

A AÇÃO DOS POLIMORFISMOS DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO (SNPs) SOBRE O GENE FTO, SUA RELEVÂNCIA E INFLUÊNCIA NA OBESIDADE: LEVANTAMENTO CIENCIOMÉTRICO

Braulio Pereira Filho¹
Elizabeti de Matos Massambani²
Maria Elena Martins Diegues²
Ricardo Marcela Abrão²
Nelton Anderson Bospalez Corrêa²
Luciano Seraphim Gasques^{2*}

PEREIRA FILHO, B.; MASSAMBANI, E. de M.; DIEGUES, M. E. M.; ABRÃO, R. M.; CORRÊA, N. A. B.; GASQUES, L. S. A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, Umuarama, v. 25, n. 1, p. 61-77, jan./abr. 2021.

RESUMO: A obesidade é caracterizada pelo aumento excessivo da gordura corporal e está ligada ao estilo de vida, ao meio ambiente e a genética do indivíduo. O equilíbrio entre ingestão e gasto energético é controlado por mecanismos neurais, hormonais, químicos e genéticos. Estudos sugerem que o gene FTO (*Fat mass and obesity associated*) atua como regulador primário do acúmulo de gordura corporal, quando associado a SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) específicos, predispõe à obesidade. O propósito deste trabalho foi verificar a produção científica, analisar e catalogar os estudos de polimorfismos no gene FTO associados à obesidade e suas comorbidades. A busca por publicações entre 2009 e 2018 foi realizada na base de dados SciELO com a palavra-chave "FTO". Foram encontrados 23 artigos originais dentro dos critérios da pesquisa que correlacionam o FTO à obesidade. O nome do autor principal, país, idioma, ano de publicação, título, objetivo, polimorfismo associado e os resultados dos estudos foram extraídos e organizados para facilitar a tabulação dos dados. Também foram pesquisados os números de citações de cada artigo, utilizando-se a plataforma Google Acadêmico. Embora o Brasil se encontre em primeiro lugar em produção científica para o gene FTO na base de dados prospectada, o número de artigos originais ainda é muito modesto. Assim, os resultados encontrados podem servir de subsídio no delineamento de novas pesquisas sobre os polimorfismos do gene FTO e as causas da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Nutrigenética. Genótipo. Metabolismo. Saciedade. FTO.

THE ACTION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) ON THE FTO GENE, ITS RELEVANCE AND INFLUENCE ON OBESITY: SCIENTOMETRIC SURVEY

ABSTRACT: Obesity is characterized by the excessive increase in body fat and is correlated to the lifestyle, environment, and also to the genetics of the individual. The balance between energy intake and expenditure is controlled by neural, hormonal, chemical, and genetic mechanisms. Studies suggest that the FTO (*fat mass and obesity associated*), a gene associated with fat mass, plays a role as a primary regulator of body fat buildup, when associated to specific Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), causing predisposition to obesity. This paper aimed at reviewing, analyzing, and cataloguing the studies on FTO gene polymorphisms associated with obesity and its comorbidities. The search was carried out in SciELO database, checking articles published between 2009 and 2018 using the keyword "FTO". Twenty-three original articles, matching the research criteria, correlating FTO either positively or negatively with obesity, were found. The main author's name, country, language, year of publication, title, objective, associated polymorphism, and the study results were extracted and organized to facilitate data tabulation. The citation numbers for each article were also searched by using the Google Scholar platform. Although Brazil ranks first in scientific production on the FTO gene in the surveyed database, the number of original articles is still very modest. Therefore, the results found in this paper may be used as a basis for the design of new research on the FTO gene polymorphisms and the causes of obesity.

KEYWORDS: Nutrigenetics. Genotype. Metabolism. Satiety. FTO.

Introdução

A obesidade é condição onde existe o acúmulo excessivo de gordura nos tecidos adiposos elevando o Índice de Massa Corpórea (IMC) a níveis superiores a 30 Kg/m². Comumente, a origem da obesidade é complexa, e está ligada ao estilo de vida, ao meio ambiente e aos genes, e aos fatores ambientais e genéticos que interagem com influências psicológicas e culturais (ESCOTT-STUMP; MAHAN; RAYMOND, 2013). De forma geral, existe um descontrole nos sistemas de regulação do balanço energético que podem ter relação com sistemas de controle neuronais, hormonais e/ou químicos. Muitos desses mecanismos estão relacionados à predisposição genética, e geralmente, ocorrem por meio de

polimorfismos em genes relacionados ao controle da ingestão e do gasto energético (LUIS *et al.*, 2006). Diferenças nesses mecanismos podem resultar em oscilações de peso, sendo o sobrepeso e a obesidade as principais alterações observadas.

A suscetibilidade individual à obesidade é determinada tanto por interações ambientais quanto genéticas (LUCZYNSKI; ZALEWSKI; BOSSOWSKI; 2012). Entre as possíveis causas da obesidade encontramos: *a)* a hereditariedade, onde a regulação do peso envolve fatores hormonais e neuronais expressos por genes específicos, os quais atuam principalmente na saciedade e no consumo alimentar; *b)* os processos inflamatórios crônicos, como por exemplo as doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer e o diabetes tipo 2, que possuem uma relação direta com a

DOI: 10.25110/arqsaude.v25i1.2021.7906

¹Nutricionista Egresso do curso de Nutrição da UNIPAR de Umuarama

²Professor do curso de Medicina da UNIPAR de Umuarama

*Praça Mascarenhas de Moraes, 4282. Universidade Paranaense Umuarama – PR, CEP 87505-060. Email: lsgasques@prof.unipar.br

obesidade e o desenvolvimento de outras comorbidades *c*) a atividade física inadequada e o sedentarismo, que reduzem o gasto energético total do organismo criando um superávit calórico; (ESCOTT-STUMP; MAHAN; RAYMOND, 2013); *d*) a influência nutrigenética, onde hábitos alimentares atuam na expressão gênica ativando ou desativando genes específicos relacionados à obesidade (CINTRA, *et al.*, 2020) e; *e*) a associação com síndromes genéticas (SANTOS, 2014).

Outros fatores menos relevantes também são considerados “gatilhos” para a obesidade, como o caso da privação do sono, do estresse e da perturbação dos ritmos circadianos. O gosto dos alimentos, a saciedade e o tamanho exagerado da porção também influenciam no ganho de peso. Existem também compostos químicos que alteram a homeostase lipídica e o armazenamento de gordura, os chamados *obesogens*, modificam a regulação da saciedade e apetite, promovendo a obesidade (ESCOTT-STUMP; MAHAN; RAYMOND, 2013). Por fim, alguns estudos apontam que alguns vírus e patógenos podem atuar como desencadeador do acúmulo de gordura corporal. Um exemplo é o adenovírus humano “adenovírus-36” que é capaz de induzir a adiposidade em animais infectados experimentalmente, aumentando o acúmulo de lipídios e sensibilidade à insulina nas células de gordura e reduzindo a expressão da leptina (VAN GINNEKEN; SITNYAKOWSKY; JEFFERY, 2009).

Existem pelo menos três tipos de obesidade relacionadas à herança genética. Aquelas relacionadas a um grupo de genes, chamadas de multifatoriais ou complexas,

as alterações da estrutura do cromossomo, chamadas sindrômicas e àquelas relacionadas a um único gene, normalmente chamadas de monogênicas (MARQUES-LOPES, 2004). Entre as monogênicas, o gene *FTO* (*Fat mass and obesity associated*), é um dos mais conhecidos e estudados, está localizado na região cromossômica 16q12.2 (Figura 1). Frayling *et al.* (2007) foram os primeiros a associar *SNPs* específicos deste gene ao aumento do Índice Massa Corporal (IMC) e ao diabetes tipo 2 (HUNT *et al.* 2008).

Embora se conheça o produto do gene *FTO*, a Ácido Nucleico desmetilase 2-oxoglutarato-dependente (GERKEN *et al.*, 2007), sua função e mecanismos de ação ainda não são completamente esclarecidos. Sabe-se que tanto em camundongos como em humanos existe uma alta expressão desse gene no núcleo arqueado e no hipotálamo e que sua expressão, nessas regiões, parece estar associada ao jejum, sugerindo um possível papel no controle da homeostase energética (LIMA; GLANER; TAYLOR; 2010). Porém outros papéis parecem estar associadas a esse gene, por exemplo, a perda de sua função resulta em uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) que em camundongos leva a um comportamento semelhante ao da ansiedade e deficiências na memória de trabalho (SPYCHALA; RÜTHER, 2019) e ainda os níveis de expressão do *FTO* estão relacionados à neovascularização tanto na córnea (MATHIYALAGAN *et al.*, 2019) quanto no coração, assim como está ligado também à função cardíaca (SHAN *et al.*, 2019), entre outras.

