005

LENNON, H.; SPERRIN, M.; BADRICK, E.; RENEHAN, A. G. The obesity paradox in cancer: a review. **Curr Oncol Rep.**, v. 18, n. 9, p. 56, 2016

LI, Q; MA, Y; SANG, W; CUI, W; LI, X; LIU, X; ZHANG, W. Five common haplotype-tagging variants of adiponectin (ADIPOQ) and cancer susceptibility: a meta-analysis. **Genet Test Mol Biomarkers.**, v. 18, n. 6, p. 417-24, 2014 doi: 10.1089/gtmb.2013.0493

LI, L.L; KANG, X.L; RAN, X.J, *et al.* Associations between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with type 2 diabetes. **Clin Exp Pharmacol Physiol.**, v. 34, n. 12, p.1287–1290, 2007.

LI, Y; LI, X; SHI, L; YANG, M; YANG, Y; *et al.* Association of adiponectin SNP+45 and SNP+276 with type 2 diabetes in Han Chinese populations: a meta-analysis of 26 case-control studies. **PLoS One**, v. 6, e19686, 2011.

LICHTMAN, M.A. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. **Oncologist**, v. 15, p.1083–101, 2010.

LIGIBEL, J. A.; ALFANO, C. M.; COURNEYA, K. S.; DEMARK-WAHNEFRIED, W.; BURGER, R. A.; CHLEBOWSKI, R. T., *et al.* American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. **J Clin Oncol.**, v. 32, p. 3568-74, 2014.

LIN, W. Y.; LEE, L. T.; CHEN, C. Y.; LO, H.; HSIA, H.H.; LIU, I.L., *et al.* Optimal cut-off values for obesity: using simple anthropometric indices to predict cardiovascular risk factors in Taiwan. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v.26, p. 1232–8, 2002.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v. 1, p. 55-67, 1994.

LIU, P.; MA, F.; LOU, H.; LIU, Y. The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. **BMC Public Health.**, v. 13, p. 629, 2013, doi: 10.1186/1471-2458-13-629.

LIU, L.; ZHONG, R.; WEI, S., *et al.* Interactions between genetic variants in the adiponectin, adiponectin receptor 1 and environmental factors on the risk of colorectal cancer. **PLoS One.**, v. 6, p. e27301, 2011.

LOHMAN, T. G. Advances in body composition assessment. Current issues in exercise science series. **Monograph nº 3.** Champagne, Illinois: Human Kinetics, 1992.

LORAND-METZE, I; NIERO-MELO, L; BUZZINI, R; BERNARDO, W.M. Part 2: Myelodysplastic syndromes - classification systems. **Hematol Transfus Cell Ther.** v.40, n. 3, p. 262–266, 2018. doi:10.1016/j.htct.2018.05.005

MA, X. Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. **The American Journal Of Medicine**, v. 125, n. 7, 2012.

MA, X.; LIM, U.; PARK, Y.; MAYNE, S. T.; WANG, R.; HARTGE, P., *et al.* Obesity, lifestyle factors, and risk of myelodysplastic syndromes in a large US cohort. **Am. J. Epidemiol.**, v. 169, p. 1492–1499, 2009.

MACINNIS, R. J.; ENGLISH, D. R.; HOPPER, J. L.; GILES, G. G. Body size and composition and the risk of lymphohematopoietic malignancies. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 97, n. 15, p. 1154–1157, 2005.

MAEDA, K.; OKUBO, K.; SHIMOMURA, I.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y.; MATSUBARA, K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 221, p. 286–289, 1996.

MAGALHÃES, S. M. M.; LORAND-METZE, I. Síndromes mielodisplásicas: protocolo de exclusão. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.26, n. 4, 2004.

MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes Mielodisplásicas – diagnóstico de exclusão. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**, v. 28, n. 3, p. 175-177, 2006.

MAGALHÃES, S. M. M. *et al.* Epidemiological and Clinicopathological Data From the Brazilian Registry of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Comparative Analysis Between Different Geographic Areas. **Blood**, v. 116, n. 21, p. 785-786, 2010. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/41967>>.

MAGALHÃES, S. M. M.; NIERO-MELO, L.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F.; VELOSSO, E. D. R. P., *et al.* Guidelines on myelodysplastic syndromes: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. **Hematol Transfus Cell Ther.**, v. 40, n. 3, p.255–261, 2018. doi:10.1016/j.htct.2018.05.004

MALCOVATI, L. *et al.* A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for Predicting Survival in Myelodysplastic Syndromes. **Blood**, v. 106, n. 11, p.788, 2005.

MALCOVATI, L. LINDENBERG, E.H.; BROWEN, D., *et al.* Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net. **Blood**, v. 122, n. 17, p.2943-2964, 2013.

MANTZOROS, C.; PETRIDOU, E.; DESSYPRIS, N., *et al.* Adiponectin and breast cancer risk. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 89, p. 1102-1107, 2004.

