

OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA: HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES

Luciano Seraphim Gasques¹
Ricardo Marcelo Abrão¹
Maria Elena Martins Diegues²
Tatiane Santos Aparecido Gonçalves³

GASQUES, L. S.; ABRÃO, R. M.; DIEGUES, M. E. M.; GONÇALVES, T. S. A. Obesidade genética não síndrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 159-174, maio/ago. 2022.

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 aos baixos níveis de atividade física, às alterações neuroendócrinas e aos fatores genéticos. Considerando o componente genético, esta pode ser classificada como síndrômica e estar associada às alterações cromossômicas estruturais ou numéricas, ou como não síndrômica, quando relacionada, principalmente, com os polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) em alelos que atuam como herança monogênica, ou ainda com a interação vários genes (poligênica multifatorial). Apesar de existirem muitas etiologias diferentes, normalmente a obesidade é tratada a partir da mesma abordagem, desconsiderando a fisiologia que a desencadeou. Dessa forma, o objetivo do presente trabalho foi abordar a obesidade genética não síndrômica por meio *a)* da descrição breve de 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 KEY GENES

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. Considering the genetic component, it can be classified as syndromic and be associated with chromosomal or numerical changes, or as non-syndromic and being related mainly to single nucleotide polymorphisms (SNPs) in alleles that act as monogenic inheritance, 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 in weight control, *c)* the compilation of the key genes and related SNPs, *d)* the definition of the key genes and *e)* the approach of the main intervention representations.

KEYWORDS: *FTO*. *MC4R*. Leptin. Obesogenesis. Epigenetics.

Introdução

A obesidade é caracterizada por valores de Índice de Massa Corporal (IMC) iguais ou superiores a 30 kg/m², que deriva do acúmulo de energia na forma de gordura no tecido adiposo, estando geralmente associada à predisposição genética. Muitos genes contribuem para os aspectos genéticos, mas principalmente aquelas mutações que envolvem as vias de controle do apetite e as metabólicas (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). Pode 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 em razão do excesso de adiposidade predispor o indivíduo ao desenvolvimento de patologias mais complexas (DENG *et al.*, 2018).

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8737](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i2.2022.8737)

¹ Professor Titular do curso de Medicina – UNIPAR, Umuarama, PR. E-mail: lsgasques@prof.unipar.br;

² Coordenadora do Curso de Medicina – UNIPAR, Umuarama, PR;

³ Professora do Curso de Nutrição.

É também considerada um fator de risco significativo ao desenvolvimento de outras doenças crônicas não transmissíveis. Diversos estudos têm associado o alto IMC com o 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) também incluem nessa 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 relacionado com morbimortalidade (SANI *et al.*, 2018). Elevados IMCs, em 2014, foram responsáveis por milhões de mortes associadas às doenças crônicas, como as cardiovasculares, com 2,7 milhões de casos, 0,9 milhões de indivíduos por diabetes *mellitus*, doença renal crônica, neoplasias e desordens músculo esqueléticas, sendo as três últimas, responsáveis por um pouco menos que 10% das mortes relacionadas ao IMC (GBD, 2015). Em 2017, aproximadamente 32% dos brasileiros apresentavam algum grau de sobrepeso sendo que, entre esses, 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, marcado pelo aumento da disponibilidade de alimentos calóricos, sedentarismo e redução da atividade física. A interação entre predisposição genética e meio obesogênico têm sido associada às principais razões dessa pandemia (HEIANZA, 2017). Esses 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.

Diante do exposto, é possível classificar as obesidades em dois tipos principais: 1) as obesidades sindrômicas, que são resultantes do rearranjo cromossomal e; 2) 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, bem como podem ser passadas de geração em geração causando obesidade. Esse 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 representam 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 dominância incompleta, geralmente estão ligadas à 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 frequentemente 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).

Dessa forma, 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, por isso a etiologia terá um papel preponderante para a prescrição do tratamento, apresentando consequentemente 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 SNPs relacionados; *d)* da definição dos principais genes (*Lep*, *LepR*, *MC4R* e *FTO*); *e)* da abordagem das principais possibilidades de intervenção.

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, será apresentada uma perspectiva histórica sobre o entendimento da obesidade como uma doença de caráter metabólico/genético.