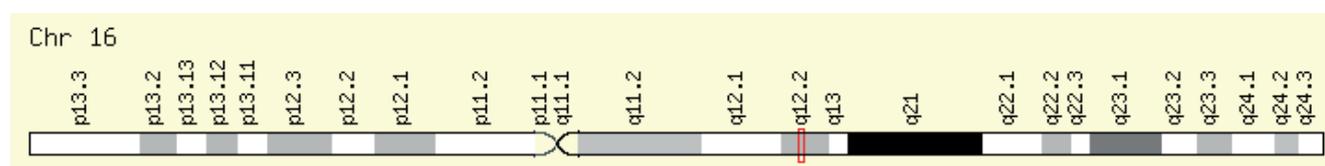


Figura 1: Localização genômica do gene *FTO*.

Fonte: *Genecards*® The Human Gene Database. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO&keywords=fpo.gene>. Acesso em: 20 nov. 2019.

Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FTO&keywords=fpo.gene>.

As variações por substituição em um único par de nucleotídeos de um determinado gene são chamadas de Polimorfismo de Nucleotídeo Único do inglês *Single Nucleotide Polimorfism (SNPs)*. A diferença entre os indivíduos da espécie humana em média é de 1 *SNP* a cada 1000 pares de base. Muitas vezes estão associadas à variações morfológicas ou fisiológicas de uma população. Os *SNPs*, são responsáveis pelas diferenças muitas vezes sutis de ordem morfológicas, fisiológicas e comportamentais (NELSON; COX, 2018). Muitos genes apresentam *SNPs* que ocasionam alterações estruturais em seus produtos, podendo levar à diversas consequências. A análise do genoma humano tem sugerido que variações estruturais também podem desempenhar papéis importantes na variação fenotípica entre os seres humanos, tais como desenvolvimento de doenças, predisposições genéticas e até mesmo ao modo como respondemos à determinados remédios (FEUK; CARSON; SCHERER; 2006).

No gene *FTO* existem vários *SNPs* conhecidos. Uma de suas variantes identificada é o *SNP* rs9939609, que tem sido nas mais diferentes populações (CHU *et al.*, 2008; DINA *et al.*, 2007). Este *SNP* tem sido associado ao

risco aumentado de obesidade e o efeito foi correlacionado diretamente ao número de cópias do *SNP* no genoma do indivíduo, ou seja, quando em homozigose apresenta maior penetrância (FRAYLING *et al.*, 2007).

Ainda que existam os fatores genéticos, escolhas nutricionais ou de estilo de vida podem atuar na expressão de genes relacionados à obesidade. Assim, é provável que a resposta ao manejo do peso possa incluir a compreensão da genética individual. Em breve, testes específicos poderão fornecer previsões exatas sobre a resposta de um indivíduo a uma dieta com restrição de lipídio, com restrição de carboidratos ou uma dieta balanceada (ASHLEY *et al.*, 2010). O aconselhamento nutricional poderá ser verdadeiramente personalizado e de acordo com o metabolismo do paciente.

Os estudos cientométricos têm desempenhado importante papel no desenvolvimento da Ciência, pois têm fornecido informações que permitem a comparação das atividades de pesquisa em diferentes regiões, assim como, a sua possível expansão e planejamento (MACIAS-CHAPULA, 1998). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi revisar a produção científica, analisar e catalogar os estudos relacionados ao gene *FTO* associados à obesidade e

suas comorbidades na base de dados do SciELO.

Material e Métodos

Foi realizado um levantamento bibliométrico (MACIAS-CHAPULA, 1998, NEVES, 2007) dos artigos sobre os polimorfismos do gene FTO relacionados à obesidade. As publicações disponíveis na base de dados da plataforma SciELO foram prospectadas por meio da palavra-chave 'FTO'.

O indexador SciELO foi empregado devido ao fato de ser uma das mais amplas e importantes base de dados científicas brasileira, portando em 2019 mais de 396.000 documentos em português disponíveis em 374 revistas, além dos demais distribuídos ao redor do mundo (<https://analytics.scielo.org>, 2019).

Foram considerados para a análise os artigos originais que abordavam os seguintes assuntos relacionados a sobrepeso, à obesidade, à saciedade, aos polimorfismos, à genética e à influência dos genes (genótipo e fenótipo), bem como, doenças correlatas como o diabetes *mellitus* tipo 2, a hipertensão arterial sistêmica, as dislipidemia e a síndrome metabólica. Foram considerados todos os artigos encontrados, independentemente do ano de publicação, utilizando-se os disponíveis entre o ano de 2009 até 2018.

O nome do autor principal, país, idioma, ano de publicação, título, objetivo, polimorfismo associado e os resultados dos estudos foram extraídos e organizados para facilitar a tabulação dos dados. Visando aferir o impacto de cada artigo, também foram pesquisados os números de citações individual, utilizando-se a plataforma Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/scholar?q=>).

Resultados e Discussão

Durante a busca, foram identificados 50 artigos, entre os quais, 23 apresentaram os critérios estabelecidos para a pesquisa. A tabulação dos dados pode ser encontrada no Anexo 1. A distribuição dos artigos por ano foi realizada e pode ser observada na Figura 2. Entre os artigos excluídos da amostra, a maioria não estavam relacionados ao estudo da genética, porém a outras áreas, como por exemplo a engenharia química e metalurgia.

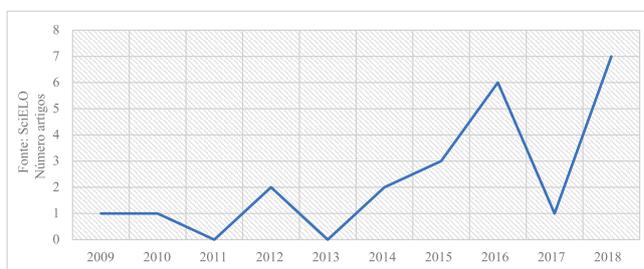


Figura 2: Número de artigos originais sobre o gene FTO relacionados à obesidade entre os anos de 2009 e 2018.

Quando observado o *SNP* específico objeto envolvido no objetivo do estudo, os resultados podem ser observados na Figura 3. Dentre os 23 artigos totais, 16 se referem ao rs9939609. As possíveis razões pela qual é encontrado na maioria dos estudos com este *SNP* se

dá porque esse foi o primeiro *SNP* associado desse gene associado à obesidade na literatura científica, assim como, um dos que apresentam maior efeito obesogênico. Outro fator provável é que o *SNP* rs9939609 tem a maior taxa de sucesso de genotipagem (FRAYLING *et al.*, 2007). Dentre os 16 artigos relacionados com o *SNP* rs9939609, 14 tratam diretamente da obesidade e suas comorbidades (nove em adultos, cinco em crianças e adolescentes em idade escolar). Os dois artigos restantes não relacionam o *SNP* rs9939609 com causas da obesidade nos grupos estudados, sendo um artigo que foi desenvolvido para avaliar a frequência destes *SNPs* em idosas brasileiras; e outro em crianças brasileiras. A compilação dos dados referentes aos *SNPs* por artigo pode ser observada no Anexo 2.

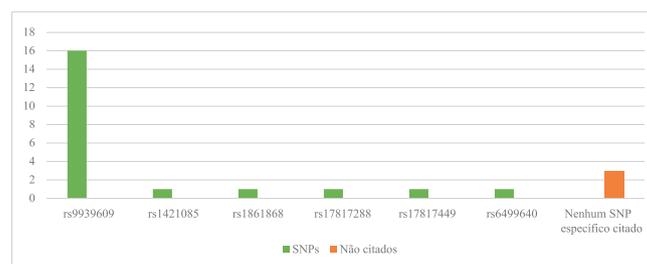


Figura 3: Artigos relacionados a *SNPs* específicos do gene FTO encontrados nos artigos analisados.

