

**IMPACTO DO GENE FTO NA PREVALÊNCIA DE EXCESSO DE PESO:
 EXISTE UMA RELAÇÃO CAUSAL?**

Anne Caroline Silva e Silva¹, Nilviane Pires Silva Sousa¹
 Allan Kardec Duailibe Barros Filho¹, Sally Cristina Moutinho Monteiro¹

RESUMO

Introdução: Estudos relatam a associação entre excesso de peso e a presença de polimorfismo do gene FTO em adolescentes. **Objetivo:** Desta forma, realizou-se uma revisão de literatura na tentativa de esclarecer essa relação, ainda conflitante, entre o polimorfismo FTO e o excesso de peso corporal em adolescentes. **Fonte de dados:** Banco de dados eletrônico (SciELO, Pubmed, Medline, Lilacs e Google Academic). O levantamento bibliográfico ocorreu de agosto a novembro de 2017 e utilizou artigos com período de abrangência dos últimos cinco anos (janeiro de 2013 a novembro de 2017). Foram utilizados 10 artigos que tratam de questões relacionadas à obesidade e sua associação com o polimorfismo do gene FTO, enfatizando a associação entre este polimorfismo e o excesso de peso e que a presença de variáveis que podem alterar a expressão gênica do FTO, como etnia e atividade física. **Conclusão:** Esta revisão verificou, que dentre os artigos selecionados, houve relação entre o polimorfismo do gene FTO e a obesidade e/ou sobrepeso; sendo que a presença do alelo A aumenta gradativamente a chance de o indivíduo ter excesso de massa corporal. Porém, esta revisão não permite que se estabeleça uma associação direta entre o gene FTO e a obesidade na adolescência, devido a heterogeneidade das populações e as diferenças na construção metodológica. Sendo assim, há necessidade da realização de mais estudos, principalmente os de coorte longitudinais com amostragem representativa e mais homogênea da população, para a obtenção de uma conclusão robusta.

Palavras-chave: Obesidade. FTO. Adolescentes.

ABSTRACT

Impact of the FTO gene on the prevalence of overweight: is there a causal relationship?

Introduction: Studies report the association between excess weight and the presence of polymorphism of the FTO gene in adolescents. **Objective:** In this way, an literature review was carried out in an attempt to clarify this relationship, still conflicting, between the FTO polymorphism and excess body weight in adolescents. **Data source:** Electronic database (SciELO, Pubmed, Medline, Lilacs and Google Academic). The bibliographic survey took place from August to November 2017 and used articles covering the last five years (January 2013 to November 2017). 10 articles were used that deal with issues related to obesity and its association with the polymorphism of the FTO gene, emphasizing the association between this polymorphism and excess weight and that the presence of variables that can alter the FTO gene expression, such as ethnicity and physical activity. **Conclusion:** This review found that, among the selected articles, there was a relationship between the polymorphism of the FTO gene and obesity and / or overweight; and the presence of allele A gradually increases the chance of an individual having excess body mass. However, this review does not allow the establishment of a direct association between the FTO gene and obesity in adolescence, due to the heterogeneity of populations and differences in methodological construction. Therefore, there is a need for further studies, especially longitudinal cohort studies with representative and more homogeneous sampling of the population, to obtain a robust conclusion.

Key words: Obesity. FTO. Adolescents.

E-mail dos autores:
 anne_caroliness@hotmail.com
 nilvipires@gmail.com
 akduailibe@gmail.com
 sallycris@yahoo.com

1 - Universidade Federal do Maranhão - UFMA, Maranhão, Brasil.

INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública e sua prevalência tem aumentado em todo mundo, principalmente em países em desenvolvimento, onde observa-se, também, aumento nas taxas de sobrepeso e obesidade na população infanto-juvenil (Reuter e colaboradores, 2016).

Dados científicos enfatizam que a obesidade é uma condição multifatorial, determinada por fatores ambientais e genéticos sendo associada a diversas comorbidades, como doenças cardiovasculares e alterações metabólicas, bem como seus impactos (Reuter e colaboradores, 2016).