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 (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). Porém, no imaginário popular, ainda permanecem estigmas que ocasionam uma compreensão equivocada sobre essa doença. Esse fato pode ser facilmente observado na literatura científica. Tomando como exemplo o trabalho de Jou (2014), a partir de um levantamento realizado nos Estados Unidos da América, mostrou que a maioria dos entrevistados compreendia a obesidade como resultante apenas da escolha pessoal quanto aos hábitos alimentares e de atividade física.

Embora, no ideário popular a obesidade seja 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 à 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 cairiam 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 esse motivo, alguns tiveram dificuldade de manter o ganho de peso acelerado. Ao final desse período tiveram restrição dietética. A maioria dos sujeitos eliminaram o peso que ganharam durante o experimento com relativa facilidade. As exceções desse 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 haviam 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, nesse 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 à 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*). Esse gene, quando descoberto em 1999, estava relacionado com dedos fendidos de camundongos (PETERS; AUSMEIER; RÜTHER, 1999), mais tarde teve alguns de seus polimorfismos associados com a obesidade humana. Por exemplo, o SNP rs9939609, encontrado no *intron 1* desse gene, tem importante ligação com o DM2, risco cardíaco e independente de outros fatores de risco, afeta diretamente na adiposidade. Essa 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 por meio da descoberta de vários outros *loci*, principalmente relacionados à obesidade monogênica e poligênica, fornecendo evidências do papel da regulação do apetite e da sinalização neurológica na suscetibilidade à obesidade. Desse modo, a via da leptina-melanocortina tem sido destacada como uma via com papel essencial na sinalização da saciedade (MOUSTAFA; FROGUEL, 2013), assim como, alguns dos SNPs do *FTO*, sobre a regulação dessa 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 afetados de formas específicas, podem atuar de forma obesogênica.

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 a produtos que atuam nas vias de regulação de peso, levam-nas a disfunções, podendo gerar tendência, tanto ao aumento quanto à diminuição do IMC, através de vias genéticas/bioquímicas. Nesse sentido, são descritas, na sequência, as principais vias de controle do peso corporal.

Via Leptina-Melanocortina

O hipotálamo possui uma função importante na regulação do peso corporal, pois 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 ingesta e o aumento do gasto calórico na via conhecida como sistema da leptina-melanocortina. Os

principais hormônios responsáveis pela ativação dessa via são: *a*) a leptina produzida das células adiposas, e *b*) a insulina, produzida nas células β pancreáticas (BALDINI; PHELAN, 2019).

Os eventos de liberação desses 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 núcleo arqueado (MANTZOROS *et al.*, 2011).

As células hipotalâmicas da via anorexigênica expressam receptores da leptina (LepR) e da insulina (ISR). Essas 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) quando ativados (DUBERN, 2015).

Outro peptídeo formado nessa 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 alguns hormônios hipofisários que controlam o metabolismo (KLEINRIDDERS *et al.*, 2014; ALONSO *et al.*, 2016).

Outros hormônios relacionados à 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 esse 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.

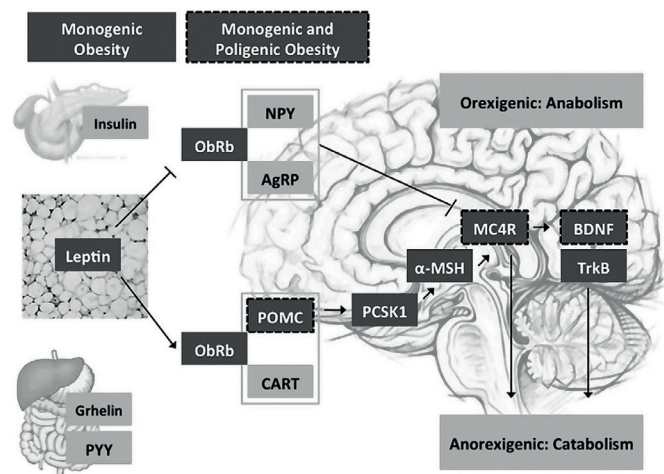


Figura 1: ObRb, *Long Leptin receptor*; AgRP, *agouti-related protein*; BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*; CART, *cocaine-and amphetamine related transcript*; MC4R, *melanocortin-4 receptor*; α -MSH, *α -melanocyte-stimulating hormone*; NPY, *neuropeptide Y*; POMC, *proopiomelanocortin*; PCSK1,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

Alterações nessa via possui potenciais para alteração da saciedade, podendo 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 as possíveis mutações que influenciam essa via se encontram as do gene *lep*, *LepR*, *POMC*, *MC4R* e *PCSK1* (AYERS *et al.*, 2018).