Quanto à associação do *SNP* rs9939609 com a obesidade, Steemburgo, Azevedo e Martinez (2009) demonstram a existência de uma relação com o aumento do apetite e aponta para uma associação entre a obesidade, gene e nutrientes presentes na alimentação em adultos. Lima, Glaner e Taylor (2010) destacam que embora a obesidade seja de origem multifatorial influenciada por fatores psicossociais, é agravada em indivíduos que apresentam em seu genótipo com o alelo A neste *SNP*, principalmente para homocigotos (AA). No entanto, identificam que a atividade física atua como fator protetor, tanto para indivíduos homocigotos, quanto para heterocigotos (AT).

Na Espanha, Luis *et al.* (2012) verificaram que o polimorfismo rs9939609 encontra-se associado ao peso, massa gorda, aumento plasmático dos níveis da proteína C-reativa e de níveis de leptina em pacientes obesos mórbidos portadores do alelo A. Ainda na Espanha, Molerer *et al.* (2014), associaram o alelo A do *SNP* rs9939609 à obesidade e aos aumentos dos níveis plasmáticos de HDL-colesterol, apresentando a sua diminuição após uma intervenção de 10 semanas.

Labayen *et al.* (2015) identificaram que mulheres obesas pré-menopáusicas (19 a 49 anos de idade), portadoras do alelo A do FTO rs9939609 podem obter o mesmo benefício quando comparadas às que não portadoras desse alelo, após uma intervenção dietética com restrição de energia de 12 semanas. Porém não conseguiram suporte de dados que comprovem que esse polimorfismo aumente a suscetibilidade genética para que essas mulheres voltem a ganhar massa gorda durante o período de manutenção. Da mesma forma, não aponta influência nas alterações no gasto energético em repouso, leptina e TSH, após perda de massa corporal.

Luis *et al.* (2015) apresentou a influência do

rs9939609 na perda de peso, na redução da resistência à insulina e parâmetros metabólicos. Após uma intervenção com dieta hipocalórica com alto teor de gordura poliinsaturada, foi possível observar uma diminuição da massa gorda, circunferência da cintura e consequentemente do peso. O polimorfismo do gene FTO rs9939609 também parece estar associado ao aumento na resistência à insulina, dos fatores de risco cardiovascular e aos níveis séricos de adipocina em pacientes com variante TT (LUIS *et al.*, 2016).

A investigação feita por Petermann *et al.* (2018), confirmou que a variante rs9939609 do gene FTO está significativamente associada a um aumento no peso corporal, IMC e porcentagem de massa gorda na população adulta chilena. Villagran *et al.* (2018), evidenciou que o genótipo FTO está associado a um maior consumo de energia, e que o estilo de vida desempenha papel fundamental no curso e desenvolvimento da obesidade. Todavia, quando desenvolvem estilos de vida saudáveis com a prática de atividade física regular e/ou dieta equilibrada, podem amenizar o efeito da predisposição genética à obesidade.

Em um estudo com adolescentes brasileiros do sexo masculino, Moraes *et al.* (2016 a.), após comparar variáveis antropométricas, concluíram que o alelo A do rs9939609 do gene FTO parece influenciar a adiposidade dos avaliados. Um segundo grupo de pesquisadores, Moraes *et al.* (2016 b.), demonstraram que os portadores do alelo de risco para obesidade (A) no polimorfismo rs9939609 (FTO) exibiram respostas antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial semelhantes a um programa de intervenção em comparação com o grupo do genótipo TT, mostrando assim a eficabilidade da intervenções nutricionais e de atividade físicas idendente da presença deste alelo.

Avaliando crianças obesas em idade escolar, Moraes *et al.* (2018) concluíram que os portadores do SNP rs9939609 associados ao risco de obesidade (AA e AT) tiveram performances físicas similares àqueles livres de risco (genótipo TT), isso após 4 meses de intervenção com exercícios físicos. Reuter *et al.* (2016), apontaram para a existência de uma relação entre o índice de massa corporal de crianças brasileiras e o histórico familiar de obesidade, principalmente quando presente o alelo de risco em homozigose. Em crianças mexicanas, Munoz-Yanez *et al.* (2016), associou o polimorfismo rs9939609 com características relacionadas à obesidade e perfil lipídico modificado.

Ainda que a maioria dos trabalhos tenham encontrado a associação entre a obesidade, suas consequências e os alelos de risco do SNP rs9939609, Lunardi *et al.* (2015), ao verificarem essa associação entre polimorfismos no gene FTO (rs9939609 e rs1861868) concluíram que esse SNPs não são determinante de fenótipos relacionados à adiposidade em mulheres idosas brasileiras. Em outro estudo, Pereira *et al.* (2016), apresenta resultados que sugerem que os polimorfismos AKT1, FTO e AKTIP não estavam associados à obesidade e sobrepeso em crianças brasileiras.

Outros SNPs do gene FTO foram encontrados em artigos que compunham a amostra nessa análise. Na Malásia, Apalamy *et al.* (2012), detectaram a associação de SNP rs17817288 com LDL-Colesterol e concluíram que esse SNP poderia estar envolvido no metabolismo lipídico. No Brasil, Anghebem-Oliveira *et al.* (2017), não encontraram

associação entre o SNP rs1421085 e o diabetes gestacional. Na China, Gao *et al.* (2018), demonstraram pela primeira vez que o SNP rs6499640 no FTO está associado ao aumento do LDL-Colesterol, colesterol total e triglicérides em meninas chinesas, porém não foram encontradas diferenças significativas entre este SNP e os níveis e lipídico em meninos. No Chile, Gonzalez-Rojas *et al.* (2018), constatou que não existem diferenças antropométricas entre jovens chilenos com diferentes genótipos do polimorfismo rs17817449 da FTO.

Outros três estudos não relacionaram nenhum polimorfismo específico, porém todos versavam sobre o gene FTO, a obesidade e suas comorbidades. Orozco *et al.* (2014), concluíram que os polimorfismos do gene FTO exibiram efeitos apenas em indivíduos colombianos entre 10 e 18 anos sedentários e dieta inadequada, aumentando o risco de excesso de peso. Na Colômbia, Rodríguez *et al.* (2018), analisou a complexidade da expressão do gene FTO no tecido adiposo. Li *et al.* (2018) investigaram os efeitos terapêuticos com o medicamento *exenatida* na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), verificara que além da *exenatida* melhorar a esteatose hepática e atenuar a massa gorda, também altera a expressão do gene FTO.

Com o presente levantamento também foi possível concluir os países que contribuíram com produção científica na base de dados do SciELO entre os anos de 2009 e 2018. O resultado desse levantamento encontra-se disposto na Figura 4. Dentro dos parâmetros dessa análise, o Brasil foi o país que apresentou maior número de publicação contribuindo com 39,13% dos artigos da amostra.

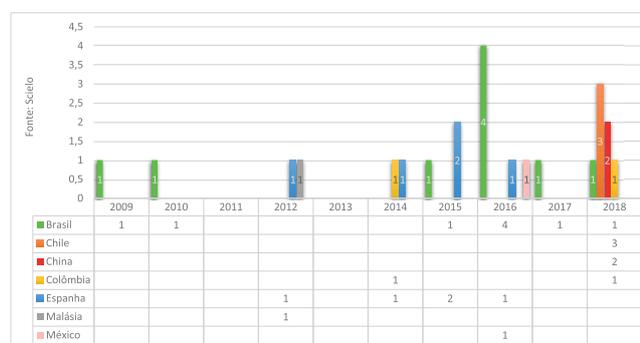


Figura 4: Distribuição temporal de publicações sobre o gene FTO nos países encontrados nessa análise e suas contribuições entre 2009 e 2018.

É possível notar um crescimento no número de pesquisas nos últimos anos, pois a descoberta do gene FTO é relativamente recente e ainda existem muitas questões a serem elucidadas, como por exemplo, toda a extensão de sua atuação e mecanismos de ação (FRAYLING *et al.*, 2007; GERKEN *et al.*, 2007, LIMA; GLANER; TAYLOR; 2010; SPYCHALA; RÜTHER, 2019, SHAN *et al.*, 2019). O Brasil teve sua primeira publicação sobre o polimorfismo rs9939609 do gene FTO e sua relação com a obesidade e comorbidades em 2009 (LIMA; GLANER; TAYLOR; 2010), apenas 2 anos após a descoberta do gene FTO, mas o crescimento se fez perceptível do ano de 2016 em diante, com 6 publicações científicas brasileiras sobre o tema nesse período, número insípido quando comparado a bancos de dados internacionais como o PUBMED, no qual uma simples

busca pelos termos “FTO” e “gene” no período de 2009 e 2018 revelam 1202 artigos totais, número muito superior aos 50 artigos totais encontrados em nossa análise. Vale ressaltar aqui que o SciELO, embora a maior base de dados científicos no Brasil, não contempla todos os artigos produzidos por pesquisadores brasileiros e no Brasil. Os artigos de maior impacto produzidos aqui também são publicados em revistas internacionais indexadas no PUBMED.

