



**UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
CURSO DE NUTRIÇÃO - MODALIDADE DE EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA –
METODOLOGIA SEMIPRESENCIAL DA UNIVERSIDADE PARANAENSE –
UNIPAR**

LUCIANO SERAPHIM GASQUES

**OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA:
HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES**

UMUARAMA – PR

2021

LUCIANO SERAPHIM GASQUES

**OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA:
HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Nutrição – Universidade Paranaense – Campus Umuarama, como requisito parcial para a obtenção do título Bacharel em Nutrição, sob orientação do Prof. Me. Tatiane Santos Aparecido Gonçalves.

**UMUARAMA
2021**

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Patricia, e às minhas filhas, Bruna e Liz, pela compreensão e incentivo durante minha graduação.

Aos meus pais João Bregolin Gasques (*in memoriam*) e Maria Alice Seraphim Gasques pelo incentivo nos estudos.

Aos amigos da coordenação de medicina, principalmente à Dra. Maria Elena Diegues e a Cinthia Jaillot pelo apoio no trabalho e compreensão na flexibilidade e nas ausências.

À professora Me. Tatiane Santos Aparecido Gonçalves pela orientação e contribuições.

Aos participantes do projeto de Pesquisa em Obesidade Genética pelas discussões e aprendizados.

A UNIPAR pela bolsa concedida para a concretização do curso de Nutrição.

A Deus por toda provisão e pela possibilidade de chegar ao fim de mais um curso.

*“E tudo quanto fizerdes, fazei-o de coração,
como ao Senhor, e não aos homens (...)”*

Cl 3.23 ARC

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	DESENVOLVIMENTO.....	3
	2.1 Perspectiva histórica da compreensão da genética na obesidade	3
	2.2 Principais mecanismos moleculares envolvidos com o controle do peso e a fisiopatologia da Obesidade.....	5
	2.2.1 Via Leptina-Melanocortina	6
	2.2.2 Mecanismos de controle da expressão gênica	7
	2.3 Compilação dos <i>Loci</i> relacionados a obesidade	9
	2.4 Principais genes envolvidos com a obesidade genética não sindrômica.....	14
	2.4.1 Os genes <i>LEP</i> e o <i>LEPR</i>	15
	2.4.2 O gene <i>MC4R</i>	16
	2.4.3 O gene <i>FTO</i>	17
	2.5 Tratamentos possíveis	20
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
4	REFERÊNCIAS	23

OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA: HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES

Autores: Luciano Seraphim Gasques¹, Tatiane Santos Aparecido Gonçalves²

Afiliação:

¹Acadêmico do curso de Nutrição da Universidade Paranaense

²Professora do curso de Nutrição da Universidade Paranaense

RESUMO

A obesidade é definida pelo excesso de gordura corporal acumulada no tecido adiposo quando o indivíduo atinge valores de IMC igual ou superior a 30 Kg/m². Constitui um dos principais fatores de risco para várias doenças não transmissíveis (DNTs) como por exemplo, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e até mesmo o câncer. Embora a obesidade esteja diretamente relacionada com o consumo calórico excessivo em relação ao gasto energético diário, sua etiologia pode estar associada a baixos níveis de atividade física, a alterações neuroendócrinas e aos fatores genéticos. Tendo em vista o componente genético, ela pode ser classificada como sindrômicas e estar associada a alterações cromossômicas estruturais ou numéricas ou ainda como não sindrômica se relacionar principalmente com os polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) em alelos que atuam como herança monogênica, ou ainda, com a interação vários genes (poligênica multifatorial). Embora existam muitas etiologias diferentes, normalmente a obesidade é tratada a partir da mesma abordagem, desconsiderando a fisiologia que a desencadeou. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi abordar a obesidade genética não sindrômica por meio *a)* de uma breve descrição da perspectiva histórica sobre seu entendimento; *b)* da exposição dos principais mecanismos moleculares envolvidos com o controle de peso, *c)* da compilação dos principais genes e SNPs relacionados, *d)* da definição dos principais genes e *e)* da abordagem das principais perspectivas de intervenção.

Palavras-chave: *FTO*, *MC4R*, leptina, obesogênese, epigenética.

NON-SYNDROMIC GENETIC OBESITY: HISTORY, PATHOPHYSIOLOGY AND MAIN GENES

Authors: Luciano Seraphim Gasques¹, Tatiane Santos Aparecido Gonçalves²

Affiliation:

¹Nutrition Student at Universidade Paranaense

²Nutrition Professor at Universidade Paranaense

ABSTRACT

Obesity is defined as excess body fat accumulated in the adipose tissue when the individual reaches BMI values equal to or greater than 30 kg/m². It is one of the main risk factors for several Non-Communicable diseases (NCDs), such as Type 2 Diabetes *mellitus* (T2D), cardiovascular diseases, high blood pressure, stroke and even cancer. Although obesity is directly related to excessive calorie intake in relation to daily energy expenditure, its etiology may be associated with low levels of physical activity, neuroendocrine changes, and genetic factors. In view of the genetic component, it can be selected as syndromic and be associated with chromosomal or numerical changes or as non-syndromic to relate mainly to single nucleotide polymorphisms (SNPs) in alleles that act as monogenic or with an interaction of several genes (multifactorial polygenic). Although there are many different etiologies, obesity is usually treated using the same approach, disregarding the physiology that triggered it. Thus, the aim of this study was to address non-syndromic genetic obesity through *a)* a brief description of a historical perspective on its understanding; *b)* the exposure of the main molecular mechanisms involved with weight control, *c)* the compilation of the main genes and related SNPs, *d)* the definition of the main genes and *e)* the approach of the main intervention representations.

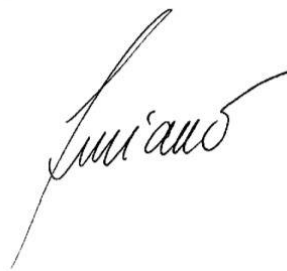
Key words: *FTO*, *MC4R*, leptin, obesogenesis, epigenetics

Umuarama, 05 de novembro de 2021

DECLARAÇÃO DE AUTORIA

Declaro para os devidos fins que eu, LUCIANO SERAPHIM GASQUES, RG: 22765849-8 – SSP-SP, aluno do Curso de Nutrição sou autor do trabalho intitulado: “OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA: HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES”, que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Nutrição.

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.



Luciano Seraphim Gasques
Acadêmico do curso de Nutrição
Universidade Paranaense

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada por valores de Índice de Massa Corporal (IMC) iguais ou superiores a 30 kg/m^2 , que deriva do acúmulo de energia na forma de gordura no tecido adiposo, que geralmente está associada à predisposição genética. É marcada principalmente pelo acúmulo de gordura no organismo. Muitos genes contribuem para os aspectos genéticos, mas principalmente aqueles que envolvem as vias de controle do apetite e às metabólicas (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). Pode ainda ser entendida também como peso corporal desproporcional para a altura, com excessivo acúmulo de tecido adiposo (LIMA et al. 2010).

Caracterizada como uma doença crônica, a obesidade se tornou um dos maiores problemas de saúde mundial, devido ao aumento acelerado do número de casos nas últimas décadas. Esse problema de saúde pública atingiu proporções pandêmicas e traz impactos na saúde e economia mundial (LIMA et al. 2010). Tal dado é ainda mais alarmante devido ao excesso de adiposidade suscetibilizar o desenvolvimento de patologias mais complexas (DENG et al. 2018).

É também considerada um fator de risco significativo ao desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis. Diversos estudos têm associado o alto IMC com acúmulo de gordura abdominal, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica e altos níveis de proteína C reativa (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021). ALONSO et al. (2016) ainda incluem nesta lista diversos tipos de cânceres, dislipidemias e esteatose hepática. Indivíduos com obesidade ou sobrepeso apresentam cerca de 3 vezes mais chances de desenvolverem diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) que os não obesos, além da clara correlação com outras comorbidades já citadas (MERKSTEIN, 2015). Ainda está associada a outros desfechos, como por exemplo, a influência nas concentrações séricas de vitamina B12 (SURENDRAN et al. 2019).

Assim, a obesidade é o maior problema de saúde global associado com morbimortalidade (SANI et al. 2018). Elevados IMCs, em 2014, foram responsáveis por 2,7 milhões mortes associadas às doenças crônicas como as cardiovasculares e 0,9 milhões de indivíduos por diabetes *mellitus*. A Doença renal crônica, neoplasias e desordens músculo esqueléticas, somando um pouco menos que 10% das mortes associadas ao IMC (GBD, 2015). Em 2017, aproximadamente 32% dos brasileiros apresentavam algum grau de sobrepeso sendo que, entre estes, 6,8 milhões de indivíduos apresentavam obesidade (DENG et al. 2018).

O rápido aumento da obesidade coincide com uma profunda mudança no estilo de vida da população marcada pelo aumento da disponibilidade de alimentos calóricos, sedentarismo e

redução da atividade física. A interação entre predisposição genética e meio obesogênico têm sido associadas às principais razões desta pandemia (HEIANZA, 2017). Estes fatores estão aliados ao aumento da acessibilidade aos alimentos com grande concentração energética (KOLAČKOV et al. 2016), principalmente em decorrência dos ultraprocessados (HALL et al. 2019).

A obesidade é uma patologia ligada às questões históricas, ecológicas, econômicas, sociais, culturais, políticas, assim como, aos fatores predisponentes genéticos. Apesar de há mais de um século existirem propostas científicas quanto ao aspecto genético da obesidade, ainda é muito persistente uma visão de que o excesso de peso é apenas uma escolha pessoal/comportamental (JOU, 2014). Portanto, o obeso está associado ao preconceito, discriminação e estigmatização pela sociedade (MALIK; WILLETT; HU, 2103).

Quanto a etiologia da doença, a obesidade é gerada por uma resultante do balanço energético e causada por uma complexa interação de genes específicos, com fatores ambientais e comportamento (ALONSO et al. 2016). De acordo com Mărginean, Mărginean e Meliț (2018), a prevalência mundial de obesidade é determinada por uma interação entre fatores ambientais e suscetibilidade genética individual.