A hereditariedade desempenha um papel fundamental no desenvolvimento da obesidade infantil, com uma taxa de determinismo de aproximadamente 70%, e foi provado ser maior em crianças que adultos (Herrera, Keilson, Lindgren, 2011).

Acredita-se que um ambiente obesogênico é apenas um gatilho, e não a principal causa do ganho de peso excessivo e que um fator genético de susceptibilidade para ganho de gordura é obrigatória para um indivíduo tornar-se obeso (Silventoinen e colaboradores, 2010; Bouchard, 2010).

Assim, estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram 130 genes ligados a obesidade, demonstrando que os fatores ambientais são responsáveis apenas por favorecer o fenótipo nesses indivíduos (Marques e colaboradores, 2011).

O impacto do ambiente obesogênico difere durante os diferentes estágios de desenvolvimento do ser humano, sendo que, expressão de riscos genéticos predomina durante a infância, levando a uma adiposidade precoce, maiores valores de índice de massa corpórea e consequências nas crianças que possuem predisposição genética (Elks e colaboradores, 2012).

Dentre os polimorfismos relacionados a obesidade detecta-se o gene FTO (fat mass and obesity-associated protein), localizado no cromossomo 16, posição 16q12.2, e compreende 9 exons.

Este gene é expresso no hipotálamo, ao nível do núcleo arqueado, que é responsável pelo comportamento do apetite e pelo metabolismo dos ácidos graxos, entre outros. Seu polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs9939609 está relacionado ao maior risco de obesidade, podendo interferir na

homeostase energética e consequentemente na elevação do índice de massa corpórea (IMC), do peso corporal e da ingestão calórica (Marques e colaboradores, 2011; Fawcett, Barroso, 2011).

Este polimorfismo compreende 2 alelos (A e T), tendo no alelo A uma relação com o aumento da gordura corporal, especialmente quando na forma homozigota AA (Fawcett; Barroso, 2010).

Indivíduos que possuem o alelo de risco do SNP rs9939609 (AA) têm um aumento na ingestão de alimentos e diminuição da saciedade; porém, ainda não foi definido se há uma relação do FTO com o gasto energético, visto que os resultados dos estudos são contraditórios (Wardle e colaboradores, 2009).

A prevenção do excesso de peso na adolescência tem grande relevância à saúde, considerando o impacto do ambiente obesogênico em diferentes estágios de desenvolvimento do ser humano (Elks e colaboradores, 2012; Belsky e colaboradores, 2012).

Além disso, a prática de atividade física e a uma dieta adequada são fatores importantes na prevenção da obesidade (Reuter e colaboradores, 2016).

Nesta revisão será explanado sobre o possível vínculo entre o polimorfismo do gene FTO e a obesidade na adolescência, fator esse de suma importância para triagem e detecção precoce do excesso de peso e para elaboração de estratégias de prevenção e tratamento da obesidade.

REVISÃO DE LITERATURA

Obesidade

A obesidade pode ser definida como acúmulo excessivo de gordura corporal, a qual gera malefícios a saúde do indivíduo, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, que se inter-relacionam e potencializam-se mutuamente (Pinto, Priore, Carvalho, 2011).

O índice de massa corporal (IMC) é um dos indicadores antropométricos mais utilizados para identificar o excesso de peso, tanto na clínica quanto em estudos epidemiológicos (Montarroyos, Costa, Fortes, 2013).

O IMC é determinado pela relação entre o peso e o quadrado da estatura. Contudo, o seu uso tem sido criticado por não se correlacionar com a composição (massa

gorda e massa magra) e a distribuição da gordura corporal, como no caso dos atletas, por exemplo, que podem possuir um valor elevado de IMC devido ao aumento da massa muscular (Guo e colaboradores, 2015).