MARINO, K.; TOUSOULIS, D.; ANTONOPOULOS, A. S.; STEFANADI, E.; STEFANADIS C. Obesity and cardiovascular disease: From pathophysiology to risk stratification. **Int J Cardiol.**, v. 138, p. 3–8, 2010.

MARISAVLJEVIC, D.; SAVIC, A.; ZEREMSKI, V.; STANISAVLJEVIC, N.; JELIC, S. Myelodysplastic syndromes in adults aged less than 50 years: incidence and

clinicopathological data. **J Buon.**, v. 19, n. 4, p. 999-1005, 2014. Disponível em: <https://www.jbuon.com/archive/19-4-999.pdf>. Acessada em 12 nov. 2019.

MASAMOTO, Y.; ARAI, S.; SATO, T.; KUBOTA, N.; TAKAMOTO, I.; KADOWAKI, T.; KUROKAWA, M. Adiponectin enhances quiescence exit of murine hematopoietic stem cells and hematopoietic recovery through mTORC1 potentiation. **Stem Cells**, v. 35, n. 7, p. 1835-1848, 2017.

MASSON, S; GORI, F; LATINI, R; MILANI, V; FLYVBJERG, A; FRYSTYK, J., et al. Adiponectin in chronic heart failure: influence of diabetes and genetic variants. **Eur J Clin Invest.**, v. 41, n. 12, p. 1330-8, 2011 doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02548.x.

MATHEW, H.; CASTRACANE, V.D.; MANTZOROS, C. Adipose tissue and reproductive health. **Metabolism**, v. 86, p. 18-32, 2018. doi: 10.1016 / j.metabol.2017.11.006.

MATSUDA, K.; FUJISHIMA, Y.; MAEDA, N.; MORI, T.; HIRATA, A.; SEKIMOTO, R., et al. Positive feedback regulation between adiponectin and T-cadherin impacts adiponectin levels in tissue and plasma of male mice. **Endocrinology**, v.156, p. 934–946, 2015. doi: 10.1210/en.2014-1618.

MELISTAS, L; MANTZOROS, C. S; KONTOGIANNI, M; ANTONOPOULOU, S; ORDOVAS, J. M; YIANNAKOURIS, N. Association of the +45T . G and +276G . T polymorphisms in the adiponectin gene with insulin resistance in nondiabetic Greek women. **Eur J Endocrinol.**, v. 161, n.6, p. 845–852, 2009.

MENDONÇA, P. S; PINHEIRO, R. F.; MAGALHÃES, S. M. M. The critical role of comorbidities and polypharmacy in lower risk myelodysplastic patients: is there any difference between countries? **Med Oncol.**, v. 35, p.143, 2018 <https://doi.org/10.1007/s12032-018-1205-5>.

MENDONÇA, P. S; PINHEIRO, R. F.; MAGALHÃES, S. M. M. Myelodysplastic Syndrome Over Time: A Comparative Analysis of Overall Outcome. **Mayo Clin Proc.**, v. 94, n. 12, p. 2593-2594, 2019 doi: 10.1016/j.mayocp.2019.10.004.

MIHU, D.; CIORTEA, R.; MIHU, C. M. Abdominal adiposity through adipocyte secretion products, a risk factor for endometrial cancer. **Gynecol Endocrinol.**, v. 29, n. 5, p. 448-51, 2013 doi: 10.3109/09513590.2012.752452.

MISHRA, A.; ROLLISON, D. E.; AL ALI, N. H.; CORRALES-YEPEZ, M.; PEARLIE K EPLING-BURNETTE, P. K.; LANCET, J. E., *et al.* Obesity Is Poor Prognostic Factor in Lower Risk Myelodysplastic Syndrome. **Blood**, v. 118, 5018–5018, 2011.

MOORE, L. L; CHADID, S; SINGER, M. R; KREGGER, B. E; DENIS, G. V. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, v. 23, n. 10, p. 2057-65, 2014. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0240

MURPHY, F.; KROLL, M. E.; PIRIE, K.; REEVES, G.; GREEN, J.; BERAL, V. Body size in relation to incidence of subtypes of haematological malignancy in the prospective million women study. **Br. J. Cancer**, v. 108, p. 2390–2398, 2013.

MUSSOI, T. D. Avaliação Antropométrica. **Avaliação Nutricional na Prática Clínica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2014. p. 5-109

NAKANO, Y.; TOBE, T.; CHOI-MIURA, N.H.; MAZDA, T.; TOMITA, M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. **J Biochem.**, v. 120, p. 803–812, 1996.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION - NCBI. NCBI databases: ADIPOQ [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9370>. Visualizado em: 25 de agosto de 2019.