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* que aumentam o risco para o desenvolvimento da obesidade (YOUNUS *et al.*, 2017). Alguns polimorfismos na sequência nucleotídica, localizados principalmente no *intron 1* desse 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 na desmetilação do N6-metiladenosina (m6A), a qual é importante para o controle do *splicing* de diversos mRNAs. Em cultura de células 3 T3-L10, 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, entretanto, 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 níveis de expressão do gene *IRX3* parecem estar ligados com baixo desenvolvimento corporal de camundongos, aumentando sua taxa metabólica basal, reduzindo a adipogênese. Dessa 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* desses genes acarreta a redução do peso corporal (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

O aumento da expressão do *IRX3* e *IRX5* também está relacionada à diferenciação dos adipócitos, pois reduzem a termogênese, aumenta o desequilíbrio energético e o acúmulo de gordura no tecido adiposo. Por esse motivo, o desenvolvimento da obesidade por essa via ocorre independentemente do aumento de ingestão 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. Esse 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 desses dois genes. O produto desse 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).

Compilação dos *Loci* relacionados à 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 essas vias, estarão 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(s) alelo(s) obesogênico(s)”. Esses 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(s) alelo(s) obesogênico(s)	Fonte dos dados
<i>12S rRNA</i>	1119t>c (472u>c)		Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>ADAM23</i>	rs13387838		Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>ADCY3</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>ADIPOQ</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>ADRB1-3</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>AMD1</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>APOA-2</i>	265>C	alteração da ingesta de ácidos graxos saturados	Heianza (2017)
<i>APOE</i>			Saini <i>et al.</i> , (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 rs107676641 rs4923461 rs1401635 rs1488830 rs925946	alteração da ingestão calórica	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<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 <i>et al.</i> , (2016)
<i>CBI-R/CNR-1</i>	rs1049353		Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>CD36</i>	rs1761667	alteração da ingesta de calorias e gorduras	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>c/EBFα</i>			Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
<i>CHDH</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>CNR1</i>			Alonso <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2018)
<i>CYP27A1</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>DOK5</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>ELP3</i>	rs13253111		Felix <i>et al.</i> , (2015)

<i>ETV5/SFRS10</i>	rs9816226 rs7647305	alteração da ingesta calórica	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>ETV5</i>			Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>FAIM2</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>FGF21</i>	rs838133 rs838147	alteração ingesta de carboidratos e ácidos graxos	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>FOXA2</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>FTO</i>	rs9939609 rs1421085 rs8050136 rs10163409 rs3751812 rs9922708 rs9935401 rs1121980	alteração da ingesta de energia total, carboidrato e gorduras	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>FTO</i>	rs9926289 rs9939609 rs8050136 rs9930501 rs9930506 rs17817449 rs9940646 rs9940128 rs1421085 rs8043757 rs1292170 rs12446047	alteração do consumo alimentar, alteração do consumo de carboidratos e proteínas em crianças alteração da ingesta de proteína	Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
<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 baixa leptina no plasma variação do IMC de 32% e adiciona 0,39 kg/m ² /alelo	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>FTO</i>	rs1421085	termogênese	Zhang <i>et al.</i> , (2021)
<i>GNPDA2</i>	rs10938397 rs12641981	alteração da ingesta calórica	Drabsch <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2016)
<i>GIPR</i>	rs1800437		Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>GPR61</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>GPR120</i>	R270H	aumento de risco de obesidade na população europeia	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>HHEX</i>			Saini <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2018)
<i>IL6R</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>INSIG2</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>IRX3</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>KCTD15</i>	rs11084753 rs368794 rs29941	associação com score de gordura associação com ingesta de carboidratos	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>KCTD15</i>			Alonso <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2016)