Assim, é possível classificar as obesidades em dois tipos principais: 1) as obesidades sindrômicas, que são resultantes do rearranjo cromossomal e; 2) as não sindrômicas, que podem ser ocasionadas por alterações em um só gene (monogênicas) ou ainda por genes que interagem com outros genes (poligênicas). Outro grupo de manifestações genéticas ligadas têm sido elencado como fator desencadeador da obesidade, as modificações epigenéticas dos ácidos nucleicos. No entanto, as modificações epigenéticas são mais complexas, podem ocorrer em algum tempo e ainda podem ser passadas de geração em geração causando obesidade. Este mecanismo ocorre principalmente durante o desenvolvimento do feto (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

Os estudos que buscam explicar a influência dos fatores genéticos na definição do IMC possuem resultados que variam dependendo da metodologia utilizada, mas sempre indicam uma relação expressiva. Por exemplo, estudos com famílias, gêmeos e relacionamento entre pais e filhos indicam que os fatores genéticos podem explicar de 40 a 70% da variação do IMC na população (ALONSO et al. 2016). Coutinho (2007) encontrou valores que explicam entre 24% e 40% da alteração do IMC pelo componente genético, porém uma meta-regressão investigando a herdabilidade do IMC estimou em 46% esta correlação (ELKS et al. 2012). Por sua vez, os

fatores genéticos parecem representar entre 20% e 25% dos casos de obesidade (PEREIRA; RODRIGUES; CORTEZ, 2019).

As obesidades monogênicas são as mais simples. São ocasionadas pela presença de um gene de comportamento mendeliano e podem apresentar comportamento dominante, recessivo, codominante ou de dominância incompleta, geralmente estão ligadas a via de sinalização da leptina que sinaliza a via anorexigênica ou a orexigênica (TIRTHANI; SAID; REHMAN, 2021). Embora simples, são relativamente mais raras. São geralmente identificadas em indivíduos com a idade em torno de 10 anos e geralmente estão associadas ao desenvolvimento de obesidade mórbida. As formas mais comuns da obesidade costumam ser aquelas complexas, ligadas à interação entre vários genes e o ambiente (ALONSO et al. 2016).

Assim, com o avanço do conhecimento das possíveis etiologias da obesidade, o estudo da interação entre gene e dieta tende a evoluir para a nutrição de precisão, na qual a intervenção nutricional será realizada de uma forma personalizada, onde a etiologia terá um papel preponderante para a prescrição do tratamento, apresentando assim a expectativa de melhores prognósticos (HEIANZA, 2017). Portanto, o aprofundamento de estudos que considerem a influência da genética na etiologia da obesidade, assim como sua herdabilidade, são fundamentais para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Destarte, o objetivo do presente trabalho foi abordar a obesidade genética não sindrômica por meio: *a)* de uma breve descrição da perspectiva histórica sobre seu entendimento; *b)* da exposição dos principais mecanismos fisiopatológicos associados; *c)* da compilação dos principais genes e *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) relacionados; *d)* da definição dos principais genes (*Lep*, *LepR*, *MC4R* e *FTO*) e; *e)* da abordagem das principais possibilidades de intervenção conhecidas.

2 DESENVOLVIMENTO

Tendo em vista uma melhor compreensão do *background* da temática da obesidade e visando ressaltar a necessidade de considerar o componente genético em seu tratamento, em seguida será apresentada uma perspectiva histórica sobre o entendimento da obesidade como uma doença de caráter metabólico/genético.

2.1 Perspectiva histórica da compreensão da genética na obesidade

Para a compreensão da obesidade e sua problemática, atualmente é possível relacionar facilmente sua etiologia com o estilo de vida do indivíduo, seus hábitos alimentares e a sua

regulação metabólica, ocasionada pela genética (MARQUES-LOPES; et al. 2004). Porém, no imaginário popular, ainda permanecem estigmas ocasionando uma compreensão equivocada sobre esta doença. Este fato pode ser facilmente observado na literatura científica. Tomando como exemplo o trabalho de Jou (2014), que em seu levantamento realizado nos Estados Unidos da América, verificou que a maioria dos entrevistados compreendiam a obesidade como resultante apenas da escolha pessoal quanto a hábitos alimentares e de atividade física.

Embora no ideário popular a obesidade é uma doença derivada de uma “escolha pessoal”, desde o início do século XX já se conhece os rudimentos que ligam a obesidade ao seu caráter herdável (genético), definindo-a com os conceitos de obesidade endógena e exógena. O termo “obesidade endógena” foi cunhado em referência a doença oriunda de uma baixa taxa metabólica basal, como por exemplo, as ocasionadas pelo hipotireoidismo. No caso da “obesidade exógena”, o termo refere-se àquela derivada da interação do indivíduo com meio ambiente (PENNINGTON, 1953). Em meados do século XX experimentos mostraram que, embora os obesos pudessem emagrecer aderindo às dietas restritivas, suas taxas metabólicas também eram reduzidas em resposta à redução do peso (JOU, 2014).

Na década de 1960, a Universidade de Vermont observou o efeito de uma alimentação com 10.000 kcal diárias por um período de 200 dias em presos. Como resultado 20 sujeitos da pesquisa aumentaram de 9 a 11 kg seus pesos corporais. Verificaram ainda que suas taxas metabólicas aumentaram juntamente com o aumento de peso, e por este motivo, alguns tiveram dificuldade de manter o ganho de peso acelerado. Ao final deste período tiveram restrição dietética. A maioria dos sujeitos eliminaram o peso que ganharam durante o experimento com relativa facilidade. A exceção deste experimento foram dois presos que possuíam histórico familiar de obesidade, ambos ganharam peso com mais facilidade, mas, tiveram grande dificuldade de perder peso, mesmo em condições de dieta restritiva (JACKS; KERNA, 2018).

Na década de 1980, a Universidade da Pensilvânia, fez uma pesquisa com adultos que tinham sido adotados antes de um ano de idade. Os sujeitos da pesquisa tiveram seus pesos e alturas correlacionadas, tanto com os de seus pais biológicos, quanto com os adotivos. O resultado indicou que seus pesos e alturas se assemelhavam muito mais a seus pais biológicos do que aos de seus pais adotivos (STUNKARD, et al. 1986). Ainda neste sentido, Stunkard (1990) comparou um grupo de gêmeos idênticos que cresceram juntos, com um grupo de gêmeos idênticos que cresceram em ambientes separados. Sua conclusão foi a de que não houve diferença significativa entre os dois grupos com relação à altura ou ao peso.

Na década de 1990 houve a primeira clonagem de um gene relacionado a obesidade, o gene *ob*, responsável pela produção da leptina, hormônio produzido pelo tecido adiposo desencadeador da ativação da via leptina-melanocortina no hipotálamo (ZHANG, et al. 1994).

Com a elucidação do genoma humano no início do século XXI, a iniciativa do *Genome-Wide Association Study* (GWAS) encontrou vários *loci* relacionados à obesidade. O primeiro deles descrito em 2007 foi o do gene *FTO* (*Fat Mass and Obesity-associated gene*). Este gene, quando descoberto em 1999, estava relacionado com dedos fendidos de camundongos (PETERS; AUSMEIER; RÜTHER, 1999), mais tarde teve alguns de seus polimorfismos associado com a obesidade humana. Por exemplo, o SNP rs9939609, encontrado no *intron 1* deste gene, tem importante ligação com o DM2, risco cardíaco e, independente de outros fatores de risco, afeta diretamente na adiposidade. Esta variante do *FTO* é a mais fortemente ligada à obesidade comum (ALONSO et al. 2016).

Os estudos do GWAS têm evidenciado a propensão hereditária à obesidade através da descoberta de vários outros *loci*, principalmente relacionados a obesidade monogênica e poligênica, fornecendo evidências do papel da regulação do apetite e da sinalização neurológica na suscetibilidade à obesidade. Deste modo, a via da leptina-melanocortina tem sido evidenciada como uma via que desempenha papel essencial na sinalização da saciedade (MOUSTAFA; FROGUEL, 2013), assim como, alguns dos SNPs do *FTO*, que também atuam sobre a regulação desta via (CHEN, 2019). Cerca de 250 *loci* encontrados pelo GWAS foram associados com a obesidade (TIRTHANI; SAID; REHMAN, 2021).

A seguir serão apresentados os dois principais mecanismos relacionados ao controle de peso, que quando afetado de formas específicas, podem atuar de forma obesogênica.

2.2 Principais mecanismos moleculares envolvidos com o controle do peso e a fisiopatologia da Obesidade

Inicialmente é necessário esclarecer que, embora existam muitos *loci* associados à obesidade, a maioria deles ainda não possuem seus mecanismos completamente conhecidos. Geralmente, os polimorfismos gênicos relacionados aos produtos que atuam nas vias de regulação de peso, levam-nas a disfunções, podendo gerar tendência tanto de aumento quanto a de diminuição do IMC, através de vias genéticas/bioquímicas. A seguir estão apresentadas as principais vias de controle do peso corporal.

2.2.1 Via Leptina-Melanocortina

O hipotálamo possui uma função importante na regulação do peso corporal. Ele auxilia no controle da ingestão de alimentos, regula gasto energético e o armazenamento da gordura do organismo (KIN, CHOI, 2013). Durante a alimentação, hormônios são liberados na corrente sanguínea e sinalizam ao hipotálamo, que desencadeia a sensação de saciedade, estimulando a finalização da refeição. Os neurônios do hipotálamo que recebem o estímulo estão indiretamente associados à redução da ingestão e o aumento do gasto calórico na via conhecida como sistema da leptina-melanocortina. Os principais hormônios responsáveis pela ativação desta via são a leptina produzida das células adiposas e a insulina, produzida nas células β pancreáticas (BALDINI; PHELAN, 2019).

Após a liberação destes hormônios no plasma sanguíneo e a transposição da barreira hematoencefálica, estimulam receptores do hipotálamo. A leptina, hormônio peptídico de 167 aminoácidos, liga-se ao receptor da leptina (LEPR), principalmente no do núcleo arqueado (MANTZOROS, et al. 2011).

As células hipotalâmicas da via anorexigênica expressam receptores da leptina (LepR) e da insulina (ISR). Estas células são também conhecidas como neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), nome que recebem do produto que atua como precursor do hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) (DUBERN, 2015).