NAVEIRAS, O.; NARDI, V.; WENZEL, P. L.; HAUSCHKA, P. V.; FAHEY, F.; DALEY, G.Q. Bone marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. **Nature.**, v. 460, n. 7252, p. 259–263, 2009. doi: 10.1038/nature08099

NAZARE, J. A.; SMITH, J. D.; BOREL, A. L.; HAFFNER, S. M.; BALKAU, B.; ROSS, R., et al. Ethnic influences on the relations between abdominal subcutaneous and visceral adiposity, liver fat, and cardiometabolic risk profile: the International Study of Prediction of Intra-Abdominal Adiposity and Its Relationship With Cardiometabolic Risk/Intra-Abdominal Adiposity. **Am J Clin Nutr.**, v. 96, p. 714–726, 2012.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION - NCD-RisC. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **Lancet**, v. 387, p. 1377-96, 2016. doi 10.1016/S0140-6736(16)30054-X

NEUKIRCHEN, J. *et al.* Incidence and prevalence of myelodysplastic syndromes: Data from the Düsseldorf MDS-registry. **Leukemia Research**, v. 35, n. 12, p.1591-1596, 2011.

NEUKIRCHEN, J. *et al.* Validation of the revised international prognostic scoring system (IPSS-R) in patients with myelodysplastic syndrome: a multicenter study. **Leuk Res**, v. 38, n. 1, p. 57-64, Jan 2014. ISSN 1873-5835. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24238640> >.

NIEMEYER, C. M.; BAUMANN, I. Myelodysplastic syndrome in children and adolescents. **Semin Hematol.**, v. 45, n. 1, p. 60-70, 2008.

NIGRO, E.; SCUDIERO, O.; MONACO, M.L., *et al.* New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. **Biomed Res Int.**, v. 2014, p. 658913, 2014. doi: 10.1155/2014/658913

NIGRO, E.; SCUDIERO, O.; SARNATARO, D.; MAZZARELLA, G.; SOFIA, M.; BIANCO, A.; DANIELE, A. Adiponectin affects lung epithelial A549 cell viability

counteracting TNF α and IL-1 β toxicity through AdipoR1. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 45, n. 6, p. 1145–1153, 2013.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M., *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**, v. 384, p. 766-81, 2014. Doi 10.1016/S0140-6736(14)60460-8

NGUYEN NGOC, H.; KRIENGSINYOS, W.; ROJROONGWASINKUL, N.; AEKPLAKORN, W. Association of Adiposity Indices with Hypertension in Middle-Aged and Elderly Thai Population: National Health Examination Survey 2009 (NHES-IV). **J Cardiovasc Dev Dis.**, v. 6, n. 1, pii: E13, 2019. doi: 10.3390/jcdd6010013.

OBEID, S.; HEBBARD, L. Role of adiponectin and its receptors in cancer. **Cancer Biol Med.**, v. 9, n. 4, p. 213–220, 2012. doi:10.7497/j.issn.2095-3941.2012.04.001

O'FLANAGAN, C. H.; BOWER, L. W.; ALLOTT, E. H.; HURSTING, S. D. Molecular and metabolic mechanisms underlying the obesity–cancer link, in: I. Romieu, L. Dossus, W. Willett (Eds.), **Energy Balancer and Obesity** (IARC Working Group Reports 10, International Agency for Research on Cancer), Lyon, 2017.

OKORODUDU, D.O., *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. **Int J Obes** (Lond), v. 34, p. 791–9, 2010.

OLIVEIRA, C. S; GIUFFRIDA, F. M; CRISPIM, F; SADDI-ROSA, P; REIS, A. F. ADIPOQ and adiponectin: the common ground of hyperglycemia and coronary artery disease? **Arq Bras Endocrinol Metabol.**, v. 55, n. 7, p. 446-54, 2011.

OLIVEIRA, C. S.; SADDI-ROSA, P.; CRISPIM, F.; CANANI, L. H.; GERCHMAN, F.; GIUFFRIDA, F. M., *et al.* Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. **J Diabetes Complications**, v. 26, n. 2, p. 94-8, 2012 doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.008.

OPENSNP databases: SNP rs2241766 [Internet]. Disponível em: <https://opensnp.org/snps/rs2241766>. Acesso em: 25 de agosto de 2019a.

OPENSNP databases: SNP rs1501299 [Internet]. openSNP. Disponível em: <https://www.opensnp.org/snps/rs1501299>. Acesso em: 21 de agosto de 2019b.

ORAZI, A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leucemia, myelodysplastic syndrome and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. **Pathobiology**, v.74, p. 97-114, 2007.

OUCHI N.; WALSH, K. Adiponectin as an anti-inflammatory fator. **Clinica Chimica Acta**, v. 380, n. 1-2, p. 24–30, 2007.

PARK, J. W; PARK, J; JEE, S. H. ADIPOQ gene variants associated with susceptibility to obesity and low serum adiponectin levels in healthy Koreans. **Epidemiol Health.**, v. 33, e2011003, 2011.

PARK, J.; EUHUS, D. M.; SCHERER, P. E. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. **Endocr Rev**, v. 32, p. 550–70, 2011.

PARKASH, O.; AKRAM, M. Hereditary Hemochromatosis. **J Coll Physicians Surg Pak.**, v. 25, n. 9, p. 644-7, 2015.