Com relação ao número de citações que cada artigo recebeu, foi possível contabilizar através da plataforma do Google Scholar e agrupá-los por país de origem, o número individual de citações está presente no Anexo I, enquanto, a compilação por países de origem, estão demonstradas na Figura 5.

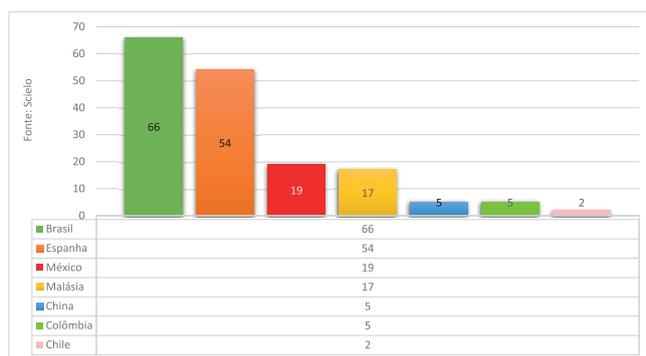


Figura 5: Gráfico demonstrando o número total de citações para cada país dos artigos presentes no SciELO em suas publicações sobre o gene FTO.

Uma forma de avaliar a qualidade de uma produção consiste em verificar o nível de interesse que ela provoca. Isso pode ser medido por meio da quantidade de citações nas referências bibliográficas em momento posterior (MEADOWS, 1999). Dos países encontrados no indexador SciELO nos artigos à mostra, o Brasil tem o maior número total de citações de seus autores, seguido pela Espanha e os demais países. Embora esses valores sejam subestimados, uma vez que muitas produções científicas publicadas em revistas internacionais geralmente não se encontram indexados na base de dados estudada, os valores possuem interesse comparativo.

Conclusão

A obesidade é um problema de saúde mundial que tem se agravado nos últimos anos devido ao estilo de vida da população, o meio e a genética. Na obesidade de origem monogênica, o FTO é um dos genes mais estudados. Esse gene desenvolve funções múltiplas no organismo, além de estar diretamente ligado com o controle do balanço energético, ainda está ligado às funções cardíacas e a neovascularização.

Entre sua associação com a obesidade, um dos principais polimorfismos do FTO é o *SNP* rs9939609, que possui forte ligação com o excesso de peso, com altos índice de massa corporal (IMC), com dislipidemias e a resistência à insulina, tanto em crianças, como jovens e adultos. O único grupo que estudos indicam não haver esta ligação é com as mulheres idosas. Existem ainda outros *SNPs* neste gene que atuam como obesogênicos. Embora alguns de seus alelos

polimórficos estejam fortemente ligados à obesidade, as alterações nas condutas alimentares e a prática constante de exercícios tem se mostrado eficazes para a redução de peso de seus portadores.

Apesar de a descoberta da relação do gene FTO e a obesidade ser relativamente nova, uma vez que essa relação foi publicada em 2007, as publicações originais com o gene FTO na base de dados brasileira SciELO ainda tem um número tímido quando comparada às bases de dados internacionais como o PUBMED, até o presente momento, porém, podemos imaginar que outras publicações brasileiras tenham sido publicados em revistas não indexadas na base de dados prospectadas. Novos estudos epidemiológicos e da relação desses genes com seus portadores no contexto brasileiro podem auxiliar na definição de estratégias de condutas nutricionais que sejam mais eficazes para o controle da obesidade, tanto no aspecto individual, quanto na saúde pública.

Referências

- ANGHEBEM-OLIVEIRA, M. I. *et al.* Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR α , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 3, p. 238-248, 2017.
- APALASAMY, Y. D. *et al.* Genetic association of *SNPs* in the FTO gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 45, n. 12, p. 1119-1126, 2012.
- ASHLEY, E. A. *et al.* Clinical assessment incorporating a personal genome. **The Lancet**, v. 375, n. 9725, p. 1525-1535, 2010.
- CHU, X. *et al.* Association of morbid obesity with FTO and INSIG2 allelic variants. **Archives of Surgery**, v. 143, n. 3, p. 235-240, 2008.
- CINTRA, F. F. *et al.* Influência da nutrição na expressão de genes relacionados à obesidade. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 24, n. 2, 2020.
- DINA, C. *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. **Nature Genetics**, v. 39, n. 6, p. 724, 2007.
- ESCOTT-STUMP, S.; MAHAN, L. K.; RAYMOND, J. **Krause: alimentos, nutrição e dietoterapia**. São Paulo: Roca, 2013.
- FEUK, L.; CARSON, A. R.; SCHERER, S. W. Structural variation in the human genome. **Nature Reviews Genetics**, v. 7, n. 2, p. 85, 2006.
- 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.

- GAO, L. *et al.* Gender-specific association of the rs6499640 polymorphism in the FTO gene with plasma lipid levels in Chinese children. **Genetics and Molecular Biology**, v. 41, n. 2, p. 397-402, 2018.
- GERKEN, T. *et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. **Science**, v. 318, n. 5855, p. 1469-1472, 2007.
- GONZÁLEZ-ROJAS, A. *et al.* Polimorfismo rs17817449 del Gen FTO y su influencia en variables antropométricas de jóvenes Chilenos. **International Journal of Morphology**, v. 36, n. 4, p. 1280-1284, 2018.
- HUNT, S. C. *et al.* Association of the FTO gene with BMI. **Obesity**, v. 16, n. 4, p. 902-904, 2008.
- LABAYEN, I. *et al.* Independent and combined influence of the FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms on hypocaloric diet induced changes in body mass and composition and energy metabolism in non-morbid obese premenopausal women. **Nutricion Hospitalaria**, v. 31, n. 5, p. 2025-2032, 2015.
- LI, S. *et al.* Exenatide ameliorates hepatic steatosis and attenuates fat mass and FTO gene expression through PI3K signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 8, 2018.
- LIMA, W. A.; GLANER, M. F.; TAYLOR, A P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, n. 2, p. 164-72, 2010.
- LUIS, D. A. *et al.* Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 50, n. 4, p. 354-360, 2006.
- LUIS, D. A. *et al.* Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 4, p. 1184-1189, 2012.
- LUIS, D. A. *et al.* Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets. **Nutricion Hospitalaria**, v. 32, n. 1, p. 175-181, 2015.
- LUIS, D. A. *et al.* Association of the rs9939609 gene variant in FTO with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients. **Nutricion Hospitalaria**, v. 33, n. 5, p. 1102-1107, 2016.
- LUCZYNSKI, W.; ZALEWSKI, G.; BOSSOWSKI, A. The association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity and metabolic risk factors for cardiovascular diseases in Polish children. **Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 241, 2012.
- 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.
- MACIAS-CHAPULA, C. A. O papel da informetria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da Informação**, v. 27, n. 2, 1998.
- MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, p. 327-338, 2004.
- MATHIYALAGAN, P. *et al.* FTO-dependent N6-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair. **Circulation**, v. 139, n. 4, p. 518-532, 2019.
- MEADOWS, A. J. **A Comunicação científica**. Brasília: Briquet de Lemos, 1999. 268 p.
- MOLERES, A. *et al.* Common variants in genes related to lipid and energy metabolism are associated with weight loss after an intervention in overweight/obese adolescents. **Nutricion Hospitalaria**, v. 30, n. 1, p. 75-83, 2014.
- MORAES, G. G. *et al.* Genotypic carriers of the obesity-associated FTO polymorphism exhibit different cardiometabolic profiles after an intervention. **Anais Da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, n. 4, p. 2331-2339, 2016.
- MORAES, G. G. *et al.* FTO polymorphism and physical fitness in obese schoolchildren after an intervention program. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 24, n. 1, p. 13-16, 2018.
- MORAES, J. F. V. N. *et al.* FTO gene variant and association with overweight in Brazilian male students. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 18, n. 3, p. 259-267, 2016.
- MUÑOZ-YÁÑEZ, C. *et al.* Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. **Genetics and Molecular Biology**, v. 39, n. 4, p. 547-553, 2016.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. 7.ed. São Paulo: Artmed, 2018.
- NEVES MACHADO, R. Análise cientométrica dos estudos bibliométricos publicados em periódicos da área de biblioteconomia e ciência da informação (1990-2005). **Perspectivas em Ciência da Informação**, v. 12, n. 3, p. 2-20, 2007.
- OROZCO, A. C. *et al.* Variant in CAPN10 gene and environmental factors show evidence of association with excess weight among young people in a Colombian population. **Biomédica**, v. 34, n. 4, p. 546-555, 2014.
- PEREIRA, P. A. *et al.* Lack of association between genetic

polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 5, p. 521-527, 2016.