Outro peptídeo formado nesta via é o *Cocaine and Amphetamine -Related Transcript* (CART). A leptina complexada no seu receptor estimula a produção de CART e POMC, suprimindo as moléculas orexigênicas, neuropeptídeo Y (NPY) e *Agouti-Related Protein* (AgRP). A enzima pro-protein Convertase 1 (PCSK1), então, converte a pro-opiomelanocortina em *α -melanocyte-stimulating hormone* (α MSH), ativando o receptor da melanocortina 4 (MC4R) e assim ativando a via anorexigênica, reduzindo o apetite, e aumentando o gasto de energia através de alguns hormônios hipofisários que controlam o metabolismo (KLEINRIDDERS, et al. 2014; ALONSO, et al. 2016).

Outros hormônios relacionados a via anorexigênica são a insulina, a grelina e o peptídeo YY (PYY). A insulina reduz a expressão do *NPY* e *AgRP* enquanto aumenta a expressão de *POMC* e *CART*. Por este motivo, a resistência à insulina no cérebro está ligada ao aumento da fome e ganho de peso. Na Figura 1 é possível verificar a atuação da leptina, no hipotálamo.

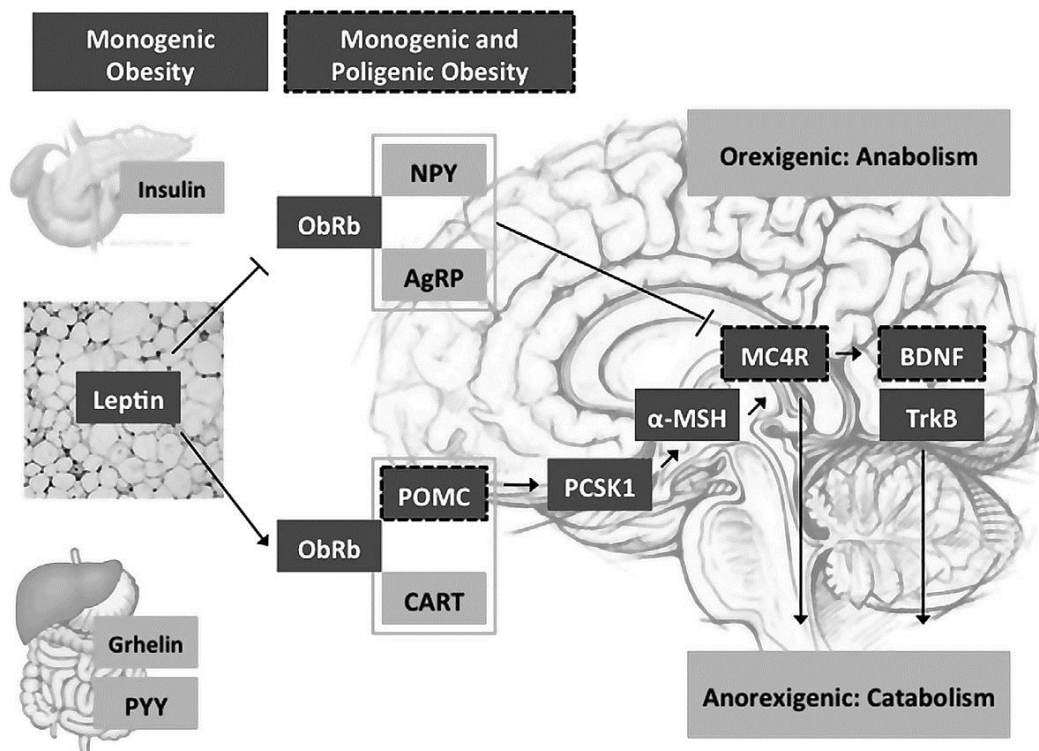


Figura 1. ObRb, *Long Leptin receptor*; AgRP, *agouti-related protein*; BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*; CART, *cocaine-and amphetamine related transcript*; MC4R, *melanocortin-4 receptor*; α-MSH, *α-melanocyte-stimulating hormone*; NPY, *neuropeptide Y*; POMC, *proopiomelanocortin*; PCSK1, *proprotein convertase 1*; PYY, *peptide YY* (ALONSO et al. 2016).

Alterações nesta via possuem potencial para alteração da saciedade e sua alteração pode levar a obesidade grave e de início precoce (DUBERN, 2015). Mutações da perda de função na via leptina-melanocortina são responsáveis por diversas formas monogênicas de obesidade precoce. Entre estas possíveis mutações que influenciam esta via se encontram as do gene *lep*, *LepR*, *POMC*, *MC4R* e *PCSK1* (AYERS et al. 2018).

2.2.2 Mecanismos de controle da expressão gênica

Outro mecanismo, não tão bem esclarecido quanto o da leptina-melanocortina, é o da atuação dos genes relacionados ao controle da expressão gênica, como por exemplo o FTO. Um dos possíveis mecanismos que podem gerar esse desequilíbrio é decorrente da expressão das variantes do gene *FTO* específicas que aumentam o risco para o desenvolvimento da obesidade (YOUNUS et al. 2017). Alguns polimorfismos na sequência nucleotídica, localizados principalmente no *intron 1* deste gene, são responsáveis por predispor o indivíduo à obesidade,

pois atuam na regulação da massa gorda, adipogênese e peso corpóreo (FRAYLING et al. 2007; MERKSTEIN, 2015; DENG et al. 2018).

O *FTO* codifica uma enzima ligada ao ajuste do DNA, no metabolismo dos ácidos graxos e nas modificações pós-transducionais. Trata-se de uma desmetilase que atua da desmetilação do N6-metiladenosina (m6A), a qual é importante para o controle do *splicing* de diversos mRNAs. Em cultura de células 3 T3-L1O, o *FTO* se mostrou como um regulador da afinidade de ligação dos fatores de *splicing* SRSF2, o qual pode unir o *Rum-related transcription Factor 1* (RUNX1 T1), tanto em sua isoforma longa, quanto sua forma curta, porém, com efeitos antagônicos (MEYER et al. 2012).

O *FTO* aumenta a regulação da expressão da isoforma curta do RUNX1 (RUNX1 T1S), aumentando assim a adipogênese, por meio da expansão mitótica clonal com posterior diferenciação para tecido adiposo. A super expressão do *FTO*, porém, eleva os níveis dos fatores de transcrição C/EBP α e PPAR γ , os quais estão envolvidos com a regulação da adipogênese. Em sua atuação sobre a isoforma longa do RUNX1 (RUNX1 T1L) o *FTO* ocasiona retardamento da adipogênese (HUANG et al, 2014).

Outros dois genes associados ao *FTO* são *IRX3* e o *IRX5*. Ambos estão localizados próximos ao gene *FTO* e possuem sua expressão dependente da expressão do *FTO* através de um mecanismo cis-regulatório. Baixos nível de expressão do gene *IRX3* parecem estar ligados com baixo desenvolvimento corporal de camundongos, aumentando sua taxa metabólica basal, reduzindo a adipogênese. Desta forma, SNPs específicos do *FTO* aumentam a expressão dos alelos de risco para obesidade *IRX3* e *IRX5*, levando à obesidade. Por outro lado, o *knockout* destes genes acarreta na redução do peso corporal (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

O aumento da expressão do *IRX3* e *IRX5* também está relacionado à diferenciação dos adipócitos, pois reduzem a termogênese, aumenta o desequilíbrio energético e o acúmulo de gordura no tecido adiposo. Por este motivo, o desenvolvimento da obesidade por esta via ocorre independentemente do aumento de ingesta ou atividade física. A outra versão deste SNP possui efeito oposto (CLAUSSNITZER et al. 2015).

Ainda há outro gene localizado *upstream* ao *FTO*, o *RPGRIP1L*, que também parece estar ligado à obesidade. Apresenta o sítio de ligação de seu fator de transcrição, o CUTL1, no gene *FTO*. Os SNPs rs17817449 e rs8050136 do gene *FTO* estão situados no sítio de ligação do fator de transcrição CUTL1. Este fator de transcrição inibe a transcrição pelo recrutamento da histona desacetilase 1 e ativadores de deslocamento. A redução da ligação de CUTL1 induz

uma inibição da expressão destes dois genes. O produto deste gene apresenta importante função na ligação da leptina com seu receptor (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

A mitocôndria desempenha papel importante nos processos metabólicos de produção de ATP a partir de equivalentes redutores formados no catabolismo de macromoléculas. Assim, polimorfismos em genes mitocondriais também podem contribuir para a obesidade (RAO; LAL; GIRIDHARAN, 2014)

2.3 Compilação dos *Loci* relacionados a obesidade

Tendo como base os principais mecanismos envolvidos com o controle do peso corporal, podemos inferir que quaisquer alterações que ocorram na sequência ou nos promotores dos genes relacionados a estas vias estão potencialmente associadas a transtornos relacionados ao IMC. Mutações da perda de função na via MC4R, por exemplo, são responsáveis por diversas formas monogênicas de obesidade precoce, incluindo o hormônio leptina, LepR, POMC e genes MC4R, além de pró-hormônio convertase 1 (PCSK1), com importante função enzimática (AYERS et al., 2018). Portanto, a seguir é apresentada uma compilação dos principais *loci* associados à obesidade (genes e SNPs), assim como, quando relacionados a algum estudo específico que descreve alguma forma de associação adipogênica, é apresentado de forma sucinta na coluna “Tipo de associação ao alelo obesogênico”. Estes dados podem ser observados no Quadro 1.