PARIDA, S.; SIDDHARTH, S.; SHARMA, D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2519, 2019 doi:10.3390/ijms20102519

PARTIDA-PEREZ, M.; DE LA LUZ AYALA-MADRIGAL, M.; PEREGRINA-SANDOVAL, J.; MACIAS-GOMEZ, N.; MORENO-ORTIZ, J.; LEAL-UGARTE, E., et al. Association of LEP and ADIPOQ common variants with colorectal cancer in Mexican patients. **Cancer Biomark.**, v. 7, n. 3, p. 117–121, 2010. doi:10.3233/CBM-20100154

PAZ-FILHO, G.; LIM, E. L.; WONG, M. L.; LICINIO, J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. **Front Biosci.**, v. 16, p. 1634–1650, 2011.

PEI, Y; XU, Y; NIU, W. Causal relevance of circulating adiponectin with cancer: a meta-analysis implementing Mendelian randomization. **Tumour Biol.**, v. 36, n. 2, p.585-94, 2015 doi: 10.1007/s13277-014-2654-x.

PETRIDOU, E.; MANTZOROS, C.; DESSYPRIS, N., *et al.* Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, p. 993-997, 2003.

PETRIDOU, E.; MANTZOROS, C. S.; DESSYPRIS, N.; DIKALIOTI, S. K.; TRICHOPOULOS, D. Adiponectin in relation to childhood myeloblastic leukaemia. **Br J Cancer**, v. 94, p. 156–160, 2006.

PETRIDOU, E. T.; SERGENTANIS, T. N.; DESSYPRIS, N., *et al.* Serum adiponectin as a predictor of childhood non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide case-control study. **J Clin Oncol.**, v. 27, p. 5049-5055, 2009.

PINHEIRO, R. F.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F., Síndrome mielodisplásica secundária à quimio ou radioterapia –SMD relacionada a tratamento. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 3, n. 28, p.201-203, 2006.

PISCHON, T.; BOEING, H.; HOFFMANN, K.; BERGMANN, M.; SCHULZE, M.B.; OVERVAD, K., et al. General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. **New England Journal of Medicine.**, v. 359, n. 20, p. 2105-20, 2008a.

PISCHON, T.; NOTHLINGS, U.; BOEING, H. Obesity and cancer. **Proc Nutr Soc.**, v. 67, p.128–45, 2008b.

POYNTER, J. N.; RICHARDSON, M.; BLAIR, C. K.; ROESLER, M. A.; HIRSCH, B. A.; NGUYEN, P., *et al.* Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. **Cancer epidemiology**, v. 40, p. 134–140, 2016 doi:10.1016/j.canep.2015.12.005

QI, L.; DORIA, A.; MANSON, J.E.; MEIGS, J.B.; HUNTER, D.; MANTZOROS, C.S.; HU, F.B. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 55, n. 5, p. 1512–1516, 2006.

RAMYA, K.; AYYAPPA, K. A.; GHOSH, S.; MOHAN, V.; RADHA, V. Genetic association of ADIPOQ gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. **Gene.**, v. 532, p. 253–262, 2013.

REZENDE, L. F. M.; ARNOLD, H.; RABACOW, F. M.; LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; GIOVANNUCCI, E., *et al.* The increasing burden of cancer attributable to high body mass index in Brazil. **Cancer Epidemiol.**, v. 54, p. 63-70, 2018. doi: 10.1016/j.canep.2018.03.006.

REZENDE, L. F. M.; LEE, D. H.; LOUZADA, M. L. D. C.; SONG, M.; GIOVANNUCCI, E.; ELUF-NETO, J. Proportion of cancer cases and deaths attributable to lifestyle risk factors in Brazil. **Cancer Epidemiol.**, v. 59, p.148-157, 2019 doi: 10.1016/j.canep.2019.01.021.

ROBERTS, D. L.; DIVE, C.; RENEHAN, A. G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New perspectives. **Annu Rev Med.**, v. 61, p. 301–316, 2010.

ROMERO-CORRAL, A.; SOMERS, V. K.; SIERRA-JOHNSON, J.; THOMAS, R.J.; COLLAZO-CLAVELL, M. L.; KORINEK, J., *et al.* Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. **Int J Obes.**, v. 32, n. 6, p. 959-66, 2008.

ROSEN, C. J.; ACKERT-BICKNELL, C.; RODRIGUEZ, J. P.; PINO, A. M. Marrow fat and the bone microenvironment: developmental, functional, and pathological implications. **Crit Rev Eukaryot Gene Expr.**, v. 19, n. 2, p. 109–124, 2009.

ROSS, J. A.; PARKER, E.; BLAIR, C. K.; CERHAN, J. R.; FOLSOM, A. R. Body mass index and risk of leukemia in older women. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 13, n. 11, p. 1810–1813, 2004.

SABERI HOSNIJEH, F.; ROMIEU, I.; GALLO, V.; RIBOLI, E.; TJONNELAND, A.; HALKJAER, J., *et al.* Anthropometric characteristics and risk of lymphoid and myeloid leukemia in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Cancer Causes Control.**, v. 24, p. 427–438, 2013.