Assim, este índice deve ser interpretado com cuidado e nunca de forma isolada, recomendando-se o seu uso associado com outro indicador antropométrico (p. ex.: circunferência da cintura ou relação cintura estatura) na avaliação da composição corporal (Chung, 2015).

As seguintes definições do IMC são usadas para sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes entre 2 e 20 anos de idade: Excesso de peso: IMC igual ou maior do que 85 a menos do que percentil 95 para idade e sexo. Obesidade: IMC igual ou maior que percentil 95 para idade e sexo. Obesidade grave: IMC igual ou maior do que 120% do percentil 95, ou IMC igual ou acima de 35 kg / m² (conforme o que for mais baixo). Isto corresponde a, aproximadamente, o percentil 99, ou IMC Z Score igual ou superior a 2,3 acima da média.

Alguns especialistas recomendam classificar obesidade em 3 classes: Classe I obesidade (IMC igual ou acima do percentil 95 a menos do que 120% do percentil 95), de classe II (IMC igual ou superior a 120% a menos do que 140% do 95 percentil, ou IMC igual ou acima de 35 kg / m²), e a classe III (IMC igual ou superior a 140% do percentil 95, ou IMC igual ou acima de 40 kg / m²) (Kumar, Kelly, 2016).

Epidemiologia

A obesidade infanto-juvenil tornou-se um importante problema de saúde pública, ocorrendo nas populações mais jovens (Yoo e colaboradores, 2017).

A obesidade já é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) uma epidemia mundial, o relatório World Health Statistics, apontou que 12% da população mundial está obesa e esta é a causa da morte de 2,8 milhões de pessoas por ano (Noronha e colaboradores, 2012).

De acordo com o relatório Ending Childhood Obesity (OMS) da Organização Mundial da Saúde, o número de crianças com excesso de peso em países de renda média baixa mais que dobrou, de 1990 a 2014, de 7,5 para 15,5 milhões (WHO, 2016).

A Pesquisa Nacional de Saúde do Brasil constatou que a prevalência de excesso

de peso em maiores de 18 anos foi de 56,9%, ou seja, cerca de 82 milhões de brasileiros apresentam excesso de peso (Pesquisa Nacional de Saúde, 2015).

Entre os adolescentes, nos 34 anos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de sobrepeso aumentou seis vezes no sexo masculino (de 3,7% para 21,7%) e quase três vezes no sexo (de 7,6% para 19,4%). Se esse panorama continuar em ascensão, a previsão é que haverá mais crianças e adolescentes com obesidade do que com desnutrição (moderada e grave) até 2022 (POF, 2010; OMS, 2017).

Em pesquisa realizada na região nordeste brasileiro, encontraram prevalência de obesidade entre adolescentes meninas de 6,8% e 8,1% em meninos (Block e colaboradores, 2016).

Estudos encontraram uma prevalência de obesidade de 15,1% em homens adultos e 14,9% em mulheres adultas (Costa e colaboradores, 2013). Em estudo realizado com escolares em São Luís-MA, verificaram que 12,5% dos participantes eram obesos e 13,5% hipertensos (Souza e colaboradores, 2014).

Comorbidades associadas

A obesidade está relacionada ao aparecimento de diversas comorbidades e complicações geradas pelo excesso de tecido adiposo, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e, alterações metabólicas, como resistência à insulina e redução do HDL-colesterol (Reuter e colaboradores, 2016).

A obesidade infantil acarreta condições clínicas que levam a morbidades de leve a moderada ou mesmo a condições potencialmente letais, em longo prazo. Pode-se afirmar que as consequências da obesidade têm implicações de caráter metabólico, físico, psicológico e comportamental (Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012; ABESO, 2016).

A obesidade na infância, representa maior risco de desenvolvimento de hipertensão arterial, diabetes mellitus, transtornos cardíacos, respiratórios e ortopédicos.