Quadro 1: Compilação de genes, SNPs associados a obesogênese e o tipo de associação específica descrita relacionada ao *locus*

Gene associado	SNP	Tipo de associação ao alelo obesogênico	Fonte dos dados
<i>12S rRNA</i>	1119t>c (472u>c)		Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>ADAM23</i>	rs13387838		Felix et al. (2015)
<i>ADCY3</i>			Felix et al. (2015)
<i>ADIPOQ</i>			Saini et al. (2018)
<i>ADRB1-3</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>AMD1</i>			Saini et al. (2018)
<i>APOA-2</i>	265>C	alteração da ingesta de ácidos graxos saturados	Heianza (2017)
<i>APOE</i>			Saini et al. (2018)
<i>ATP2A1</i>	rs7495665	mais 0,45 kg/m2/genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>ATP6</i>	mtSNP, 8684c>t (t53i)		Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>ATP8</i>			Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>BCDIN3D, FAIM2</i>	rs7138803	mais 0,54 kg/m2/genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>BDNF</i>	rs6265 rs2030323	alteração da ingesta calórica alteração da ingesta calórica	Drabsch et al. (2018)

	rs107676641 rs4923461 rs1401635 rs1488830 rs925946	alteração da ingestão calórica	
<i>BDNF</i>	rs6265 (v66m)	mais 0,67 kg/m2/genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>BDNF</i>	rs10767664	explica até 7% da variação do IMC e adiciona 0,19 kg/m2/alelo	Alonso et al. (2016)
<i>CBI-R/CNR-1</i>	rs1049353		Drabsch et al. (2018)
<i>CD36</i>	rs1761667	alteração da ingesta de calorias e gorduras	Drabsch et al. (2018)
<i>c/EBFα</i>			Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
<i>c/EBFβ</i>			Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
<i>CHDH</i>			Saini et al. (2018)
<i>CNR1</i>			Alonso et al. (2016)
<i>CHST8, KCTD15</i>	rs29941 rs1084753	mais 0,46 kg/m2/genótipo homozigoto mais 0,06 kg/m2/genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>COX2</i>			Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>CXCR4</i>			Saini et al. (2018)
<i>CYP27A1</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>DOK5</i>			Saini et al. (2018)
<i>ELP3</i>	rs13253111		Felix et al. (2015)
<i>ETV5/SFRS10</i>	rs9816226 rs7647305	alteração da ingesta calórica	Drabsch et al. (2018)
<i>ETV5</i>			Alonso et al. (2016)
<i>FAIM2</i>			Felix et al. (2015)
<i>FGF21</i>	rs838133 rs838147	alteração ingesta de carboidratos e ácidos graxos alteração da ingesta de carboidratos	Drabsch et al. (2018)
<i>FOXA2</i>			Saini et al. (2018)
<i>FTO</i>	rs9939609 rs1421085 rs8050136 rs10163409 rs3751812 rs9922708 rs9935401 rs1121980	alteração da ingesta de energia total energia total, carboidrato e gorduras alteração de ingesta energética e de gordura alteração da ingesta de carboidratos e de gordura alteração da ingesta de carboidratos e baixa ingesta de gordura	Drabsch et al. (2018)
<i>FTO</i>	rs9926289 rs9939609 rs8050136 rs9930501 rs9930506 rs17817449 rs9940646 rs9940128	alteração do consumo alimentar, alteração do consumo de carboidratos e proteínas em crianças alteração da ingesta de proteína	Chauhdary; Rehman; Akash (2021)

	rs1421085 rs8043757 rs1292170 rs12446047		
<i>FTO</i>	rs8050136 rs9939639 rs1421085	mais 1,07 kg/m ² /genótipo homozigoto mais 0,4 e 0,33 kg/m ² /alelo 0,097 mais 0,112 kg/m ² /alelo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>FTO</i>	rs9935401 rs9928094 rs99303333 rs8061518 rs1558902	obesidade em criança obesidade em criança obesidade em criança baixa leptina no plasma variação do IMC de 32% e adiciona 0,39 kg/m ² /alelo	Alonso et al. (2016)
<i>FTO</i>	rs1421085	termogênese	Zhang et al. (2021)
<i>GNPDA2</i>	rs10938397 rs12641981	alteração da ingesta calórica	Drabsch et al. (2018)
<i>GNPDA2</i>	rs10939307	mais 0,19 mais 0,26 kg/m ² /alelo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>GNPDA2</i>	rs109938397	explica a variação do IMC 8% e adiciona 0,18 kg/m ² /alelo	Alonso et al. (2016)
<i>GIPR</i>	rs1800437		Alonso et al. (2016)
<i>GPR61</i>			Felix et al. (2015)
<i>GPR120</i>	R270H	aumento de risco de obesidade na população europeia	Alonso et al. (2016)
<i>HHEX</i>			Saini et al. (2018)
<i>Hydroxysteroid (11-β) dehydrox. 1</i>		obesidade visceral	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>IFNGR1</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>IL6</i>			Saini et al. (2018)
<i>IL6R</i>			Saini et al. (2018)
<i>INSIG2</i>			Saini et al. (2018)
<i>IRX3</i>			Saini et al. (2018)
<i>KCTD15</i>	rs11084753 rs368794 rs29941	associação com score de gordura associação com ingesta de carboidratos	Drabsch et al. (2018)
<i>KCTD15</i>			Alonso et al. (2016)
<i>KLF 15</i>		adipogênese	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>KLF 6</i>		adipogênese	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>KLF4</i>		Regulador do adipócito	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>KROX 20</i>		adipogênese	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>LEP</i>		hiperfagia	Alonso et al. (2016)
<i>LEPR</i>		hiperfagia	Alonso et al. (2016)
<i>LMX1B</i>			Felix et al. (2015)
<i>LPL</i>			Saini et al. (2018)
<i>MAF</i>	rs1424233	mais 0,091 kg/m ² /alelo em criança	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>MAP2K5</i>	rs2241423 rs2241420		Drabsch et al. (2018)
<i>MAP2K5</i>	rs16951275	acúmulo de gordura visceral e subcutânea	Young et al. (2018)
<i>MC3R</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>MC4R</i>	rs9939609 rs2229616	alteração da ingesta de energia diária e de carboidratos e ácidos graxos associação com ingesta de carboidratos	Drabsch et al. (2018)

	rs571312 rs17700633 rs17700144	alteração da ingesta calórica	
<i>MC4R</i>	rs17782313 rs12970134	mais 0,22 e 0,097 kg/m ² /alelo mais 0,36 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>MC4R</i>	V103I	hiperfagia e anormalidades endócrinas risco 31% superior de obesidade	Alonso et al. (2016)
<i>MC4R40</i>	rs571312	variação de peso corporal de 10% e adiciona 0,23 kg/m ² /alelo	Alonsi et al. (2016)
<i>MRAP2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>MTCH2</i>	rs3817334		Drabsch et al. (2018)
<i>MTCH2</i>	rs10838738	0,07 kg/m ² /alelo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>MTIF3</i>	rs1885988 rs7988412		Drabsch et al. (2018)
<i>MTR</i>			Saini et al. (2018)
<i>Myostatin</i>			Saini et al. (2018)
<i>ND1</i>	mtSNP 3497 c>t (a64v)		Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>ND2</i>			Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>NEGR1</i>	rs2815752 rs10789336	associação com ingesta calórica e carboidratos	Drabsch et al. (2018)
<i>NEGR1</i>	rs2568958 rs2568958	mais 0,10 kg/m ² /alelo mais 0,43 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>NEGR1</i>	rs2815752	explica até 4% da variação do IMC adiciona 0,13kg/m ² /alelo	Alonso et al. (2016)
<i>NGN3</i>			Saini et al. (2018)
<i>NPY</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>NTRK2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>OLFM4</i>			Felix et al. (2015)
<i>PARK2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>PBEF1</i>			Saini et al. (2018)
<i>PCSK1</i>	rs6232 rs6235	risco de obesidade 1,32 vezes maior risco de obesidade 1,22 vezes maior	Alonso et al. (2016)
<i>POMC</i>			Saini et al. (2018)
<i>POMC</i>		hiperfagia e anormalidades endócrinas	Alonso et al. (2016)
<i>PPARγ</i>	rs1801282	alteração da ingesta de gorduras	Drabsch et al. (2018)
<i>PPARγ</i>		Diferenciação dos adipócitos	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>PPAR-γ</i>	Pro12Ala		Alonso et al. (2016)
<i>PRL</i>	rs4712652	mais 0,031 kg/m ² /alelo em crianças	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>PTER</i>	rs10508503	mais 0,144 kg/m ² /alelo em crianças	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>PREF-1</i>			Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
<i>QPCTL/GIPR</i>	rs2287019 rs11672660		Drabsch et al. (2018)
<i>RAB27B</i>	rs8092503		Felix et al. (2015)
<i>RBJ</i>	rs713586	explica até 6% da variação do IMC adiciona 0,14 kg/m ² /alelo	
<i>SEC16B</i>	rs543874	explica até 7% a variação de IMC adiciona 0,22 kg/m ² /alelo	Alonso et al. (2016)

<i>SEC16B, RASAI2</i>	rs10913469	mais 0,5 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>SEC16B/RASAL2</i>	rs543874		Drabsch et al. (2018)
<i>SFRS10, ETV5, DGKG</i>	rs7647305	mais 0,54 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>SH2B1</i>	rs7359397	Resistência a leptina, hiperfagia e resistência à insulina explica até 5 da variação do IMC adiciona 0,15 kg/m ² /alelo	Alonso et al. (2016)
<i>SH2B1</i>	rs7498665 rs4788099	associado a ingesta de gordura	Drabsch et al. (2018)
<i>SIM1</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>SH2B1</i>	rs7498665	mais 0,15 kg/m ² /alelo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>SLC6A14</i>		afeta o apetite e balanço energético	Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>TCN</i>			Saini et al. (2018)
<i>TFAP2B</i>			Felix et al. (2015)
<i>TMEM18</i>	rs6548238 rs2867125	associação com gordura explica 15% da variação do IMC e adiciona 0,31 kg/m ² /alelo	Drabsch et al. (2018)
<i>TMEM18</i>	rs6548238 rs7561317	mais 0,26 kg/m ² /alelo mais 0,7 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>TNF-α</i>			Saini et al. (2018)
<i>TNNI3K</i>	rs1514175 rs1514176		Drabsch et al. (2018)
<i>UCP1</i>			Saini et al. (2018)
<i>UCP1</i>	g.ivs4-208t>g	Obesidade severa	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>UCP2</i>	rs660339 rs659366 a55v	Obesidade abdominal Fenótipo aborígene	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>UCP3</i>		Obesidade em famílias caucasianas	Rao; Lal; Giridharan (2014)

Obs. Quando o mesmo gene foi encontrado em mais de uma fonte apresentando informações semelhantes, foi inserida apenas o artigo que apresentava mais informações. Quando informações diversas foram encontradas nos artigos, todas as fontes diferentes foram citadas.