SAHIN-EFE, A.; KATSIKERIS, F.; MANTZOROS, C. S. Advances in adipokines. **Metabolism.**, v. 61, p. 1659-65, 2012.

SALAÜN, H.; THARIAT, J.; VIGNOT, M.; MERROUCHE, Y.; VIGNOT, S. Obesity and cancer. **Bull Cancer**, v. 104, n. 1, p 30-41, 2017. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.11.012.

SCHEID, M. P.; SWEENEY, G. The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 15, n. 2, p. 157–167, 2014. doi: 10.1007/s11154-013-9265-5.

SCHERER, P. E. The Multifaceted Roles of Adipose Tissue-Therapeutic Targets for Diabetes and Beyond: The 2015 Banting Lecture. **Diabetes**, v. 65, p. 1452–1461, 2016.

SCHERER, P.E.; WILLIAMS, S.; FOGLIANO, M.; BALDINI, G.; LODISH, H. F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **J Biol Chem**, v. 270, p. 26746–26749, 1995.

SCHULZE, M. B.; SHAI, I.; RIMM, E. B.; LI, T.; RIFAI, N.; HU, F. B. Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. **Diabetes**, v., 54, p. 534–9, 2005.

SEKERES, M.A., The Epidemiology of Myelodysplastic Syndromes. **Hematology/oncology Clinics Of North America**, v. 24, n. 2, p.287-294, 2010.

SERRETTA, V.; ABRATE, A.; SIRACUSANO, S.; GESOLFO, C. S.; VELLA, M.; DI MAIDA, F., *et al.* Clinical and biochemical markers of visceral adipose tissue activity: Body mass index, visceral adiposity index, leptin, adiponectin, and matrix metalloproteinase-3. Correlation with Gleason patterns 4 and 5 at prostate biopsy. **Urol Ann.**, v.10, n. 3, p. 280-286, 2018 doi: 10.4103/UA.UA_188_17.

SHAFAT, M. S.; OELLERICH, T.; MOHR, S.; ROBINSON, S. D.; EDWARDS, D. R.; MARLEIN, C. R., *et al.* Leukemic blasts program bone marrow adipocytes to generate a protumoral microenvironment. **Blood.**, v. 129, n. 10, p. 1320–32, 2017.

SHAHRABI, S. *et al.*, Genetics and epigenetics of myelodysplastic syndromes and response to drug therapy: new insights. **Oncology Reviews**, v. 10, n. 2, p.78-85, 2016.

SHIMON, I.; SHPILBERG, O. The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. **Leukemia Research**, v. 19, p. 233–240, 1995.

SHUSTER, A.; PATLAS, M.; PINTHUS, J. H.; MOURTZAKIS, M. The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. **Br. J. Radiol.**, v. 85, p. 1–10, 2012. doi:10.1259/bjr/38447238.

SIITONEN, N; PULKKINEN, L; LINDSTRÖM, J. *et al.* Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. **BMC Med Genet.**, v.12, n. 5, 2011.

SINGER, P.; BLASER, A. R.; BERGER, M. M.; ALHAZZANI, W.; CALDER, P. C.; CASAER, M. P, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. **Clinical Nutrition**, v. 38, n., 1, p. 48 – 79, 2019
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>

SIRI, W. E. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozek, J.; Henschel, A. **Techniques for Measuring Body Composition**. Washington: National Academy of Sciences, 1961.

SJÖSTRÖM, L.; GUMMESSON, A.; SJÖSTRÖM, C. D., *et al.* Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): A prospective, controlled intervention trial. **Lancet Oncol.**, v. 10, p. 653– 662, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIA (SBD). **V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose**, v. 101, n. 4, sup. 1, 2013.

SPYROU, N.; AVGERINOS, K.I.; MANTZOROS, C.S.; DALAMAGA, M. Classic and Novel Adipocytokines at the Intersection of Obesity and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Strategies. **Curr Obes Rep.**, v. 7, n. 4, p.260-275, 2018 doi: 10.1007/s13679-018-0318-7.

SRIVASTAVA, R.; BATRA, A.; TYAGI, A.; DHAWAN, D.; RAMAKRISHNAN, L.; BAKHSHI, S. Adiponectin correlates with obesity: A study of 159 childhood acute leukemia survivors from India. **Indian. J. Cancer**, v. 52, n. 2, p. 195-7, 2015 doi: 10.4103/0019-509X.175824.

STEENSMA, D. P. Dysplasia has a differential diagnosis: distinguishing genuine myelodysplastic syndromes (MDS) from mimics, imitators, copycats and impostors. **Curr Hematol Malig Rep**, v. 7, n. 4, p.310-320, 2012.

STEENSMA, D. P. Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Treatment. **Mayo Clin Proc.**, v. 90, n. 7, p. 969-983, 2015.