Aproximadamente 50% das crianças apresentam alterações na concentração de colesterol sanguíneo, 47,5% têm níveis séricos diminuídos de HDL colesterol e 20,5% possuem níveis elevados de LDL colesterol; aumentando assim, o risco de surgimento de

doenças de desordem metabólica como a intolerância à glicose, síndrome metabólica (SM), complicações cardiovasculares e acidente vascular cerebral (Kaufman, 1999).

Estudos realizado com 508 adolescentes hispânicos do Sul do Texas (EUA) pertencentes a dois grupos de escolas constatou uma alta prevalência de fatores de risco cardiovascular (adiposidade central, obesidade e hipertensão arterial) em ambos os grupos sugerindo a necessidade de intervenções abrangentes, culturalmente direcionados para prevenir doenças cardiovasculares futuras nestes adolescentes (Cooper, 2016).

Em pesquisa realizada com 557 escolares da rede pública e particular de ensino de Belém-PA, Brasil observaram que a prevalência de obesidade, alterações da pressão arterial, dislipidemia se sedentarismo foi elevada na região (Ribas, Silva, 2014).

Faria e colaboradores (2012), destacam a importância da prevenção e tratamento dos fatores de risco nesta fase, já que a adolescência é um período crítico para o início ou continuidade da obesidade e para o desenvolvimento de comorbidades.

O projeto Saúde Boa, por exemplo, que consistiu em uma intervenção escolar realizada com 2.155 escolares, de 15 a 24 anos, da rede pública de ensino de Florianópolis/SC e Recife-PE, realizou um conjunto de ações com um grupo denominado "intervenção" focadas nas seguintes áreas: alimentação saudável e educação para a atividade física; mudanças ambientais e organizacionais no ambiente escolar; e qualificação de recursos humanos.

Após a intervenção foi verificada a estabilização da prevalência de obesidade geral (índice de massa corpórea - IMC) e central (relação cintura e estatura - RCE) no grupo que passou pela intervenção.

No grupo controle (que não sofreu intervenção), foi constatado aumento significativo do percentual de escolares com obesidade total e central, destacando assim a importância dos trabalhos de intervenção/prevenção nesta faixa etária (Souza e colaboradores, 2013).

Assim, a adoção de medidas de prevenção primária em indivíduos jovens é hoje reconhecida de suma importância para o cenário das doenças cardiovasculares (Brandão e colaboradores, 2004).

Portanto, o diagnóstico precoce do sobrepeso e obesidade é essencial na

prevenção das comorbidades relacionadas ao excesso de peso. A elevada prevalência de obesidade e suas complicações, a nível mundial, e presente em todas as faixas etárias, justificam o interesse e investimento em estudos de polimorfismos em genes que identificam susceptibilidade ao ganho de peso corporal, uma vez que, os desfechos relacionados ao escore Z de IMC/ idade >0,67 estão relacionados a: resistência à insulina, risco cardiovascular, adiposidade e alterações nas frações lipídicas (Bertotto e colaboradores, 2012).

Abordagem Genética

Estima-se que 40 a 70% da variação na susceptibilidade a obesidade observada na população é devida a diferenças genéticas interindividuais.

Apesar desta contribuição genética substancial, a identificação de genes associados a obesidade foi, por muitos anos, dificultada por uma compreensão limitada da arquitetura genética humana bem como das vias biológicas envolvidas na obesidade.

Contudo, com o advento do estudo do genoma humano, em meados de 2003, uma abordagem isenta de hipótese foi possível através dos avanços na tecnologia de genotipagem, aumentando assim, o ritmo das descobertas dos genes e os processos fisiopatológicos.

Até 2014, os estudos associação genômica ampla (GWAS) identificaram aproximadamente 2000 loci genéticos com associações robustas para mais de 300 características individuais e doenças, incluindo pelo menos 75 loci genéticos associados a obesidade (Loss, Yeo, 2014).

Como descrito anteriormente a patogênese da obesidade compreende a interação entre de fatores genéticos e ambientais.

Considerando-se a contribuição genética, cerca de uma centena de polimorfismos de nucleotídeos simples podem estar relacionados na elevação do índice de massa corpórea.