Alonso et al. (2016), apresenta uma representação gráfica indicando os três principais grupos de associações em relação a alteração do consumo de 1) energia, 2) carboidratos e 3) gordura de alguns destes *loci*. Este diagrama é mostrado na Figura 2.

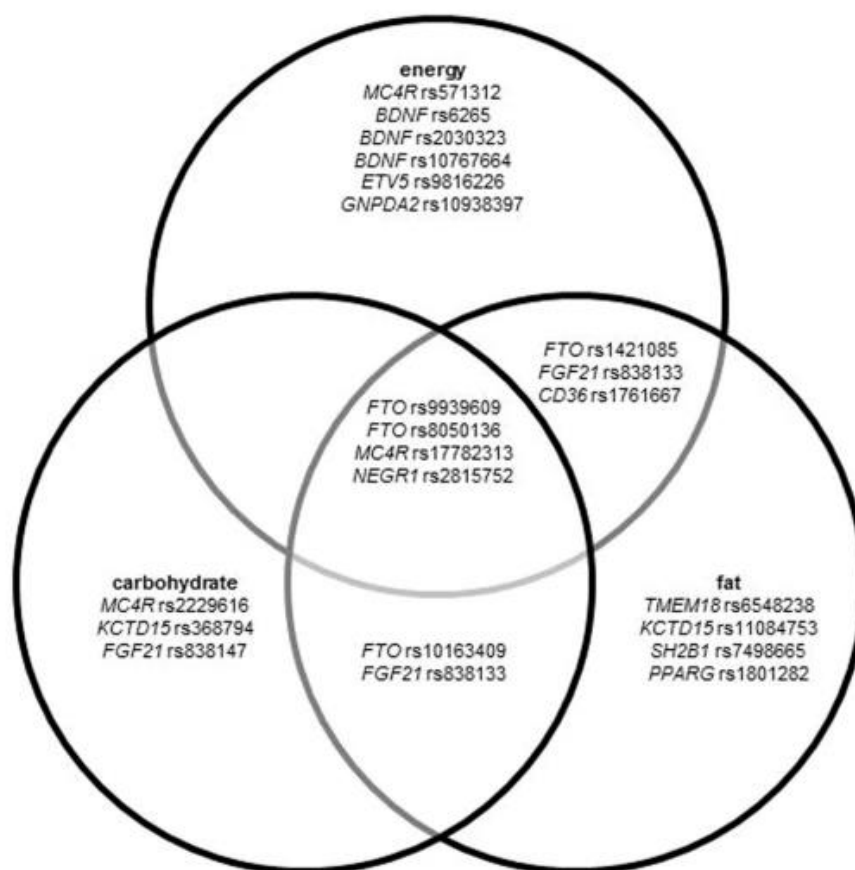


Figura 2. O diagrama mostra as associações significantes encontradas entres os SNPs, o aumento da ingesta de energia total, carboidratos e gorduras (ALONSO et al. 2016)

2.4 Principais genes envolvidos com a obesidade genética não síndrômica

Nesta seção serão abordados os quatro principais genes envolvidos com a obesidade. O gene da Leptina, inicialmente chamado de *ob*, que foi o primeiro descrito associado a obesidade; o seu receptor, o *LEPR*, normalmente relacionados aos mecanismos monogênicos. Serão também descritos outros dois genes, os mais representativos com relação a suas penetrâncias e epidemiologia, entre os monogênicos e os poligênicos, respectivamente os genes *MC4R* e o *FTO*.

O *MC4R* é a causa mais comum de obesidade monogênica. Apresenta prevalência de 0,5% a 6% em diferentes populações (TIRTHANI; SAID; REHMAN, 2021), porém sua penetrância não é clara, uma vez que a maioria dos heterozigotos não expressa a obesidade, apesar disso, pode representar um acréscimo no IMC de 9,5Kg/m² nas mulheres e 4Kg/m² em homens. Existem descritas mais de 160 mutações (SNPs) de vários tipos, sendo que uma parte delas, envolvidas com a obesidade (ALONSO et al. 2016).

Entre os poligênicos, o *FTO* apresenta vários polimorfismos que estão associados a aumento do risco de obesidade (CAUCHI et al. 2009). Este é o gene mais intimamente associado ao aumento do IMC encontrado pelo GWAS (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). O destaque destes polimorfismos vai para os SNPs presentes no *intron 1* que podem representar um acréscimo de até 1,07 kg/m² em média no IMC de seus portadores (RAO; LAL; GIRIDHARAN, 2014), podendo chegar (em indivíduos homocigotos) até 1,95 kg/m² quando não praticam atividade física. A presença do SNP rs9939609A, por exemplo, confere um risco 31% maior de desenvolver a obesidade em indivíduos homocigotos (FRAYLING; TIMPSON; WEEDON, 2007). Além da ligação com a obesidade, a presença do alelo de risco do *FTO* aumenta a probabilidade de desenvolvimento de DM2 em 24%, enquanto a do *MC4R*, em 21% (CAUCHI et al. 2009).

Estudos apontam ainda que a combinação de alelos de risco do gene *FTO* e do *MC4R* possuem susceptibilidade 3 vezes maior de desenvolver obesidade humana na infância e 1,8 vezes na vida adulta (CAUCHI et al. 2009).

2.4.1 Os genes *LEP* e o *LEPR*

O primeiro gene descoberto relacionado a obesidade foi chamado gene *ob*, em referência a obesidade. Este gene é responsável por codificar o hormônio leptina (MÜNZBERG; MORRISON, 2015). Geralmente as mutações no *LEP* e em seu receptor (*LEPR*) resultam no rápido ganho de peso com intensa hiperfagia. Os primeiros polimorfismos foram relatados no *LEP* em 1997 e em 1998 no *LEPR*. Os casos de mutações no *LEPR* representam 3% dos indivíduos com hiperfagia e obesidade severa precoce (ALONSO et al. 2016).

Machado, Monteiro e Pinto (2015) ressaltam o papel da leptina (*LEP*) e o de seu receptor (*LEPR*), como os mais importantes sinais periféricos da homeostase energética. Assim, SNPs nesses genes possuem potencial para levar o indivíduo à obesidade e as suas consequências (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

A leptina é um hormônio sintetizado no tecido adiposo e liberado no plasma. É regulada pelo estado nutricional. O jejum induz a queda da leptina, e quando alimentado, induz o aumento de sua concentração (MÜNZBERG; MORRISON, 2015). A leptina não apenas auxilia no controle do balanço energético através do controle da fome, mas também atua no controle dos níveis de glicose sanguínea através do aumento da sensibilidade das células para captar glicose (QADIR; AHMED, 2017).

A leptina é produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, secretada no plasma sanguíneo, atravessa a barreira hematoencefálica por transporte mediado por receptor, e no hipotálamo se liga a receptores específicos (NEGRÃO; LICÍNIO, 2000). A ativação e ligação da LEP ao LEPR é mediada por dois domínios sendo relacionado a uma citocina e outro a uma imunoglobulina (DAGOGO-JACK, 2015).

A leptina é secretada em pulsos ao longo do dia, sendo seu pico, durante a noite (NEGRÃO; LICÍNIO, 2000). Assim, a privação do sono provoca, dentre outras coisas, a diminuição da secreção de leptina (ABESO, 2016). Outra comorbidade associada à LEP é o câncer de mama. Cleveland et al. (2010) explicam que há um aumento modesto no risco de desenvolver essa patologia quando presente a mutação, principalmente em mulheres obesas na pós-menopausa. Em não obesos a concentração de leptina é de 5 a 15 ng/mL, e valores inferiores geralmente estão ligadas a obesidade. A distribuição de diferentes receptores potencializa o efeito da leptina no organismo (OBRADOVIC et al. 2021).

O receptor da leptina, o LEPR possui seis isoformas (LEPR a, b, c, d, e e f) que são produzidos por *splicings* alternativos de um único gene (MÜNZBERG; MORRISON, 2015). A isoforma b é responsável por receber o sinal da leptina no hipotálamo. Elas são encontradas principalmente no hipotálamo e recebe sinais do hormônio leptina (QADIR; AHMED, 2017).

2.4.2 O gene *MC4R*

O *MC4R* é um receptor da família dos receptores acoplados à proteína G da melanocortina (GPCRs) encontrado em diferentes regiões do cérebro, é também conhecido por *BMIQ20* (NCBI, 2020). É responsável por receber o sinal do α -MSH na via da leptina-melanocortina e é responsável pelo sinal anorexigênico (FAIRBROTHER et al. 2018). Tanto o fluxo de energia quanto a fome são controladas pelo sistema do *MC4R* que estão envolvidos no controle da homeostase energética e no comportamento alimentar. São controlados pela ativação ou inibição do receptor da leptina em 2 subgrupos de neurônios: o *MC3R* e *MC4R* do núcleo arqueado do hipotálamo (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017).

Pessoas que possuem o *MC4R* não funcional possuem um alto aporte calórico (FAIRBROTHER et al. 2018) enquanto portadoras do *MC4R* mutante podem apresentar alto IMC derivado do aumento de massa gorda e massa magra, elevada densidade mineral óssea, e marcante hiperfagia precoce. Estes polimorfismos são a causa mais comum de obesidade oligogênica, com tendência à transmissão autossômica dominante, expressão clínica variável, e sem a presença de fenótipos óbvios adicionais (DUBERN, 2015).

Neurônios MC4R encontrados no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo são ativados por α -MSH originário de populações neuronais POMC do núcleo arqueado hipotalâmico, resultando em um sinal de saciedade e de controle do aporte alimentar. É também relatado um grupo distinto de neurônios antagonistas de MC4R, a partir da síntese de neuro peptídeo orexigênico Y (NPY) e de proteína relacionada ao *agouti* (AgRP) no estado de jejum, responsáveis pelo estímulo à ingestão de alimentos (BALDINI; PHELAN, 2019).

2.4.3 O gene *FTO*

Identificado pelo GWAS (*Genome-Wide Association Study*), o *FTO* foi um dos primeiros genes relacionados com a obesidade a ser identificado. Ele encontra-se localizado no cromossomo 16q12.2 e sua sequência é formada 9 *exons* e 8 *introns* (CHEN, 2019; DENG et al., 2018). É responsável por codificar uma desmetilase de ácido nucleico N6-metiladenosina (m6A) dependente de 2-oxiglutarato, um intermediário do Ciclo do Ácido Cítrico, o qual relaciona-se com o balanço energético (TORKAMANI-BOUTORABI, et al. 2019).