<i>LEPR</i>		Hiperfagia	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>LMX1B</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>LPL</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>MAF</i>	rs1424233	mais 0,091 kg/m ² /alelo em criança	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>MAP2K5</i>	rs2241423 rs2241420		Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>MAP2K5</i>	rs16951275	acúmulo de gordura visceral e subcutânea	Young <i>et al.</i> , (2018)
<i>MC3R</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>MC4R</i>	rs9939609 rs2229616 rs571312 rs17700633 rs17700144	alteração da ingesta de energia diária e de carboidratos e ácidos graxos alteração da ingesta calórica	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<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>	V1031	hiperfagia e anormalidades endócrinas risco 31% superior de obesidade	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>MC4R40</i>	rs571312	variação de peso corporal de 10% e adiciona 0,23 kg/m ² /alelo	Alonsi <i>et al.</i> , (2016)
<i>MRAP2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>MTCH2</i>	rs3817334		Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>MTCH2</i>	rs10838738	0,07 kg/m ² /alelo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>MTIF3</i>	rs1885988 rs7988412		Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>MTR</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>Myostatin</i>			Saini <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2016)
<i>NGN3</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>NPY</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>NTRK2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>OLFM4</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>PARK2</i>			Tirthani; Said; Rehman (2021)
<i>PBEF1</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>PCSK1</i>	rs6232 rs6235	risco de obesidade 1,32 vezes maior risco de obesidade 1,22 vezes maior	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>POMC</i>			Saini <i>et al.</i> , (2018)
<i>POMC</i>		hiperfagia e anormalidades endócrinas	Alonso <i>et al.</i> , (2016)
<i>PPARγ</i>	rs1801282	alteração da ingesta de gorduras	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>PPARγ</i>		Diferenciação dos adipócitos	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>PPAR-γ</i>	Pro12Ala		Alonso <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2018)
<i>RAB27B</i>	rs8092503		Felix <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2016)
<i>SEC16B, RASAI2</i>	rs10913469	mais 0,5 kg/m ² /genótipo homozigoto	Rao; Lal; Giridharan (2014)
<i>SEC16B/RASAL2</i>	rs543874		Drabsch <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2016)
<i>SH2B1</i>	rs7498665 rs4788099	associado à ingesta de gordura	Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>SIMI</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 <i>et al.</i> , (2018)
<i>TFAP2B</i>			Felix <i>et al.</i> , (2015)
<i>TMEM18</i>	rs6548238 rs2867125	associação com gordura explica 15% da variação do IMC e adiciona 0,31 kg/m ² /alelo	Drabsch <i>et al.</i> , (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 <i>et al.</i> , (2018)
<i>TNNI3K</i>	rs1514175 rs1514176		Drabsch <i>et al.</i> , (2018)
<i>UCP1</i>			Saini <i>et al.</i> , (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), em seu artigo faz uma representação gráfica indicando os três principais grupos de associações em relação à alteração do consumo de 1) energia, 2) carboidratos e 3) gordura de alguns destes *loci*. Este diagrama é mostrado na Figura 2.

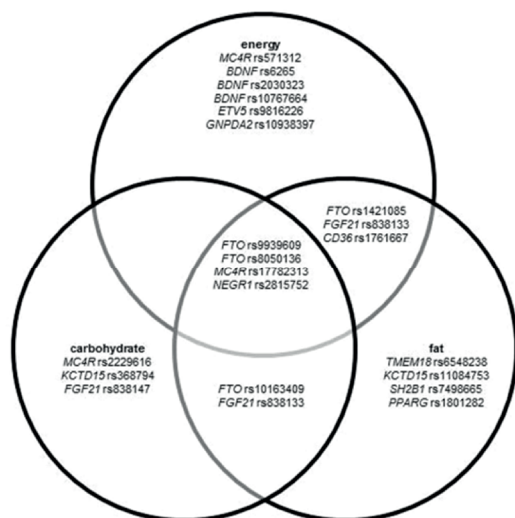


Figura 2: O diagrama mostra as associações significativas encontradas entre os SNPs, o aumento da ingestão de energia total, carboidratos e gorduras (ALONSO *et al.*, 2016).

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 à obesidade; o seu receptor, o *LEPR*, normalmente relacionado aos mecanismos monogênicos. Serão também descritos outros dois genes, os mais representativos com relação a sua penetrância 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). Esse é o gene mais intimamente associado ao aumento do IMC encontrado pelo GWAS (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017). O destaque desses 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) a 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).