Dentre eles, o polimorfismo do gene FTO, parece estar fortemente associado ao ganho de peso (Lander, 2011).

Gene FTO

Em 2007, dentro de um período de três meses, dois estudos reivindicaram a

descoberta do FTO como o primeiro gene de susceptibilidade a obesidade identificado.

O gene FTO foi descoberto pela primeira vez através de um GWAS de diabetes de tipo 2 em europeus, comparando 1.924 casos e 2.938 controles.

Um conjunto de SNPs do gene FTO mostrou associação altamente significativa com o risco de diabetes tipo 2.

No entanto, depois de se ajustar o IMC, a associação com a diabetes tipo 2, desapareceu completamente, o que sugere que a associação entre o FTO e o diabetes tipo 2 foi mediada pelo efeito do gene FTO no IMC. Um estudo de coorte em 38.759 indivíduos confirmou a associação de IMC com risco de obesidade (Rachel, Cheung, 2011).

O FTO é descrito na literatura como o primeiro gene identificado que possui uma forte associação com a susceptibilidade ao desenvolvimento da obesidade; é altamente expressa no hipotálamo e tecido hepático, e possui papel no balanço energético, regulação da ingestão alimentar e adipogênese (Marques e colaboradores, 2011).

Desde 2007, diversos estudos confirmarão a associação entre polimorfismo de FTO e IMC em populações europeias, asiáticas, africanas e nativos americanos, revelando a influência do polimorfismo do FTO no desenvolvimento da obesidade (Yang e colaboradores, 2017).

Após alguns estudos foi então estabelecido o FTO como o primeiro gene com variantes comuns que afetam susceptibilidade para a obesidade na população em geral. Embora FTO tenha sido descoberto pela primeira vez como um locus de susceptibilidade-obesidade nos adultos, suas associações com características da obesidade foram prontamente confirmadas em estudos de crianças e adolescentes.

As evidências atuais, indicam que os SNPs do gene FTO não influenciam o peso ao nascimento, mas favorece o ganho de peso durante a primeira infância (em torno dos 3 anos de idade).

Tem seu efeito aumentado na idade jovem adulta, mas seu impacto torna-se enfraquecido na idade adulta (Loss, Yeo, 2014).

A variante FTO rs9939609 (encontra-se no intron 1 do gene FTO) é o SNP da obesidade mais comumente estudado. O alelo de risco (alelo A) de rs9939609 está associada com aumento da ingestão de proteínas e

gorduras em crianças e adultos. O polimorfismo de FTO tem sido relatado e associado com a variação individual em escalas de classificação do apetite, perda do controle sobre o comportamento alimentar, bem como uma alimentação na ausência de fome. Foi observado que crianças e adolescentes portadores do alelo A do FTO (genótipo AA ou AT) tendem a selecionar alimentos altamente energéticos. Já em adultos, os portadores do alelo A tendem a mostrar perda de controle durante a alimentação, níveis alterados de saciedade pós-prandial e aumento da fome.

O alelo de risco FTO está associada a uma maior ingestão de alimentos, pois, tende a alterar a sinalização associada à saciedade, além de gerar resistência à insulina no cérebro humano.

Dados recentes sugerem que a variação no gene FTO também tem impacto sobre os fatores de transcrição que regulam o desenvolvimento dos adipócitos (Zhou, Hambly, Mclachlan, 2017).

Além disso, pode haver interferência entre a proteína FTO e leptina, uma citocina derivada do tecido adiposo, implicada em regulação da ingestão, energia e homeostase da glicose, lipídios metabolismo e função reprodutiva (Buettner e colaboradores, 2006).

Evidência recente sugere que a via de sinalização leptina possa estar envolvida no regulamento do FTO, restringindo a energia no hipotálamo e há evidências de que o receptor de leptina receptor (LEPR) variante rs1137101 está positivamente associado com obesidade (Wang e Yang, 2011; Nyiannakouris e colaboradores, 2001; Chagnon e colaboradores, 2000).