O produto do *FTO* atua como catalisador da desmetilação do RNA e DNA (SPEAKMAN, 2015; MERKSTEIN, 2015; CHEN, 2019). Sua expressão ocorre em diversos tecidos, porém é mais comum na região do núcleo arqueado, no hipotálamo, onde se localiza o centro de controle da fome (CHEN, 2019). O tecido adiposo, o pâncreas, o fígado, o músculo esquelético, os rins e as gônadas são outros sítios de expressão desta proteína (LIMA et al., 2010).

A expressão no núcleo arqueado paraventricular, dorso medial e ventro-medial no hipotálamo ressaltam sua importância como relacionado a saciedade, uma vez que estas são áreas do cérebro responsáveis pelo controle de apetite. Por meio desta observação, pesquisas demonstraram que camundongos que expressavam abundantemente o *FTO*, possuíam aumento de gordura e aumento de ingestão de alimentos (TORKAMANI-BOUTORABI, et al. 2019).

Sabe-se que alguns destes polimorfismos do *FTO* estão fortemente ligados aos prognósticos genéticos de obesidade, e desta forma, geralmente é associado com a resistência à insulina, doença hepática gordurosa não alcoólica, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia muitas vezes caracterizando a síndrome metabólica (FREATHY, 2008).

São conhecidas 92 variantes do gene *FTO* de relevância científica, das quais 26 estão relacionadas à alteração no IMC (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010). O aumento de sua expressão também está associada a uma significativa redução na expectativa de vida, entre 6,5 e 13,7 anos (KITAHARA et al. 2014).

Um dos seus prováveis mecanismos de obesogênese é que algumas destas variantes ocasionam ao aumento da expressão da grelina, elevando assim os níveis plasmáticos deste hormônio. Este hormônio está intimamente ligado a ativação da via orexigênica e altos níveis estimulam o consumo de alimentos calóricos (SURENDRAN et al., 2019). Alguns destes alelos de risco também afetam o organismo reduzindo os níveis séricos da leptina, diminuindo a saciedade e induzindo maior consumo alimentar (DENG et al. 2018; CHEN, 2019).

Um terceiro mecanismo de ação do FTO é sua atuação na regulação da expressão dos genes adjacentes, como já explicado anteriormente (DENG et al., 2018; SPEAKMAN, 2015). É possível ainda que interaja com os promotores de genes da família Iroquois homeobox, alterando sua expressão, e desta forma regulando o metabolismo dos adipócitos (DENG et al., 2018; MERKSTEIN, 2015; SPEAKMAN, 2015). Além disso, outro mecanismo é processo de formação de novos adipócitos (adipogênese) como já citado anteriormente. Essas interações gene-gene indicam que as alterações provocadas no FTO pelos SNPs presentes no primeiro *intron* podem regular a sua atuação em alvos mais distantes, sendo o seu mecanismo ainda muito mais complexo por atuar no controle de vários genes (FRAYLING et al. 2007; MERKSTEIN, 2015; DENG et al. 2018).

Contrário ao exposto em relação aos níveis de expressão gênica do FTO e a obesidade até aqui, Chauhdary; Rehman; Akash (2021) descrevem que durante a fome, a expressão do *FTO* diminui consideravelmente no hipotálamo de roedores quando comparado ao estado alimentado, entretanto, sua expressão não parece ser alterada diretamente pelos níveis de leptina. A redução da expressão do FTO estimula a fome. A super expressão deste gene no hipotálamo leva aumento do consumo alimentar, enquanto uma redução de 40% em sua expressão, aumenta o consumo de alimentos. Os autores explicam esta diferença como sendo provavelmente proveniente do modelo de roedor utilizado (ratos e camundongos) ou ainda devido a expressão alterada do *FTO* as várias regiões do cérebro.

O SNP rs9939609, encontrado no primeiro *intron* do *FTO*, é o mais estudado devido ao sucesso em sua genotipagem, o que permite associações com menores possibilidades de erro. Possui dois alelos alternativos, o A relacionado a um maior acúmulo de gordura, principalmente em indivíduos homozigotos (AA). A presença deste genótipo aumenta 1,3 vezes a chance de desenvolver obesidade e em 22% a de desenvolvimento da obesidade severa. Já os indivíduos homozigotos T são, em média, 3kg mais leves que os homozigotos A e 1,5kg em relação aos heterozigotos (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010). Na população brasileira este SNP apresentou forte associação com obesidade extrema e modelos de adiposidade (FONSECA et

al., 2020). Lima; Glaner; Taylor (2010), encontraram correlação direta com o desenvolvimento de DM2.

Os SNPs rs8050136 e rs2388405 também são fortemente associados à DM2 e obesidade, assim como, concentrações séricas muito baixas de vitamina B12. Possivelmente o acúmulo de gordura ocasionado por estes polimorfismos possuam um potencial interferência negativa nos níveis da B12, que resulta da forma como a população obesa se alimenta, com alimentos ricos em calorias, mas pobres em nutrientes (SURENDRAN et al., 2019).

Os SNPs rs9939609, rs9930506, rs1421085 e rs1121980, em pessoas não obesas, apresentaram resultados que os relacionaram à traços de obesidade, principalmente em termos de aumento do IMC. São considerados SNPs de Frequências Alélicas Menores (MAFS) do *FTO*, que variam conforme grupos étnicos. Apresentam diferenças entre a frequência dos alelos relacionados ao fenótipo, interferindo no índice de massa corporal, na distribuição de gordura e outros traços da obesidade (KOLAČKOV et al., 2016). Da mesma forma, ocorre com a alelo rs1861868. Lunardi et al. (2015), entretanto, não conseguiram encontrar essa mesma relação em idosas brasileiras não caucasianas, indicando ainda que a influência genética na obesidade pode ser atenuada com o aumento da idade ou em decorrência do estilo de vida.

Assim, também é verificado que a correlação das variações do *FTO* com a DM2 e obesidade, varia também de acordo com a etnia. Em grupos de brancos europeus a associação com DM2 foi muito clara, porém, em asiáticos não é tão clara assim. Em indianos observa-se o DM2 com menor IMC quando comparado aos europeus brancos, evidenciando a influência das diferenças étnicas nesta correlação (YAINIK, 2009).

Estudos comparativos referentes as variantes genéticas rs9939609 e rs17817449 com os alelos não variantes do gene *FTO* em pacientes com obesidade e DM2 mostraram um risco consideravelmente maior para o DM2 nos indivíduos portadores do alelo de risco com relação aos portadores do tipo selvagem (YOUNUS et al, 2017). A associação do polimorfismo para os genes omentin Val109Asp e o *FTO* rs9939609 também apresentam uma relação significativamente positiva com sobrepeso/obesidade. Assim a detecção deste SNP pode ser útil na análise de predisposição do DM2 (KHOSHI et al, 2019).

Testes envolvendo o silenciamento do *FTO* mostraram que o miR-495 é alvo direto do gene e induz a transformação de macrófagos, em macrófagos pró-inflamatórios do tipo M1, e também, o aumento a resistência à insulina em camundongos com DM2, que indica a predisposição direta do gene no desenvolvimento de DM2 (HU et al, 2019).

Pereira et al. (2016) em um estudo comparativo com crianças brasileiras avaliou a relação entre o polimorfismo do FTO rs99396096 e a obesidade. Comparou o grupo sobrepeso/obeso (idade média 11 anos e IMC médio de 26,7) com o grupo controle (idade média de 11,9 anos e IMC médio de 17,9) e não detectaram associação entre o polimorfismo com relação a obesidade. Concluíram que a diferença com os resultados dos demais trabalhos talvez seja resultado das diferenças genéticas entre as populações.

Por outro lado, Todendi et al. (2018) confirmaram a influência do polimorfismo em crianças de descendência europeia com relação a obesidade, assim como Reuter et al. (2016) que estudaram crianças e adolescentes. Na mesma pesquisa, com crianças chinesas a correlação iniciou com 12 anos, aumentando, após essa faixa etária no sexo feminino.

Outro aspecto que tem sido atribuído ao rs9939609 é o desenvolvimento da Síndrome do Ovário Policístico (SOP). A prevalência desse SNP é maior em mulheres com SOP assim como o aumento do peso corporal (TAN et al., 2010). Há evidências de que mulheres que apresentam os alelos de risco para obesidade deste SNP apresentam maiores riscos de desenvolver a SOP (BARBER et al. 2008; BRANAVAN et al. 2020). Tal fato deve-se ao aumento de IMC e obesidade. A variação genética acaba afetando o perfil metabólico das pacientes, porém a sua presença não é um fator determinante para desenvolvimento da SOP (BARBER et al. 2008).

2.5 Tratamentos possíveis

A luz de uma compreensão superficial da etiologia da obesidade genética, ainda que muito se desconheça sobre o assunto, é possível notar que existe diferenciação dos motivos pelo qual o paciente chegou à obesidade. Desta forma, é aceitável imaginar possíveis abordagens mais adequadas para a intervenção nestes pacientes, isto porque o mecanismo causal está na interação da variante genética exposta a condição ambiental que contribui para o desencadeamento da doença. Os fatores genéticos e os ambientais afetam sinergicamente o indivíduo, potencializando e agravando a doença. *Insights* da relação da interação entre genótipo e fatores ambientais, tais como estilo de vida e hábitos nutricionais, podem contribuir tanto para a prevenção, quanto para um controle mais efetivo da obesidade. Este é o princípio da nutrição de precisão (HIERANZA; QI, 2017).

Hieranza; Qi (2017) destacam entre os fatores mais importantes associados a aceleração do desenvolvimento da obesidade em indivíduos com alto risco genético individual, os seguintes fatores: *a*) alta ingestão de açúcar e bebidas adoçadas; *b*) alto consumo de frituras;

c) alta ingestão de ácidos graxos saturados; d) Estilo de vida sedentário, indicado por um prolongado tempo assistindo TV; e) características do sono e; f) estilo de vida fisicamente inativo.