Os genes *LEP* e o *LEPR*

O primeiro gene descoberto relacionado à obesidade foi chamado gene *ob*, em referência a obesidade, 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* 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, assim como suas consequências (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

A leptina é um hormônio sintetizado no tecido adiposo e liberado no plasma, sendo regulada pelo estado nutricional. Enquanto o jejum induz a queda da leptina, a ingestão de alimentos estimula o aumento da mesma (MÜNZBERG; MORRISON, 2015). A leptina não apenas auxilia no controle do balanço energético por meio do controle da fome, como também atua no controle dos níveis de glicose sanguínea por meio do aumento da sensibilidade das células para captar glicose (QADIR; AHMED, 2017).

A leptina é produzida principalmente pelo tecido adiposo branco, que secretado 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. Adita-se às associações vinculadas aos polimorfismos da *LEP/LEPR* as psicopatologias. Em não obesos a concentração de leptina é de 5 a 15 ng/mL, e valores inferiores geralmente estão ligadas à obesidade. A distribuição dos diferentes *LEPR* 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 recebem sinais do hormônio leptina (QADIR; AHMED, 2017).

O gene *MC4R*

O *MC4R* é um receptor da família dos acoplados à proteína G da melanocortina (GPCRs) encontrado em diferentes regiões do cérebro, sendo também conhecido por *BMIQ20* (NCBI, 2020). Esse recebe o sinal do α -MSH na via da leptina-melanocortina e é responsável ainda 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 vem como *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 ocasionado resultante do aumento de massa gorda e massa magra, elevada densidade mineral óssea, e marcante hiperfagia precoce. Esses 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 pela ingestão de alimentos (BALDINI; PHELAN, 2019).

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, no qual sua cadeia possui 9 *exons* e 8 *introns* (CHEN, 2019; DENG *et al.*, 2018). É responsável por codificar a 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 dessa proteína (LIMA *et al.*, 2010).

A expressão no núcleo arqueado paraventricular, dorso medial e ventro-medial no hipotálamo ressaltam sua importância como relacionado à saciedade, uma vez que essas são áreas do cérebro responsáveis pelo controle de apetite. Por meio dessa 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 desses polimorfismos do *FTO* estão fortemente ligados aos prognósticos genéticos de obesidade, e dessa forma, geralmente, são associados 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 conhecida relevância científica, dos quais 26 estão relacionados à alteração no IMC (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010). O aumento de sua expressão está também associado 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 dessas variantes ocasionam ao aumento da expressão da grelina, elevando assim os níveis plasmáticos desse hormônio. Esse hormônio está intimamente ligado à ativação da via orexigênica e altos níveis estimulam o consumo de alimentos calóricos (SURENDRAN *et al.*, 2019). Alguns desses 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 dessa forma regulando o metabolismo dos adipócitos (DENG *et al.*, 2018; MERKSTEIN, 2015; SPEAKMAN, 2015). Além disso, outro mecanismo é o processo de adipogênese, como já citado anteriormente. Essas interações gene-gene indicam que as alterações provocadas no *FTO* pelos SNPs presentes no primeiro *intron* pode ser capaz de regular alvos mais distantes, sendo o seu mecanismo muito mais complexo por atuar na regulação de vários genes (FRAYLING *et al.*, 2007; MERKSTEIN, 2015; DENG *et al.*, 2018).

Contrário ao exposto com relação aos níveis de expressão gênica do *FTO* e a obesidade até aqui, Chauhdary; Rehman; Akash (2021) descrevem que, no hipotálamo, dos roedores, o status nutricional parece estar associado à expressão do *FTO*. Durante a fome, sua expressão diminui consideravelmente quando comparado com o estado alimentado, entretanto, sua expressão não parece ser alterada diretamente pelos níveis de leptina. A redução da expressão do *FTO* estimula a fome, e a superexpressão desse gene no hipotálamo leva ao aumento do consumo alimentar, enquanto uma redução de 40% em sua expressão aumenta o consumo de alimentos. Os autores explicam essa diferença como sendo provavelmente proveniente do modelo de roedor utilizado

(ratos e camundongos) ou devido à expressão alteradas do *FTO* às 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 homocigotos (AA). A presença desse genótipo aumenta 1,3 vezes a chance de desenvolver obesidade e em 22% a de desenvolvimento da obesidade severa. Já os indivíduos homocigotos T são, em média, 3kg mais leves que os homocigotos A e 1,5kg em relação aos heterocigotos (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 esses polimorfismos, possui um potencial de interferência negativa na deficiência da B12, em consequência da forma como a população obesa se alimenta, 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 a 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.*, 2020). Da mesma forma, ocorre com o alelo rs1861868. Lunardi *et al.* (2015), entretanto, não conseguiram a 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, verificou-se 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 nessa correlação (YAINIK, 2009).