PETERMANN, F. *et al.* Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y marcadores de adiposidad en población adulta chilena. **Revista médica de Chile**, v. 146, n. 6, p. 717-726, 2018.

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 (Versão em Português)**, v. 92, n. 5, p. 493-498, 2016.

RODRÍGUEZ, A. *et al.* Complejidad de la expresión de genes asociados a obesidad en el tejido adiposo humano. **Revista Med.** v. 26, n. 1, p. 14-25, 2018.

SANTOS, M. F. M. **Estudo genético de síndromes associadas à obesidade.** 2014. Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

SHAN, Kun *et al.* FTO regulates ocular angiogenesis via m6A-YTHDF2-dependent mechanism. **Experimental Eye Research**, p. 108107, 2020.

SPYCHALA, A.; RÜTHER, U. FTO affects hippocampal function by regulation of BDNF processing. **PLoS one**, v. 14, n. 2, p. e0211937, 2019.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J.; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia = Brazilian Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo. v. 53, n. 5, Jul. 2009, p. 497-508, 2009.

VAN GINNEKEN, V.; SITNYAKOWSKY, L.; JEFFERY, J. E. "Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. **Medical Hypotheses**, v. 72, n. 4, p. 383-388, 2009.

VILLAGRÁN, M. *et al.* Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena. **Revista Médica de Chile**, v. 146, n. 11, p. 1252-1260, 2018.

Recebido em: 06/03/2020

Aceito em: 14/12/2020

ANEXO 1

Quadro 1: Tabulação dos estudos sobre FTO e seus polimorfismos, selecionados em busca na biblioteca eletrônica científica "SciELO".

INDEXADOR: SciELO	AUTOR/ANO	PAÍS/IDIOMA	TÍTULO ORIGINAL e tradução	OBJETIVO	SNP ASSOCIADO	RESULTADO
15 citações	STEEMBURGO, Thais; AZEVEDO, Mirela J. de; MARTINEZ, José Alfredo. 2009.	Brasil. Português.	Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. <i>Gene-nutrient interaction and its association with obesity and diabetes mellitus.</i>	Revisar os principais polimorfismos genéticos relacionados à obesidade, ao DMT2 e a condições ou fatores relacionados a essas patologias.	SNP rs9939609. Associado à gordura e obesidade.	A relação do polimorfismo do gene do FTO com o apetite e sua associação à obesidade sugerem a presença de uma importante interação entre gene e nutriente.
15 citações	LIMA, William Alves; GLANER, Maria Fátima; TAYLOR, Aline Pic. 2010.	Brasil. Português e Inglês.	Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. <i>Fat phenotype, associated factors and rs9939609 polymorphism of the FTO gene.</i>	Sintetizar os principais resultados de estudos que analisaram a relação do polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) rs9939609 do gene FTO (fat mass and obesity associated), com a manifestação de sobrepeso / obesidade e suas comorbidades	SNP rs9939609. Associado ao sobrepeso, à obesidade e suas comorbidades.	A obesidade é de origem multifatorial, com forte influência do estilo de vida, o qual pode colocar pessoas portadoras do alelo A, para o SNP rs9939609, em condições mais favoráveis para o acúmulo excessivo de massa gorda. No entanto, a atividade física atua como fator protetor para indivíduos AA e AT.

14 citações Obesos mórbidos IMC>40	LUIS <i>et al.</i> , 2012.	Espanha. Espanhol.	Relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO con factores de riesgo cardiovascular y niveles de adipocitoquinas en pacientes con obesidad mórbida. <i>Relation of the rs9939609 gene variant in FTO with cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in morbid obese patients.</i> <i>Relação da variante do gene rs9939609 na FTO com fator de risco cardiovascular e níveis séricos de adipocina em pacientes obesos mórbidos.</i>	Analisar a relação do polimorfismo rs9939609 do gene FTO com peso corporal, fatores de risco cardiovascular e níveis séricos de adipocitoquina em uma amostra de pacientes obesos mórbidos.	SNP rs9939609. Está associado a maior peso, massa gorda em obesos mórbidos.	Verificou-se que o polimorfismo do gene FTO, rs9939609, estava associado ao peso, massa gorda, proteína C reativa e níveis de leptina em pacientes obesos mórbidos com alelo A.
17 citações	APALASAMY <i>et al.</i> , 2012.	Malásia. Inglês.	Genetic association of SNPs in the FTO gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays. <i>Associação genética de SNPs no gene FTO e predisposição à obesidade em malaios da Malásia.</i>	Investigar se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e os blocos de desequilíbrio de ligação (DL) em várias regiões do gene FTO estão associados à predisposição para a obesidade na Malásia.	SNP rs17817288. Associado com colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL).	Detectou-se a associação de rs17817288 com LDL-C, e esse SNP pode estar envolvido no metabolismo lipídico em malaios da Malásia.
15 citações	MOLERES <i>et al.</i> , 2014.	Espanha. Inglês.	Common variants in genes related to lipid and energy metabolism are associated with weight loss after an intervention in overweight/obese adolescents. Asociación entre variantes genéticas relacionadas con el metabolismo lipídico y energético y la pérdida de peso tras una intervención en adolescentes con sobrepeso u obesidad. <i>Variantes comuns em genes relacionados ao metabolismo lipídico e energético estão associadas à perda de peso após uma intervenção em adolescentes com sobrepeso / obesidade.</i>	Analisar quatro SNPs localizados em quatro genes conhecidos por estarem associados à obesidade e outras complicações relacionadas à obesidade, e seu suposto papel em uma intervenção para perda de peso em adolescentes com sobrepeso/obesidade.	SNP rs9939609, associado à uma diminuição significativa de HDL-colesterol, nos portadores do alelo A, após 10 semanas de intervenção.	Dois SNPs nos genes APOA5 (rs662799) e FTO (rs9939609) foram associados aos níveis plasmáticos de HDL-colesterol no início e após a intervenção, respectivamente. Dois SNPs nos genes CETP (rs1800777) e APOA1 (rs670) apresentaram efeitos importantes no peso corporal e na adiposidade.
5 citações	OROZCO <i>et al.</i> , 2014.	Colômbia. Espanhol e Inglês.	Variant in CAPN10 gene and environmental factors show evidence of association with excess weight among young people in a Colombian population. <i>Variante no gene CAPN10 e fatores ambientais mostram evidências de associação com excesso de peso entre jovens em uma população colombiana.</i>	Avaliar o efeito de três variantes genéticas e fatores ambientais na obesidade e sobrepeso em jovens de 10 a 18 anos em uma população colombiana.	A pesquisa não relacionou nenhum SNP específico.	Nessa população, dieta inadequada e sedentarismo aumentaram o risco de excesso de peso. O genótipo I/I do SNP19 no CAPN10 foi significativamente associado ao excesso de peso. Por outro lado, as variantes FTO e UCP3 exibiram efeitos apenas em ambientes sedentários.