A associação com a obesidade é mais grave em indivíduos com alto *Score* Genético de Risco (GRS) para a obesidade quando possuem alto consumo de bebidas açucaradas (QI et al. 2012) e tem sido implicada como um dos fatores mais fortes que tem direcionado a epidemia de obesidade (BRAY; POPKIN, 2014). O consumo de frituras aumenta a densidade calórica, o que implica em uma maior ingestão de energia e tem sido associada a maior risco da obesidade central (GUALLAR-CASTILLON et al. 2007) e há evidências da interação sinérgica entre a obesidade e seu consumo (QI et al. 2014).

Porém, o impacto da alimentação saudável sobre o GRS à obesidade indicou que a predisposição genética possui uma associação mais forte com indivíduos que se alimentam corretamente (NETTLETON et al. 2015). Outro estudo fornece resultado semelhante, o efeito do escore de risco genético foi mais forte em pessoas que assistem menos televisão por dia quando comparado às que assistem mais (TYRRELL, et al. 2017). E essa relação foi ainda mais acentuada quando o escore do risco genético foi associado à qualidade do sono (CELIS-MORALES et al. 2017). Isto talvez pelo fato de que os indivíduos com menor GRS que apresentam hábitos saudáveis de alimentação, exercícios e sono tenham maior facilidade para manter valores de IMC mais baixos.

Quanto ao gene *FTO* a variante rs9939609 tem sido associada com aumento do consumo de energia total e preferências alimentares, mas também foi evidenciado o papel atenuador do aumento do consumo de proteínas com relação ao efeito deste SNP (QI et al. 2015). Outro estudo sugere um efeito dos níveis de vitamina D sobre o ganho de peso da criança portadoras do SNP rs9939609, desta forma, baixos níveis de vitamina D parecem ser um potencializador do efeito desta mutação em crianças (LOURENÇO et al. 2013).

Quando avaliadas o efeito dos diferentes tipos de dietas, uma meta análise avaliou a eficácia de diferentes dietas de promoverem a perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesos. O estudo concluiu que as dietas que restringem carboidratos e gorduras ocasionaram perda de peso significativa, porém com pequenas diferenças entre as dietas quando observado de maneira indiscriminada (JHONSTON et al. 2014), porém evidências tem indicado que intervenções dietoterápicas com variação de macronutrientes diferentes em diferentes *backgrounds* genéticos possuem efetividade (HIERANZA; QI, 2017). Um exemplo é o estudo de Qi et al. (2011) que mostrou uma maior perda de peso associada a uma dieta com baixos

níveis de gordura em obesos portadores do SNP obesogênico *IRS1* rs2943641, ou ainda o de Xu et al. (2013) que indica que a dieta com baixos níveis de carboidratos é mais efetiva em portadores do SNP rs1440581 do *PPMIK*.

Ainda é possível verificar o efeito de moléculas específicas em condições diferenciais. Baixos níveis proteicos na alimentação, por exemplo, reduzem os níveis da insulina no jejum, os níveis de hemoglobina glicada e resistência à insulina (HUANG et al. 2016), enquanto elevadas concentrações de Taurina foram associadas a redução da resistência a insulina em pessoas com risco genético de DM2 mais do que em pessoas com baixo risco (ZHENG et al. 2016).

Ainda no sentido de avaliar tratamentos mais eficazes dependendo da etiologia da obesidade, a atividade física foi outro fator que se destacou no tratamento de alguns dos tipos de obesidades de origem genética. Hábitos de vida, como dieta e sedentarismo, contribuem profundamente para o ganho de peso em indivíduos portadores de variantes obesogênicas. Por outro lado, o aumento do risco de obesidade devido a susceptibilidade genética pelas variantes do *FTO*, por exemplo, pode ser atenuado através da atividade física (RAMPERSAUD et al., 2008). A influência da alimentação e da atividade física também é relatada na modulação da via e do fenótipo obeso (DUBERN, 2015).

Especificamente com relação ao *FTO*, o risco da obesidade pelo alelo pode ser diminuído quando associado a exercícios regulares, mesmo em indivíduos sedentários, afetando diretamente a gordura corporal (RANKINEN, et al. 2010). Além disso, Sonestedt et al. (2009), afirmou que a falta de regularidade de atividades físicas recreativas (futebol, corrida, ciclismo) resultou num acréscimo da susceptibilidade de um IMC mais alto pela variante do *FTO*.

Segundo Sonestedt et al. (2011), o *FTO* tem uma relação considerável não apenas com a massa gorda, mas também com a massa magra. Entretanto, o nível de atividade física e redução na ingestão de gordura modifica apenas a associação com a massa gorda, sobretudo em indivíduos que possuem sobrepeso ou obesidade. Ainda fica evidente que não importa a idade ou o sexo nestes casos, Reinehret et al. (2014) realizaram uma intervenção no estilo de vida em crianças com sobrepeso, baseado em atividade física intensa, educação nutricional e terapia comportamental e obtiveram um resultado significativo com relação a redução do IMC.

Sobre o tratamento da obesidade indiscriminado com LEP recombinante, a ABESO (2016) afirma a rara efetividade, não sendo satisfatória na obesidade poligênica, que é majoritária. No entanto, a Leptina que tem sido efetiva no tratamento da lipodistrofia (QADIR;

AHMED, 2017), e em alguns casos, onde a Leptina recombinante pode ser utilizada com efeitos positivos, normalizando o peso e reduzindo a gordura corporal (ALONSO et al. 2016)

Ainda pensando nas diferentes etiologias da obesidade, alguns fármacos têm se mostrado promissores. O setmelanotide, têm estimulado a expressão e função do MC4R, resultando em perda de peso em indivíduos obesos que expressam variantes deste gene (BALDINI; PHELAN, 2019).

Dias et al. (2012) complementam que existe importância em identificar os casos de mutações obesogênica em crianças, tido que isso propicia a possibilidade de alterar o curso do tratamento, escolher a terapia mais adequada e permitir aconselhamento genético para famílias afetadas. Outras intervenções são apontadas, entretanto, mais estudos são necessários para conclusão do tratamento adequado.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade tem se revelado como o maior problema de saúde global é considerada um fator de risco significativo ao desenvolvimento de muitas outras doenças crônicas não transmissíveis associadas com alta morbidade e mortalidade.

Entre as obesidades não sindrômicas, os SNPs dos genes *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *FTO* são os mais prevalentes e possuem mais estudos, sendo que vários SNPs obesogênico específicos possuem algum tipo de descrição da alteração que provoca no organismo.

A compreensão da relação da interação entre genótipo e fatores ambientais, tais como estilo de vida e hábitos nutricionais, podem contribuir na prevenção e no combate à obesidade. Com o avanço do diagnóstico e avaliação genética, e em posse destas informações, o Nutricionista pode propor intervenções que estejam mais adequadas ao perfil do paciente, melhorando assim o prognóstico. Embora já existam alguns estudos neste sentido, ainda há carências dessas pesquisas. As principais dificuldades encontradas para realização destes estudos estão justamente na padronização e na reprodutibilidade destes experimentos.

4 REFERÊNCIAS

ABESO: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.

ALONSO, R. et al. The genetics of obesity. *In: Translational cardiometabolic genomic medicine*. Academic Press, 2016. p. 161-177.

- AYERS, K. L. et al. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.103, n.7, p. 2601-2612, 2018.
- BALDINI, G; PHELAN, K D. The Melanocortin Pathway and Control of Appetite-progress and Therapeutic Implications. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 1, p. r1-r33, 2019.
- BARBER, T. M. et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovarysyndrome. **Diabetologia**, v. 51, n. 1, p. 1153-1158, 2008.
- BRANAVAN, U. et al. In depth analysis of the association of FTO SNP (rs9939609) with the expression of classical phenotype of PCOS: a Sri Lankan study. **BMC Medical Genetics**, v. 21, p. 1-9. 2020.
- BRAY, G. A.; POPKIN, Barry M. Dietary sugar and body weight: have we reached a crisis in the epidemic of obesity and diabetes? health be damned! Pour on the sugar. **Diabetes care**, v. 37, n. 4, p. 950-956, 2014.
- CAUCHI, S. et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. **Journal of molecular medicine**, v. 87, n. 5, p. 537-546, 2009.
- CELIS-MORALES, C. et al. Sleep characteristics modify the association of genetic predisposition with obesity and anthropometric measurements in 119,679 UK Biobank participants. **The American journal of clinical nutrition**, v. 105, n. 4, p. 980-990, 2017.
- CHAUHDARY, Z.; REHMAN, K.; AKASH, M. S. H. The composite alliance of FTO locus with obesity-related genetic variants. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, v. 48, n. 7, p. 954-965, 2021.
- CHEN, J. L.; DU, B. Novel positioning from obesity to cancer: FTO, an m6A RNA demethylase, regulates tumour progression. **Journal of cancer research and clinical oncology**, v. 145, n. 1, p. 19-29. 2019.
- CLAUSSNITZER, M. et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 10, p. 895-907, 2015.
- CLEVELAND, R. J.; et al. Common Genetic Variations in the LEP And LEPR Genes, Obesity and Breast Cancer Incidence and Survival. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 120, n. 3, p. 745-752, 2010.
- COUTINHO, W.; DUALIB, P. Etiologia da obesidade. **Revista da ABESO**, v. 7, n. 30, p. 1-14, 2007.
- DAGOGO-JACK, S. **Leptin: Regulation and Clinical Applications**. 1. ed. Cham: Springer International Publishing, 2015.
- DENG, X. et al. Critical enzymatic functions of FTO in obesity and cancer. **Frontiers in endocrinology**, v. 9, p. 396, 2018.

DIAS, N. F.; et. al. Ausência de Mutação no Gene Receptor de Leptina em Crianças Gravemente Obesas. **Arquivo brasileiro de endocrinologia metabólica**, São Paulo, v. 56, n. 3, p. 178-183, 2012.

DRABSCH, T. et al. Associations between single nucleotide polymorphisms and total energy, carbohydrate, and fat intakes: a systematic review. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. 4, p. 425-453, 2018.

DUBERN, B. Mutações MC4R e MC3R. *In*: FRELUT, M-L.. **The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity**, 2015.

ELKS, C. E. et al. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. **Frontiers in endocrinology**, v. 3, p. 29, 2012.