STEVENS, G. A.; SINGH, G. M.; LU, Y., *et al.* Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. **Popul Health Metr**, v.10, p. 22, 2012. Doi: 10.1186/1478-7954-10-22

STOLZENBERG-SOLOMON, R. Z.; WEINSTEIN, S.; POLLAK, M., *et al.* Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. **Am J Epidemiol**, v. 168, p.1047-1055, 2008.

STROM, S. S.; VÉLEZ-BRAVO, V.; ESTEY, E. H. Epidemiology of myelodysplastic syndromes. **Semin Hematol.**, v. 45, n. 1, p.8-13, 2008. doi: 10.1053/j.seminhematol.2007.10.003.

SWERDLOW, S. H. *et al.* **WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**. 4th edition. Lyon, France: IARC Press, 2008.

THIELE, J. *et al.* European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. **Haematologica**, v. 90, n. 8, p. 1128-32, 2005. ISSN 1592-8721. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079113> >.

TAKAHASHI, M; ARITA, Y; YAMAGATA, K, *et al.* Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. **Int J Obes.**, v. 24, p.861–868, 2000.

TAKEOKA, Y.; SAKATOKU, K.; MIURA, A., *et al.* Prognostic effect of low subcutaneous adipose tissue on survival outcome in patients with Multiple Myeloma. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk.**, v. 16, n. 8, p. 434–441, 2016.

TERAS, L. R.; PATEL, A. V.; CARTER, B. D.; REES-PUNIA, E.; MCCULLOUGH, M. L.; GAPSTUR, S. M. Anthropometric factors and risk of myeloid leukaemias and myelodysplastic syndromes: a prospective study and meta-analysis. **British Journal of Hematology**, v.186, n. 2, p. 243-254, 2019 doi: 10.1111/bjh.15904.

TSUCHIDA, A.; YAMAUCHI, T.; ITO, Y.; HADA, Y.; MAKI, T.; TAKEKAWA, S., *et al.* 2004 Insulin/Foxo1 pathway regulates expression levels of adiponectin receptors and adiponectin sensitivity. **J Biol Chem.**, v. 279, p. 30817–30822, 2004.

TU, Y.; YU, Q.; FAN, G.; YANG, P.; LAI, Q.; YANG, F. *et al.* Assessment of type 2 diabetes risk conferred by SNPs rs2241766 and rs1501299 in the ADIPOQ gene, a case/control study combined with meta-analyses. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 396, p. 1–9, 2014.

TUMMINIA, A.; VINCIGUERRA, F.; PARISI, M.; GRAZIANO, M.; SCIACCA, L.; BARATTA, R.; FRITTITTA, L. Adipose Tissue, Obesity and Adiponectin: Role in Endocrine Cancer Risk. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 20, n. 12, p. 2863, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20122863>

UPADHYAY, J.; FARR, O.; PERAKAKIS, N.; GHALY, W.; MANTZOROS, C. Obesity as a Disease. **Med Clin North Am.**, v. 102, p.13-33, 2018.

VAN ITALLIE, T. B.; YANG, M. U.; HEYMSFIELD, S. B.; FUNK, R.C.; BOILEAU, R.A. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. **Am J Clin Nutr.**, v. 52, n. 6, p. 953–959, 1990.

VALERO, P.; SOUKI, A.; RODRÍGUEZ, N.A., *et al.* Aspectos básicos en obesidad. Barranquilla: Ediciones Universidad Simón Bolívar; 2018.

VASCONCELOS, A. M. N.; GOMES, M. M. F. Transição demográfica: a experiência brasileira. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 21, n. 4, p. 539-548, 2012. Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742012000400003&lng=pt&nrm=iso Acesso em 26 de setembro de 2019.

VASSALLO, J; MAGALHÃES, S. M. M. Síndromes mielodisplásicas e mielodisplásicas/mieloproliferativas. **Rev Bras Hematol e Hemoter**, v. 31, p. 267-72, 2009.

VELDHUIS-VLUG, A.G.; ROSEN, C.J. Clinical implications of bone marrow adiposity. **Journal of Internal Medicine**, v. 283, p. 121–139, 2018.

VENDRAMINI, M. F.; PEREIRA, A. C.; FERREIRA, S. R.; KASAMATSU, T. S.; MOISÉS, R. S. Japanese Brazilian Diabetes Study Group. Association of genetic variants in the adiponectin encoding gene (ADIPOQ) with type 2 diabetes in Japanese Brazilians. **J Diabetes Complications**, v. 24, n.2, p.115–120, 2010.

VICTORA, C. G.; BARRETO, M. L.; DO CARMO LEAL, M.; MONTEIRO, C. A.; SCHMIDT, M. I.; PAIM, J. *et al.* Health conditions and health-policy innovations in Brazil: the way forward, **Lancet**, v. 377, n. 9782, p. 2042–2053, 2011. doi: 10.1016 / S0140-6736 (11) 60055-X.

VISCONTE, C., *et al.* Molecular Pathogenesis of Myelodysplastic Syndromes. **Translational Medicine**, v. 8, n. 4, p. 19-30, 2014.