7 citações.	LABAYEN <i>et al.</i> , 2015.	Espanha. Espanhol e Inglês.	<p>rs17782313 polymorphisms on hypocaloric diet induced changes in body mass and composition and energy metabolism in non-morbid obese premenopausal women</p> <p><i>A influência independente e combinada dos polimorfismos FTO rs9939609 e MC4R rs17782313 na dieta hipocalórica induziu alterações na massa corporal e na composição e metabolismo energético em mulheres na pré-menopausa obesas não mórbidas</i></p>	<p>Examinar a influência independente e combinada dos polimorfismos FTO rs9939609 e MC4R rs17782313 sobre alterações na massa gorda, gasto energético em repouso (GER), leptina e tireotropina (TSH), após uma intervenção de dieta com restrição de energia de 12 semanas em mulheres obesas pré-menopáusicas não mórbidas.</p>	<p>SNP rs9939609. Associado à gordura e obesidade.</p>	<p>Mulheres obesas pré-menopáusicas (19 a 49 anos de idade) portadoras do alelo de risco A do FTO rs9939609 podem obter o mesmo benefício após uma intervenção de dieta com restrição de energia de 12 semanas. Também não há suporte de dados de que o polimorfismo rs9939609 aumente a suscetibilidade genética para que voltem a ganhar massa durante o período de manutenção. Da mesma forma, não influencia nas alterações no gasto energético em repouso, leptina e TSH após perda de massa corporal.</p>
11 citações	LUIS <i>et al.</i> , 2015.	Espanha. Espanhol e Inglês.	<p>Role of rs9939609 FTO gene variant in weight loss, insulin resistance and metabolic parameters after a high monounsaturated vs a high polyunsaturated fat hypocaloric diets</p> <p>Papel de la variante del gen FTO rs9939609 en la pérdida de peso, resistencia a la insulina y parámetros metabólicos tras dos dietas hipocalóricas, ricas en grasas monoinsaturadas vs polinsaturadas</p> <p><i>Papel da variante do gene rs9939609 FTO na perda de peso, resistência à insulina e parâmetros metabólicos após uma dieta hipocalórica com alto teor de gordura monoinsaturada versus alta de gordura poli-insaturada.</i></p>	<p>Investigar o papel do polimorfismo rs9939609 na resistência à insulina, alterações metabólicas e perda de peso secundárias a dietas hipocalóricas com alto teor de gordura monoinsaturada versus uma dieta hipocalórica com alto teor de gordura poli-insaturada.</p>	<p>SNP rs9939609. Associado à gordura e obesidade.</p>	<p>Após o tratamento com duas dietas e em ambos os genótipos, o peso, a massa gorda e a circunferência da cintura diminuíram. As melhoras metabólicas secundárias na perda de peso foram superiores nos portadores do alelo A após receberem uma dieta hipocalórica rica em gordura poli-insaturada.</p>

0 citações	LUNARDI <i>et al.</i> , 2015.	Brasil. Português e Inglês.	Estudo de associação entre polimorfismos no gene FTO e composição corporal em idosas brasileiras. <i>Association study between FTO gene variations and body composition in older Brazilian women.</i>	Examinar os genes candidatos previamente identificados em estudos de GWAS para fenótipos de obesidade. Especificamente, o objetivo foi replicar os resultados de estudos anteriores, para verificar se existe uma associação entre polimorfismos no gene FTO (rs9939609 e rs1861868) e obesidade em uma amostra de mulheres idosas brasileiras.	SNP rs9939609 SNP rs1861868 Estudos recentes apontam uma relação direta entre o rs1861868, índice de massa corporal (IMC) e obesidade.	Nesta amostra de idosas brasileiras os polimorfismos do gene FTO (rs9939609 e rs1861868) não apresentaram associação com fenótipos de obesidade.
0 citações	MORAES <i>et al.</i> , 2016.	Brasil. Inglês (resumo em português).	FTO gene variant and association with overweight in Brazilian male students. <i>Variante do gene FTO e associação com excesso de peso em estudantes brasileiros do sexo masculino.</i>	Comparar variáveis antropométricas em estudantes brasileiros do sexo masculino de acordo com os genótipos do rs9939609 do gene FTO.	SNP rs9939609. Associado ao excesso de peso.	O alelo A do rs9939609 do gene FTO parece influenciar a adiposidade de estudantes do sexo masculino e em maiores chances, embora não significativas, de apresentar maior escore z de IMC para idade, relação cintura-estatura e percentual de gordura corporal.
19 citações	MUNOZ-YANEZ <i>et al.</i> , 2016.	México. Espanhol e Inglês.	Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children Polimorfismos FTO rs9939609, PPARG rs1801282 e ADIPOQ rs4632532 e rs182052, mas não o estilo de vida, estão associados à características relacionadas à obesidade em crianças mexicanas	Verificar uma possível associação de polimorfismos FTO rs9939609, PPARG rs1801282 e ADIPOQ rs4632532 e rs182052 com fenótipos de obesidade em 215 crianças mexicanas.	SNP rs9939609. Associado à obesidade em crianças mexicanas.	Apenas o FTO rs9939609 foi associado a características relacionadas à obesidade, enquanto PPARG2 rs1801282 e ADIPOQ rs4632532 estavam envolvidos no metabolismo lipídico.
7 citações	LUIS <i>et al.</i> , 2016.	Espanha. Espanhol e Inglês.	Association of the rs9939609 gene variant in FTO with insulin resistance, cardiovascular risk factor and serum adipokine levels in obese patients. Associação da variante do gene rs9939609 na FTO com resistência à insulina, fator de risco cardiovascular e níveis séricos de adipocina em pacientes obesos	Analisar a relação do polimorfismo do gene rs9939609 FTO como peso corporal, a resistência à insulina, fatores de risco cardiovascular e os níveis séricos de adipocina.	SNP rs9939609. Associado com a resistência à insulina.	Verificou-se que o polimorfismo do gene FTO, rs9939609, está associado aos níveis de resistência à insulina, insulina, triglicerídeos e adiponectina em pacientes obesos com variante TT.

5 citações	PEREIRA <i>et al.</i> , 2016.	Brasil. Português e Inglês.	Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity <i>Falta de associação entre o polimorfismo genético do FTO, AKT1 e AKTIP e o sobrepeso e a obesidade infantis</i>	Avaliar a relação entre os genes associado à massa de gordura e à obesidade (FTO), homólogo 1 do oncogene viral v-akt de timoma murino (AKT1) e de ligação AKT1 (AKTIP) e a obesidade infantil e a resistência à insulina.	SNP rs9939609. Associado ao risco de obesidade infantil.	Não foram encontradas diferenças significativas no genótipo de polimorfismos gênicos ou nas frequências alélicas. Os resultados sugerem que os polimorfismos AKT1, FTO e AKTIP não estavam associados à obesidade e sobrepeso em crianças brasileiras.
13 citações	REUTER <i>et al.</i> , 2016.	Brasil. Português e Inglês.	Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity Associação entre sobrepeso e obesidade em escolares com polimorfismo rs9939609 (FTO) e histórico familiar de obesidade	Verificar se existe relação entre sobrepeso/obesidade em escolares com polimorfismo rs9939609, do gene FTO e com histórico familiar de obesidade.	SNP rs9939609. Associado à gordura e obesidade.	Há relação entre o genótipo AA, do polimorfismo rs9939609, com o IMC dos escolares avaliados. A relação entre sobrepeso/obesidade do escolar com o histórico familiar de obesidade foi encontrada, principalmente, entre os escolares com o genótipo AA.
4 citações	MORAES <i>et al.</i> , 2016.	Brasil. Inglês.	Genotypic carriers of the obesity-associated FTO polymorphism exhibit different cardiometabolic profiles after an intervention <i>Os portadores genotípicos do polimorfismo FTO associado à obesidade exibem diferentes perfis cardiometabólicos após uma intervenção.</i>	Determinar se os pacientes que abrigam genótipos de obesidade de risco (AA e AT) do polimorfismo do gene FTO rs9939609 exibem diferentes variáveis bioquímicas e valores antropométricos após um programa de intervenção baseado predominantemente em atividade física em comparação com um TT grupo genótipo.	SNP rs9939609. Associado à massa gorda e à obesidade.	Os portadores do alelo de risco para obesidade (A) no polimorfismo rs9939609 (FTO) exibiram respostas antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial semelhantes a um programa de intervenção em comparação com o grupo do genótipo TT.
14 citações	ANGHEBEM-OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2017.	Brasil. Inglês.	Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPARg, and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population <i>Variantes genéticas associadas ao diabetes tipo 2 de FTO, LEPR, PPARg e TCF7L2 na diabetes gestacional em uma população brasileira</i>	Investigar a associação dos polimorfismos massa gorda e obesidade (FTO) rs1421085 em diabetes mellitus gestacional (DMG).	SNP rs1421085. Não foi associado à DMG na população atual estudada, nem aos parâmetros analisados.	Os polimorfismos estudados não foram associados à DMG em uma população brasileira.