Desta forma, esta revisão bibliográfica buscou estudos que relatassem a associação entre excesso de peso e a presença de polimorfismo do gene FTO (rs9939609) em adolescentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho constitui-se de uma revisão da literatura, sobre a possível relação entre excesso de peso e o polimorfismo do gene FTO, no qual foi realizado levantamento bibliográfico eletrônico de artigos científicos (em inglês e português), nas bases de dados SciElo, Lilacs, Science Direct, Medline e Pubmed, acessados através do portal de periódicos da Universidade Federal do

Maranhão (UFMA), durante o período de agosto a novembro de 2017.

Durante a busca, foram utilizados os descritores “obesidade”, “sobrepeso”, “crianças/adolescentes”, “gene FTO” e “rs9939609”, respectivamente nessa ordem, separados por vírgula e escritos por extenso na língua inglesa sem a inserção dos termos “and” e/ou “or” entre as palavras.

Após a busca através da combinação de descritores, foram aplicados filtros com os seguintes critérios de inclusão: ano de

publicação, público-alvo do estudo (crianças e/ou adolescentes), título e resumo.

Durante a análise do título, e posteriormente, do resumo, foi adotado o seguinte critério: se os títulos e/ou resumos relacionam excesso de peso e polimorfismo do gene FTO. Os artigos de revisão foram excluídos.

Na Figura 1, mostra-se esquematicamente a metodologia da pesquisa e seleção de artigos para esta revisão.

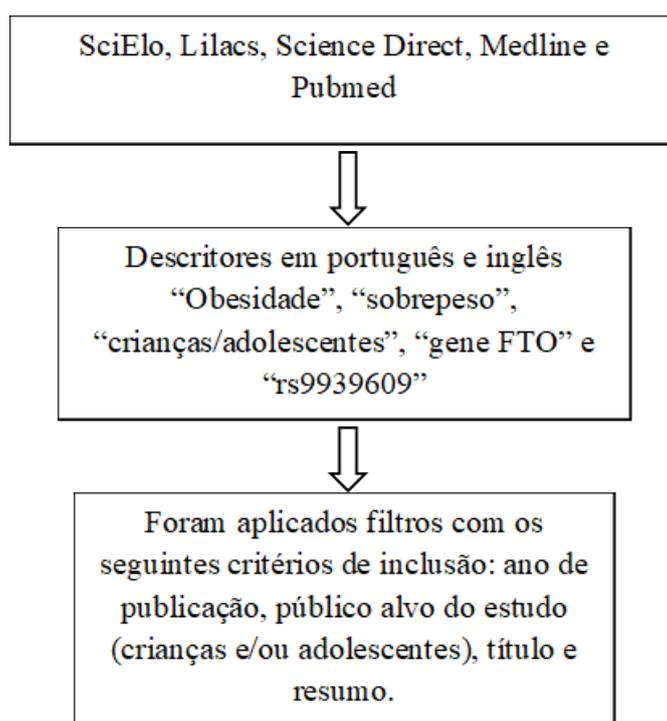


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa nas bases de dados.

Os artigos foram selecionados por meio da leitura do título e dos resumos, de acordo com os critérios de inclusão.

No início da pesquisa, foram encontrados 1.500 artigos.

Destes, 80 foram selecionados para leitura e apenas 10 artigos foram incluídos nesta revisão.

RESULTADOS

A pesquisa inicial identificou 1500 citações potencialmente relevantes.

Após a triagem de ano de publicação, tipo de estudo, público-alvo e análise do título, 80 artigos permaneceram para avaliação posterior.

Após a avaliação detalhada do resumo, 70 artigos foram excluídos.

O grande número de artigos excluídos após a aplicação do descritor “tipo de estudo e público-alvo” deve-se ao fato de que muitos artigos são de revisão ou utilizaram como público-alvo adultos, além ainda de alguns desses estudos terem sido realizados com modelos animais experimentais.