VOSO, M. T. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System (IPSS) predicts survival and leukemic evolution of myelodysplastic syndromes significantly better than IPSS and WHO Prognostic Scoring System: validation by the Gruppo Romano Mielodisplasie Italian Regional Database. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 21, p. 2671-7, 2013. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23796988> >.

VUCENIK, I.; STAINS, J. P. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. **Ann N Y Acad Sci**, v.1271, p. 37-43, 2012.

WAJCHENBERG, B. L.; GIANNELLA-NETO, D.; DA SILVA, M. E.; SANTOS, R. F. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. **Horm. Metab. Res.**, v. 34, p. 616–621, 2002 doi:10.1055/s-2002-38256.

WAKI, H.; YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; KITA, S.; ITO, Y.; HADA, Y., *et al.* Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. **Endocrinology**, v. 146, p. 790–796, 2005.

WALTER, M.J. *et al.*, Clonal diversity of recurrently mutated genes in myelodysplastic syndromes. **Leukemia**, v. 27, n. 6, p.1275-1282, 2013.

WANG, H.; WU, J.; GU, W.; WANG, B.; WAN, F.; DAI, B. *et al.* Serum Adiponectin Level May be an Independent Predictor of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. **J Cancer**, v. 7, n. 10, p. 1340-6, 2016 doi: 10.7150/jca.14716.

WANG, Y.; LAM, K. S. L.; XU, A. Adiponectin as a negative regulator in obesity-related mammary carcinogenesis. **Cell Res.**, v. 17, p.280–2, 2007. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.14>.

WANG, Y.; LAM, K. S.; XU, J. Y., LU, G.; XU, L. Y.; COOPER, G. J.; XU, A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. **J Biol Chem**, v. 280, p.18341–7, 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15734737>

WEI, E. K.; GIOVANNUCCI, E.; FUCHS, C. S., *et al.* Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. **J Natl Cancer Inst.**, v. 97, p. 1688-1694, 2005.

WEINBERG, O. K.; HASSERJIAN, R. P. The current approach to the diagnosis of myelodysplastic syndromes. **Sem Hematol**, v. 56, p. 15-21, 2019.

WOLACH, O.; STONE, R. Autoimmunity and Inflammation in Myelodysplastic Syndromes. **Acta Haematologica**, v. 136, p.108-117, 2016.

WOLF, A. M.; WOLF, D.; RUMPOLD, H., *et al.* Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. **Biochem Biophys Res Commun**, v.323, p. 630-635, 2004.

WOLIN, K. Y.; COLDITZ, G. A. Can weight loss prevent cancer? **Br J Cancer**, v. 99, p. 995–999, 2008.

WOLTERS, M.; JOSLOWSKI, G.; PLACHTA-DANIELZIK, S.; STANDL, M.; MÜLLER, M. J.; AHRENS, W.; BUYKEN, A. E. Dietary Patterns in Primary School are of Prospective Relevance for the Development of Body Composition in Two German Pediatric Populations. **Nutrients**, v. 10, n. 10, p. 1442, 2018.
doi:10.3390/nu10101442

WONG, G. W.; WANG, J.; HUG, C.; TSAO, T. S.; LODISH, H.F. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 101, n. 28, p. 10302–10307, 2004.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective Continuous Update Project Expert Report, 2018.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Continuous Update Project Expert Report 2018**. Disponível em: <<https://www.wcrf.org/>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: **World Health Organization**, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: **World Health Organization**; 2000. (WHO Technical Report Series, 894).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). NCD Country Profile – report of a WHO 2011; Geneva: **World Health Organization**, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact sheet: obesity and overweight. Geneva: **World Health Organization**, 2018. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acessada em 29 de agosto de 2019.

XU, X.; ZHANG, Q.; HU, G.; ZHUANG, Q.; XING, C.; SHI, Y.; LIANG, B., *et al.* Effect of initial body mass index on survival outcome of patients with myelodysplastic syndrome: a single-center retrospective study. **Leukemia & Lymphoma**, v. 59, n. 1, p.129-137, 2017 doi: 10.1080/10428194.2017.1330477

XU, Y; HE, B; PAN, Y; GU, G; NIE, Z; CHEN, L; LI, R; GAO, T; WANG, S . The roles of ADIPOQ genetic variations in cancer risk: evidence from published studies. **Mol Biol Rep.**, v. 40, n. 2, p. 1135-44, 2013. doi: 10.1007 / s11033-012-2154-2

YAMAUCHI, T.; IWABU, M.; OKADA-IWABU, M.; KADOWAKI, T. Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.28, p. 15–23, 2014.

YANG, Y.; TANG, Z.; AN, T.; ZHAO, L. The impact of iron chelation therapy on patients with lower/intermediate IPSS MDS and the prognostic role of elevated serum ferritin in patients with MDS and AML: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 40, e17406, 2019 doi:10.1097/MD.00000000000017406

YOKOTA, T.; ORITANI, K.; TAKAHASHI, I.; ISHIKAWA, J.; MATSUYAMA, A.; OUCHI, N. *et al.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. **Blood.**, v. 96, p. 1723–1732, 2000.