Estudos comparativos referentes às 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, em 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 desse 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 em relação à obesidade, assim como Reuter *et al.*, (2016) estudando crianças e adolescentes. Na mesma pesquisa, com crianças chinesas a correlação iniciou-se 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 desse 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, ocasionada pela variação genética, o que acaba afetando o perfil metabólico das pacientes, porém a sua presença não é um fator determinante para desenvolvimento da SOP (BARBER *et al.*, 2008).

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. Dessa forma, é aceitável imaginar possíveis abordagens mais adequadas para a intervenção nesses pacientes, isso porque o mecanismo causal está na interação da variante genética exposta à 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 uma prevenção, quanto num controle mais efetivo da obesidade. Esse é o princípio da nutrição de precisão (HIERANZA; QI, 2017).

Hieranza; Qi (2017) destacam entre os fatores mais importantes associados à 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 forte em

indivíduos com alto escore genético 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 à epidemia de obesidade (BRAY; POPKIN, 2014).

O consumo de frituras aumenta a densidade calórica, o que implica em uma maior ingestão de energia, e ainda pode-se associar ao risco genético como fator que desencadeia a obesidade central (GUALLAR-CASTILLON *et al.*, 2007), havendo evidências da interação sinérgica entre a obesidade e seu consumo (QI *et al.*, 2014). O impacto da alimentação saudável sobre o Escore Genético de Risco (GRS) relacionado 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 exacerbada quando o escore do risco genético foi associado à qualidade do sono (CELIS-MORALES *et al.*, 2017).

Ao avaliar-se o efeito dos diferentes tipos de dietas quanto à sua eficácia, toma-se como exemplo uma meta análise relacionada à promoção da perda de peso em indivíduos com sobrepeso e obesos, no qual 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). No entanto, as evidências têm 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 maior perda de peso associada a uma dieta com baixos níveis de gordura em obesos portadores do SNP obesogênico *IRSI* 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 *PPMIK* rs1440581.

Quanto ao gene FTO a variante rs9939609 tem sido associada com aumento do consumo de energia total e preferências alimentares, mas também evidenciou o papel atenuador do aumento do consumo de proteínas em relação ao efeito desse 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, dessa forma, baixos níveis de vitamina D parecem ser um potencializador do efeito dessa mutação em crianças (LOURENÇO *et al.*, 2013).

É importante destacar que, 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 à redução da resistência à insulina em pessoas com risco genético de DM2 mais do que em pessoas com baixo risco (ZHENG *et al.*, 2016).

Ainda, no sentido de tratamentos mais eficazes, dependendo da etiologia da obesidade, a atividade física é outro fator que se destaca no tratamento de alguns dos tipos de obesidades de origem genética. Hábitos de vida,

como dieta e sedentarismo, contribuem significativamente para o ganho de peso em indivíduos portadores de variantes obesogênicas. Por outro lado, o aumento do risco de obesidade devido à susceptibilidade genética pelas variantes do *FTO*, por exemplo, pode ser atenuado por meio da atividade física (RAMPERSAUD *et al.*, 2008). A influência da alimentação e da atividade física também são relatadas como fatores de 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, modificam apenas a associação com a massa gorda, sobretudo em indivíduos que possuem sobrepeso ou obesidade. Fica evidente, ainda, que não importa a idade ou o sexo nesses 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 indiscriminadamente com Leptina recombinante, a ABESO (2016) afirma a rara efetividade, não sendo satisfatória na obesidade poligênica, que é majoritária. Dias *et al.*, (2012) complementam, indicando a importância de se identificar os casos de mutações obesogênicas 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.

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 desse gene (BALDINI; PHELAN, 2019). Outro exemplo, é 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).

Considerações Finais

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

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 obesogênicos 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 dessas informações, o Nutricionista pode propor intervenções que estejam mais adequadas conforme o perfil do paciente. Embora já existam alguns estudos nesse sentido, ainda há carências dessas pesquisas. Um dos obstáculos encontrados para realização desses estudos está justamente na dificuldade de padronização desses experimentos.

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 in Iranian 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.
- KLEINRIDDER, 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.
- MÜNZZBERG, 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.

Recebido em: 21/12/2021

Aceito em: 08/04/2022