0 citações	MORAES <i>et al.</i> , 2018.	Brasil. Português e Inglês.	<p>Fto polymorphism and physical fitness in obese schoolchildren after an intervention program.</p> <p><i>Polimorfismo no gene FTO e aptidão física em escolares obesos após programa de intervenção.</i></p>	Avaliar como o polimorfismo rs9939609 do gene FTO afeta os resultados dos testes de aptidão física relacionados com a saúde e o desempenho atlético em escolares após 4 meses de intervenção com exercícios físicos.	SNP rs9939609. Associado à gordura e obesidade em escolares.	Portadores do SNP rs9939609 associados ao risco de obesidade (AA e AT), tiveram performances físicas similares àqueles livres de risco (genótipo TT). Todos exibiram valores semelhantes para indicadores de aptidão física, saúde e desempenho motor.
1 citação	PETERMANN <i>et al.</i> , 2018.	Chile. Espanhol.	<p>Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO y marcadores de adiposidad en población adulta chilena</p> <p>Associação entre FTO (rs9939609) marcadores de genótipo e adiposidade em adultos chilenos</p>	Investigar a associação do gene FTO com marcadores de adiposidade em adultos chilenos.	SNP rs9939609. Associado à adiposidade na população adulta chilena.	Este estudo confirma que a variante rs9939609 do gene FTO está significativamente associada a um aumento no peso corporal, IMC e porcentagem de massa gorda na população adulta chilena, independentemente de fatores de confusão (idade, sexo, etnia, cultura, renda, área de residência, alimentação, tabagismo, álcool).
0 citações	RODRÍGUEZ <i>et al.</i> , 2018.	Colômbia. Espanhol.	<p>Complejidad de la expresión de genes asociados a obesidad en el tejido adiposo humano</p> <p>Complexity of the expression of genes associated with obesity in human adipose tissue</p> <p><i>Complexidade da expressão de genes associados à obesidade no tecido adiposo humano</i></p>	Analisar a complexidade da expressão gênica no tecido adiposo de genes associados à obesidade, por meio de simulação computacional com diferentes ferramentas de bioinformática.	A pesquisa não relacionou nenhum SNP específico.	Como um todo, os resultados obtidos da superexpressão diferencial de genes associados ao metabolismo lipídico no tecido adiposo de pessoas obesas podem ser um critério para discriminar essa patologia no nível diagnóstico.
1 citação	GAO <i>et al.</i> , 2018.	China. Inglês.	<p>Gender-specific association of the rs6499640 polymorphism in the FTO gene with plasma lipid levels in Chinese children</p> <p><i>Associação específica de gênero do polimorfismo rs6499640 no gene FTO com níveis lipídicos plasmáticos em crianças chinesas</i></p>	Investigar a associação do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs6499640 da FTO com os níveis lipídicos em crianças chinesas.	SNP rs6499640 Influencia os níveis de lipídios no sangue.	Demonstrou-se pela primeira vez que o SNP rs6499640 no FTO está associado ao LDL-C, TC e TG em meninas chinesas. Não foi encontrada significância estatística entre os níveis de SNP e lipídico em meninos.

4 citações	LI <i>et al.</i> , 2018.	China. Inglês.	Exenatide ameliorates hepatic steatosis and attenuates fat mass and FTO gene expression through PI3K signaling pathway in nonalcoholic fatty liver disease <i>A exenatida melhora a esteatose hepática e atenua a massa gorda e a expressão do gene FTO através da via de sinalização PI3K na doença hepática gordurosa não alcoólica</i>	Investigar os mecanismos moleculares subjacentes à terapia com exenatida na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). A exenatida é um medicamento antidiabético agonista do receptor do peptídeo 1 do tipo glucagon (GLP-1), tem capacidade para superar a resistência à insulina e atenuar a esteatose hepática.	A pesquisa não relacionou nenhum SNP específico.	A exenatida diminuiu significativamente o peso corporal, glicose sérica, insulina, resistência à insulina, ácido graxo livre de soro, triglicerídeo, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase em coelhos obesos induzidos por dieta hiperlipídica.
1 citação	VILLAGRAN, <i>et al.</i> , 2018.	Chile. Espanhol.	Asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con la ingesta energética, macronutrientes y consumo de alcohol en población chilena <i>Associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene FTO com ingestão de energia, macronutrientes e consumo de álcool na população chilena</i>	Investigar a associação do SNP rs9939609 do gen FTO, com a ingestão energética, de macronutrientes e de consumo de álcool na população adulta chilena.	SNP rs9939609. Facilita a instalação de DCNTs quando há excesso de gordura corporal.	O genótipo FTO está associado a um maior consumo de energia. O estilo de vida desempenha papel fundamental no curso e desenvolvimento da obesidade. Portanto, embora indivíduos com alelo de risco possam ter maior consumo de energia, a manutenção de estilos de vida saudáveis, como a prática de atividade física regular e/ou dieta equilibrada, pode reduzir a predisposição genética à obesidade.
0 citações	GONZALEZ-ROJAS <i>et al.</i> , 2018.	Chile. Espanhol.	Polimorfismo rs17817449 del Gen FTO y su Influencia en Variables Antropométricas de Jóvenes Chilenos rs17817449 Polymorphism of the FTO Gene and its Influence on Anthropometric Variables of Young Chileans <i>Polimorfismo rs17817449 do gene FTO e sua influência sobre variáveis antropométricas de jovens chilenos</i>	Determinar a distribuição genotípica e a frequência alélica do polimorfismo rs17817449 do gene FTO em jovens chilenos e sua influência nas variáveis antropométricas.	SNP rs17817449	De acordo com os resultados, não existem diferenças antropométricas entre pessoas com diferentes genótipos do polimorfismo rs17817449 da FTO, agrupadas de acordo com o modelo de dominância do alelo G.

Nota: HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; IMC = Índice de Massa Corporal; DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; DMG = Diabetes Mellitus Gestacional; FTO = *Fat Mass and Obesity Associated*; SNP = *Single Nucleotide Polymorphism*; GER = Gasto Energético em Repouso; TSH = Hormônio Estimulante da Tireóide; DCNT = Doença Crônica Não Transmissível.

ANEXO 2

Quadro 2: Estudos precursores sobre FTO e seus polimorfismos, selecionados na biblioteca eletrônica científica do indexador Google Scholar:

INDEXADOR: Google Scholar	AUTOR/ANO	PAÍS/ IDIOMA	TÍTULO (original e tradução)	OBJETIVO	SNP ASSOCIADO	RESULTADO
4123 citações	FRAYLING <i>et al.</i> , 2007.	Reino Unido. Inglês.	A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity <i>Uma variante comum no gene FTO está associada ao índice de massa corporal e predispõe à obesidade infantil e adulta</i>	Compreender os fatores genéticos que predispõem à obesidade.	SNP rs9939609. Foi usado em todos os estudos posteriores, porque entre o grupo dos SNPs mais associados, ele apresentou a maior taxa de sucesso de genotipagem (100%).	Nas amostras de replicação, a associação entre o FTO SNPs e diabetes do tipo 2 foi abolida pelo ajuste para IMC, o que sugere que a associação destas SNPs com risco DM2 é mediada pelo IMC. Todos os SNPs associados ao IMC estão altamente correlacionados entre si.
1442 citações	DINA <i>et al.</i> , 2007.	França. Inglês.	Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. <i>A variação da FTO contribui para a obesidade infantil e a obesidade adulta grave.</i>	Comprovar a associação do gene FTO com a obesidade precoce e grave em adultos e crianças de ascendência europeia.	SNP rs1421085 e SNP rs17817449 Associados à obesidade.	Concluiu-se que a FTO contribui para a obesidade humana e, portanto, pode ser um alvo para análises funcionais subsequentes.
50 citações	CHU <i>et al.</i> , 2008.	Estados Unidos. Inglês.	Association of Morbid Obesity With FTO and INSIG2 Allelic Variants <i>Associação de obesidade mórbida com variantes alélicas FTO e INSIG2</i>	Determinar se dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes da obesidade, o gene associado à massa gorda e à obesidade (FTO) e o gene 2 induzido por insulina (INSIG2) estão associados à obesidade classe III ou mórbida em pacientes submetidos a operações de perda de peso bariátrica.	SNP rs993960. Associado à gordura e obesidade. SNP rs7566605, localizado próximo ao gene 2 induzido por insulina (INSIG2), foi associado ao IMC.	O aumento do IMC na obesidade mórbida está associado a uma combinação de SNPs de FTO e INSIG2.
97 citações	MERKESTEIN <i>et al.</i> , 2015.	Reino Unido. Inglês.	FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion <i>FTO influencia a adipogênese ao regular a expansão clonal mitótica</i>	Determinar se dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes da obesidade, o gene associado à massa gorda e à obesidade (FTO) e o gene 2 induzido por insulina (INSIG2) estão associados à obesidade classe III ou mórbida em pacientes submetidos a operações de perda de peso bariátrica.	SNP rs993960. Associado à gordura e obesidade. SNP rs7566605, localizado próximo ao gene 2 induzido por insulina (INSIG2), foi associado ao IMC.	O aumento do IMC na obesidade mórbida está associado a uma combinação de SNPs de FTO e INSIG2.