ZAYANI, N; OMEZZINE, A; BOUMAIZA, I; ACHOUR, O; REBHI, L; REJEB, J., *et al.* Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. **J Clin Lab Anal.**, v. 31, n. 6, p. 1 -10, 2017 doi: 10.1002/jcla.22148.

ZIMMET, P.; MAGLIANO, D.; MATSUZAWA, Y.; ALBERTI, G.; SHAW, J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. **Journal of atherosclerosis and thrombosis.**, v. 12, n. 6, p. 295-300, 2005.

ANEXO I. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUWC

UFC - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO CEARÁ /



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE O PERFIL DE ADIPOCINAS, POLIMORFISMOS DOS GENES LEP E ADIPOQ, MARCADORES DE ADIPOSIDADE E ESTADO NUTRICIONAL DE PORTADORES DE SINDROME MIELODISPLÁSICA

Pesquisador: ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 13404719.3.0000.5054

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.428.312

Apresentação do Projeto:

O estudo é do tipo transversal analítico. A seleção dos participantes será feita no ambulatório através da adesão espontânea dos pacientes após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Serão incluídos aqueles com idade superior a 18 anos, que tenham diagnóstico de SMD confirmado por diagnóstico laboratorial. Os participantes deverão assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil de adipocinas, polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ, de marcadores de adiposidade e estado nutricional em portadores de SMD de baixo e alto risco acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

Objetivo Secundário:

- Investigar características demográficas dos portadores de SMD;
- Avaliar características de prognóstico dos portadores de SMD;•Mensurar os níveis séricos de adiponectina, leptina, resistina e omentina;
- Estimar o consumo alimentar de lipídios dos indivíduos estudados;
- Avaliar o estado nutricional em relação a adiposidade corporal;•Associar o estado nutricional, o

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.428.312

perfil hematológico e os níveis de adiponectina com os polimorfismos dos genes AdipoQ em portadores de SMD;

•Associar o estado nutricional, o perfil hematológico e os níveis de leptina com os polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ em portadores de SMD;

•Avaliar a relação entre a composição corporal, o perfil lipídico, os níveis de adipocinas e variáveis clínico-laboratoriais em pacientes com SMD;

•Avaliar a relação entre a composição corporal, o perfil lipídico, os níveis de adipocinas e critérios prognósticos em pacientes com SMD.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos para a participação no estudo são mínimos, podendo ocorrer um possível e leve incômodo no momento da coleta de sangue periférico, que é realizado no antebraço, ou algum tipo de constrangimento por parte do participante, logo a pesquisadora irá atuar para minimizar a situação, deixando, para tanto, o participante mais a vontade e livre de deixar a sua participação na pesquisa em qualquer momento.

Benefícios:

Além dos participantes da pesquisa receberem o diagnóstico da avaliação nutricional e da avaliação bioquímica, os portadores de SMD que forem diagnosticados em risco nutricional, serão encaminhados para acompanhamento ambulatorial de nutrição. Este estudo também será uma ferramenta para embasar pesquisas futuras.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa relevante que tem por objetivo avaliar o perfil de adipocinas, polimorfismos dos genes LEP e AdipoQ, de marcadores de adiposidade e estado nutricional em portadores de SMD de baixo e alto risco acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (HUWC-UFC).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não se aplica.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 3.428.312

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1289587.pdf	01/06/2019 11:15:00		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_MODIFICADO_EM_31052019.pdf	01/06/2019 11:13:47	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Parecer_Comite_cientifico_NPDM.pdf	09/05/2019 11:37:20	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Declaracao_de_utilizacao_do_labolatorio_de_farmacologia.pdf	19/03/2019 17:07:49	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Declaracao_de_utilizacao_do_labolatorio_de_citogenomica_do_cancer.pdf	19/03/2019 17:06:37	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	carta_de_solicitacao_de_apreciacao_de_projeto_ao_comite_de_etica_da_UFC.pdf	19/03/2019 17:05:14	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Termo_de_ciencia_do_medico_responsavel_pelo_setor.pdf	19/03/2019 17:02:14	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Declaracao_Fiel_Depositario.pdf	19/03/2019 17:00:28	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso_para_utilizacao_de_dados_de_prontuarios.pdf	19/03/2019 16:59:33	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Outros	Declaracao_de_concordancia.pdf	19/03/2019 16:57:29	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_anuencia.pdf	19/03/2019 16:55:48	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Cronograma	Declaracao_Cronograma.pdf	19/03/2019 16:53:43	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Orçamento	Declaracao_Orçamento.pdf	19/03/2019 16:39:51	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	19/03/2019 16:39:28	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	19/03/2019 16:39:05	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	19/03/2019 14:04:04	ANA PATRICIA NOGUEIRA AGUIAR	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br