FAIRBROTHER, U. et al. Genetics of severe obesity. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 10, p. 1-9, 2018.

FELIX, J. F. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. **Human molecular genetics**, v. 25, n. 2, p. 389-403, 2016.

FONSECA, A. C. P. et al. Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. **Genetic and Molecular Biology**, v. 43, n. 1, e20180264, 2020.

FRAYLING, T. M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

FREATHY, R. M. et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. **Diabetes**, v. 57, n. 5, p. 1419-1426, 2008.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

GUALLAR-CASTILLÓN, P. et al. Intake of fried foods is associated with obesity in the cohort of Spanish adults from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **The American journal of clinical nutrition**, v. 86, n. 1, p. 198-205, 2007.

HALL, Kevin D. et al. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: an inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. **Cell metabolism**, v. 30, n. 1, p. 67-77. e3, 2019.

HEIANZA, Y.; QI, L.. Gene-diet interaction and precision nutrition in obesity. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 4, p. 787, 2017.

HU, F. et al. C. MiR-495 regulates macrophage M1/M2 polarization and insulin resistance in high-fat diet-fed mice via targeting FTO. **Pflugers Arch.** v. 471, n. 11-12, p. 1529-1537, 2019.

HUANG, T. et al. FTO genotype, dietary protein, and change in appetite: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 99, n. 5, p. 1126-1130, 2014.

- HUANG, T. et al. Genetic susceptibility to diabetes and long-term improvement of insulin resistance and β cell function during weight loss: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (pounds lost) trial. **The American journal of clinical nutrition**, v. 104, n. 1, p. 198-204, 2016.
- JACKS, D. G.; KERNA, N. A. A Comprehensive Analysis of Obesity Part 1. Overview of Obesity. **Journal of Obesity and Nutritional Disorders**, v. 10, p. 2577-2244, 2018.
- JOHNSTON, Bradley C. et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. **Jama**, v. 312, n. 9, p. 923-933, 2014.
- JOU, C. The biology and genetics of obesity: A century of inquiries. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, p.1874-1877, 2014.
- KHOSHI, A. et al. Association of Omentin rs2274907 and FTO rs9939609 gene polymorphisms with insulin resistance inIranian individuals with newly diagnosed type 2 diabetes. **Lipids Health Disease**. v. 18, n. 1, p. 142, 2019.
- KIM, J. H.; CHOI, J. H. Pathophysiology and clinical characteristics of hypothalamic obesity in children and adolescents. **Annals of pediatric endocrinology & metabolism**, v. 18, n. 4, p. 161, 2013.
- KITAHARA, Cari M. et al. Association between class III obesity (BMI of 40–59 kg/m²) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. **PLoS medicine**, v. 11, n. 7, p. e1001673, 2014.
- KLEINRIDDERS, André et al. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. **Diabetes**, v. 63, n. 7, p. 2232-2243, 2014.
- KOLAČKOV, K. et al. The frequencies of haplotypes of FTO gene variants and their association with the distribution of body fat in non-obese poles. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 25, n. 1, p. 33-42, 2016.
- LIMA, W. A.; GLANER, M. F.; TAYLOR, A. P. Fat phenotype, associated factors and rs9939609 polymorphism of the FTO gene. **Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance**. v. 12, n. 2, p. 164-172, 2010.
- LOURENÇO, B. H. et al. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. **Diabetes**, v. 63, n. 2, p. 808-814, 2014.
- LUNARDI, C. C. et al. Estudo de associação entre polimorfismos no gene FTO e composição corporal em idosas brasileiras. **Motricidade**, v. 11, n. 4, p. 26-35, 2015.
- MACHADO, W.; MONTEIRO, E. R.; PINTO, V. S. Leptina e Exercício Físico: Mecanismos Para Controle do Peso Corporal. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 9, n. 54, p.471 - 480, 2015.
- MALIK, Vasanti S.; WILLETT, Walter C.; HU, Frank B. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 1, p. 13-27, 2013.
- MANTZOROS, C. S. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 301, n. 4, p. E567-E584, 2011.

- MĂRGINEAN, C. O.; MĂRGINEAN, C.; MELIȚ, L. E. New Insights Regarding Genetic Aspects of Childhood Obesity: A Minireview. **Frontiers in Pediatrics.**, v. 6, p. 271, 2018.
- MARQUES-LOPES, I.; et al. Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.
- MERKESTEIN, M. et al. FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. **Nature communications**, v.6, n. 1, p. 1-9, 2015.
- MEYER, K. D. et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. **Cell**, v. 149, n. 7, p. 1635-1646, 2012.
- MOUSTAFA, J. S. E.; FROGUEL, P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 9, n. 7, p. 402, 2013.
- MÜNZBERG, H.; MORRISON, C. D. Structure, production and signaling of leptin. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 13-23, 2015.
- NCBI: NATIONAL CENTER OF BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **MC4R melanocortin 4 receptor [Homo sapiens (human)]**. Bethesda MD, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=4160>. Acesso em: 10 de julho de 2021.
- NEGRÃO, A. B.; LICÍNIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 44, n. 3, p. 205 - 214, 2000.
- NETTLETON, Jennifer A. et al. Gene x dietary pattern interactions in obesity: analysis of up to 68 317 adults of European ancestry. **Human molecular genetics**, v. 24, n. 16, p. 4728-4738, 2015.
- OBRADOVIC, Milan et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.
- PENNINGTON, A. W. A reorientation on obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 248, n. 23, p. 959-964, 1953.
- PEREIRA, P. A. et al. Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 521-527, 2016.
- PEREIRA, V.; RODRIGUES, C.; CORTEZ, F. Fatores genéticos, epigenômicos, metagenômicos e cronobiológicos da obesidade. **Acta Portuguesa de Nutrição**, n. 17, p. 22-26, 2019.
- PETERS, T.; AUSMEIER, K.; RÜTHER, U.. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. **Mammalian genome**, v. 10, n. 10, p. 983-986, 1999.
- QADIR, Muhammad Imran; AHMED, Zara. lep Expression and its role in obesity and type-2 diabetes. **Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression**, v. 27, n. 1, 2017.

- QI, Q. et al. Insulin receptor substrate 1 gene variation modifies insulin resistance response to weight-loss diets in a 2-year randomized trial: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (POUNDS LOST) trial. **Circulation**, v. 124, n. 5, p. 563-571, 2011.
- QI, Q. et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. **BMJ**, v. 348, 2014.
- QI, Q. et al. Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 15, p. 1387-1396, 2012.
- QI, Q. et al. Dietary intake, FTO genetic variants, and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2467-2476, 2015.
- RAMPERSAUD, E. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 16, p. 1791-1797, 2008.
- RANKINEN, T. et al. FTO genotype is associated with exercise training induced changes in body composition. **Obesity**, v. 18, n. 2, p. 322-326, 2010.
- RAO, K. R.; LAL, N.; GIRIDHARAN, N. V. Genetic & epigenetic approach to human obesity. **The Indian journal of medical research**, v. 140, n. 5, p. 589, 2014.
- REINEHR, T. et al. FTO gene: association to weight regain after lifestyle intervention in overweight children. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 6, p. 391-396, 2014.
- REUTER, C. P. et al. Association between overweight and obesity in school children with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 493-498, 2016.
- SAINI, Simmi et al. Genetics of obesity and its measures in India. *Journal of genetics*, v. 97, n. 4, p. 1047-1071, 2018
- SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *Comptes rendus biologiques*, v. 340, n. 2, p. 87-108, 2017.
- SONESTEDT, E. et al. Association between fat intake, physical activity and mortality depending on genetic variation in FTO. **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 8, p. 1041-1049, 2011.
- SONESTEDT, E. et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 90, n. 5, p. 1418-1425, 2009.
- SPEAKMAN, J. R. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. **Current Obesity Reports**, v. 4, n. 1, p. 73-91, 2015.
- STUNKARD, A. J. et al. An adoption study of human obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 4, p. 193-198, 1986.
- STUNKARD, A. J. et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. **New England journal of medicine**, v. 322, n. 21, p. 1483-1487, 1990.

SURENDRAN, S. et al. Evidence for the association between FTO gene variants and vitamin B12 concentrations in an Asian Indian population. **Genes & nutrition**, v. 14, n. 1, p. 1-9, 2019.

TAN, S. et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **BMC Medical Genetics**, v. 11, p. 1-6, 21 2010.

TIRTHANI, E.; SAID, M. S.; REHMAN, A. **Genetics and Obesity**. StatPearls Publishing [Internet], 2021.

TODENDI, P. F. et al. Genetic risk score based on fat mass and obesity-associated, transmembrane protein 18 and fibronectin type III domain containing 5 polymorphisms is associated with anthropometric characteristics in South Brazilian children and adolescents. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 1, p. 93-99, 2018.

TORKAMAN-BOUTORABI, Anahita et al. Morphine exposure and enhanced depression-like behaviour confronting chronic stress in adult male offspring rat. *Basic and clinical neuroscience*, v. 10, n. 4, p. 323, 2019.

TYRRELL, Jessica et al. Gene–obesogenic environment interactions in the UK Biobank study. **International journal of epidemiology**, v. 46, n. 2, p. 559-575, 2017.

XU, M. et al. Genetic determinant for amino acid metabolites and changes in body weight and insulin resistance in response to weight-loss diets: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies (pound lost) trial. **Circulation**, v. 127, n. 12, p. 1283-1289, 2013.

YAJNIK, C. S. et al. FTO gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. **Diabetologia**, v. 52, n. 2, p. 247-252, 2009.

YOUNG, K. L. et al. Genetics of obesity in diverse populations. **Current diabetes reports**, v. 18, n. 12, p. 1-10, 2018.

YOUNUS, L. A. et al. FTO gene polymorphisms (rs9939609 and rs17817449) as predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in obese Iraqi population. **Gene**, v. 627, p. 79-84, 2017.

ZHANG, Y. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

ZHANG, Zhiyin et al. The rs1421085 variant within FTO promotes thermogenesis and is associated with human migration. **Preprint**, 2021.

ZHENG, Yan et al. Plasma taurine, diabetes genetic predisposition, and changes of insulin sensitivity in response to weight-loss diets. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 10, p. 3820-3826, 2016.