97 citações	MERKESTEIN <i>et al.</i> , 2015.	Reino Unido. Inglês.	FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion <i>FTO influencia a adipogênese ao regular a expansão clonal mitótica</i>	Demonstrar que o FTO influencia a adipogênese através da regulação de eventos no início da adipogênese, durante o processo de expansão clonal mitótica.	A pesquisa não relacionou nenhum SNP específico.	A FTO influencia a adipogênese. As descobertas fornecem uma nova visão mecanicista de como a regulação positiva da FTO leva à obesidade.
16 citações	WANG <i>et al.</i> , 2013.	China. Inglês.	Variant rs1421085 in the FTO gene contribute childhood obesity in Chinese children aged 3-6 years. <i>A variante rs1421085 no gene FTO contribui com a obesidade infantil em crianças chinesas com idades entre 3-6 anos.</i>	Detectar os níveis lipídicos séricos e as variações genéticas da FTO rs1421085 T>C e rs17817449 T>G.	SNP rs1421085 associado ao risco aumentado de obesidade infantil na China. SNP rs17817449 não associada ao risco aumentado de obesidade infantil na China.	O polimorfismo FTO rs1421085 pode modular a magnitude da dislipidemia no início precoce de obesidade em chineses.
80 citações	BRESSLER <i>et al.</i> , 2010.	Estados Unidos. Inglês.	Risk of type 2 diabetes and obesity is differentially associated with variation in FTO in whites and African-Americans in the ARIC study. <i>O risco de diabetes tipo 2 e obesidade está associado diferencialmente à variação da FTO em brancos e afro-americanos no estudo ARIC (risco de aterosclerose em comunidades</i>	Avaliar em estudo de risco de aterosclerose baseado em população birracial, a relação entre diabetes e a obesidade em quatro polimorfismos FTO previamente identificados.	SNP rs9939609 associado a um risco aumentado de diabetes e obesidade. SNP rs1421085 associado a um risco aumentado de obesidade, porém tem efeito protetor contra o diabetes em afro-americanos. SNP rs8050136. Positiva para diabetes e variação do IMC em brancos e diabetes em afro-americanos. SNP rs17817449. Variação significativa para diabetes e IMC em brancos e afro-americanos.	Para participantes brancos, o alelo A do FTO rs9939609 foi associado a um risco aumentado de diabetes e obesidade sob um modelo genético aditivo semelhante para todos os SNPs analisados. Nos afro-americanos, apenas o alelo C rs1421085 foi determinante do risco de obesidade, mas foi considerado protetor contra o diabetes.
132 citações.	MÜLLER <i>et al.</i> , 2008.	Alemanha. Inglês.	'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. <i>Gene 'massa gorda e obesidade associada' (FTO): nenhuma associação significativa da variante rs9939609 com perda de peso em uma intervenção no estilo de vida e marcadores do metabolismo lipídico em crianças e adolescentes obesos alemães.</i>	Investigar se o alelo de risco de obesidade de um desses SNPs (rs9939609) está associado à perda de peso em um programa de intervenção no estilo de vida. Além disso, testar a associação de alelos rs9939609 com parâmetros sanguíneos em jejum indicativos do metabolismo da glicose e lipídios.	SNP rs9939609 associado ao sobrepeso e obesidade precoce.	Confirma a associação do alelo A de risco de rs9939609 com sobrepeso e obesidade de início precoce. No entanto, não observa associação dos alelos rs9939609 com perda de peso ou níveis de glicemia, triglicérides e colesterol no jejum.

109 citações.	HAUPT <i>et al.</i> , 2008.	Alemanha. Inglês.	Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. <i>Impacto da variação no gene FTO na distribuição de gordura corporal total, gordura ectópica e perda de peso.</i>	Testar a hipótese de que a variação no gene FTO afeta a distribuição de gordura corporal total e a sensibilidade à insulina e influencia a mudança de peso durante a intervenção no estilo de vida.	SNP rs8050136. Associado a um maior IMC e maior prevalência de obesidade.	A variação genética no locus FTO está associada à massa de gordura corporal, distribuição de gordura corporal total e armazenamento de gordura ectópica no fígado. Apesar da forte associação com a massa corporal, a variação no locus da FTO não influencia nas alterações no peso corporal após a intervenção no estilo de vida. Não há efeitos específicos do polimorfismo FTO no metabolismo da glicose além da obesidade.
109 citações	WARDLE <i>et al.</i> , 2008.	Reino Unido. Inglês.	Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. <i>A variação genética associada à obesidade no FTO está associada à diminuição da saciedade.</i>	Examinar a associação entre alelos da FTO conhecidos por aumentar o risco de obesidade e medidas de comportamento apetitivo habitual.	SNP rs9939609 A/T foi associado positivamente à saciedade.	Em crianças britânicas, a presença do alelo de risco para a obesidade do polimorfismo rs9939609 foi associado positivamente à saciedade, sugerindo um papel do FTO na regulação do apetite
273 citações	TIMPSON <i>et al.</i> , 2008.	Reino Unido. Inglês.	The FTO/obesity associated locus and dietary intake in children. <i>O local associado do FTO/obesidade e ingestão alimentar em crianças</i>	Avaliar a possibilidade de o apetite desempenhar um papel na associação entre FTO e IMC.	SNP rs9939609 associado ao maior consumo de gordura e energia total, independentemente do IMC.	Foram encontradas relações entre um SNP que caracteriza o sinal FTO (rs9939609) e variáveis alimentares e podem ser resumidas pelos efeitos por alelo na energia total e na gordura total. Essas associações sugerem que indivíduos portadores de variantes menores no rs9939609 estavam consumindo mais gordura e energia total, e que isso não era simplesmente dependente deles terem níveis médios mais altos de IMC.
161 citações.	HUNT <i>et al.</i> , 2008.	Estados Unidos. Inglês.	Association of the FTO Gene With BMI Associação do gene da FTO ao IMC	Variantes no gene FTO têm sido fortemente associadas à obesidade em uma amostra muito grande (38.759) de indivíduos diabéticos e de controle. Para replicar esses achados, o SNP relatado anteriormente no gene FTO (rs9939609, T/A) foi genotipado em 5.607 indivíduos de cinco estudos diferentes em Utah.	SNP rs9939609 associado ao aumento do IMC na juventude.	O aumento do IMC associado aos genótipos da FTO começa na juventude e é mantido ao longo da vida adulta. “Será extremamente importante determinar a função da FTO para que os mecanismos fisiológicos que levam à obesidade possam ser entendidos e talvez neutralizados no início da vida.”

92 citações.	JONSSON <i>et al.</i> , 2009.	Suécia. Inglês.	Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. <i>Avaliação do efeito da interação entre uma variante FTO (rs9939609) e atividade física na obesidade em 15.925 adultos suecos e 2.511 finlandeses.</i>	Testar os relatórios recentes que sugerem que os genótipos no local da FTO interagem com a atividade física para modificar os níveis de características relacionadas à obesidade.	SNP rs9939609 associado à obesidade em adultos, nos quais a atividade física não modifica seus efeitos.	O presente relatório não apoia a noção de que a atividade física modifica os efeitos da variante rs9939609 da FTO no risco de obesidade em adultos suecos ou finlandeses não diabéticos estudados aqui.
--------------	-------------------------------	--------------------	---	---	---	---

Nota: HDL = Lipoproteína de Alta Densidade; LDL = Lipoproteína de Baixa Densidade; IMC = Índice de Massa Corporal; DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; TG Triglicérides; FTO = *Fat Mass and Obesity Associated*; SNP = *Single Nucleotide Polymorphism*; GER = Gasto Energético em Repouso; TSH = Hormônio Estimulante da Tireóide; DCNT = Doença Crônica Não Transmissível.