A análise dos resumos ajudou a triar os artigos que relatavam sobre o excesso de peso e o polimorfismo do gene FTO em crianças/adolescentes. Portanto, 10 estudos foram incluídos nesta revisão.

O Quadro 1 apresenta as características dos artigos analisados neste trabalho. Nele, tem-se o tipo e local de estudo,

autores, dados dos participantes de cada estudo, e a conclusão da pesquisa. Dos 10 artigos, apenas 03 revelaram que não há

associação do FTO com índice de massa corporal.

Quadro 1 - Características dos artigos selecionados para este trabalho.

Autor/Ano	Local e Tipo de Estudo	Características dos participantes	Conclusões
Pereira e colaboradores, 2016	Juiz de Fora; Estudo caso – controle.	Idade média de 11 anos.	Os resultados sugerem que os polimorfismos do gene FTO não estavam associados à obesidade/sobrepeso.
Abdelmajed, e colaboradores, 2017	Egito. Estudo do tipo caso-controle.	Crianças e adolescentes.	Não houve associação entre FTO e a obesidade, utilizando o IMC. Houve correlação entre FTO e o colesterol total e o LDL colesterol.
Cooper, 2016	Distrito Independente de Weslaco. Texas/EUA. Estudo caso – controle.	Crianças e Adolescentes hispânicos.	Houve associação entre o polimorfismo do gene FTO e IMC em brancos não hispânicos, mas não houve associação na população afro-americanas.
Moraes, 2016	Petrolina, Estado de Pernambuco, Brasil. Estudo do tipo transversal.	205 estudantes do sexo masculino de 14 a 20 anos.	Os resultados demonstraram que a presença do alelo A do gene FTO parece influenciar na adiposidade desses estudantes, uma vez que os participantes homocigotos apresentaram valores mais altos de escore z de IMC para idade, circunferência da cintura e relação cintura-altura.
Reuter e colaboradores, 2016	Escolas de Santa Cruz do Sul (RS). Estudo do tipo transversal.	406 crianças e adolescentes, entre sete a 17 anos.	Verificou-se que há significativa relação entre o genótipo AA, do polimorfismo FTO, com o IMC dos escolares. Além disso, a relação entre sobrepeso/obesidade do escolar com o histórico familiar de obesidade foi encontrada, principalmente, entre os com o genótipo AA.
Ziemann e colaboradores, 2016	Santa Cruz do Sul-RS, Brasil. Estudo de carácter quase – experimental.	46 escolares com idade entre 6 e 16 anos.	O programa interdisciplinar com exercícios físicos foi efetivo para redução da circunferência da cintura apenas nos escolares com a presença do AA do gene FTO.
Zou e colaboradores, 2015	Xangai, China. Estudo do tipo intervenção	138 crianças e adolescentes chinesas.	Os efeitos do exercício combinado com a intervenção dietética sobre a obesidade foram associados ao polimorfismo do gene FTO em adolescentes e crianças chinesas.
Liu e colaboradores, 2010	Augusta, Geórgia. Estudo do tipo transversal.	Jovens europeus e afro-americanos com média de idade de 16,5 anos.	Associação significativa entre o FTO e IMC, peso e circunferência da cintura.
Hakanen e colaboradores, 2009	Turku, Finlândia. Estudo do tipo Coorte.	640 crianças acompanhadas desde o nascimento até os 15 anos.	O polimorfismo do gene FTO não associou-se com o IMC.
López e colaboradores,	Barcelona. Estudo do tipo	234 recém-nascidos	Os dados revelaram uma associação entre o polimorfismos do gene FTO e a visfatina

2008	transversal, com base hospitalar.	saudáveis termo.	a sérica; bem como com a massa gordurosa e a gordura abdominal em recém-nascidos.
------	-----------------------------------	------------------	---

DISCUSSÃO

Após a revisão detalhada dos artigos selecionados, constatou-se que todos chegaram a uma conclusão em comum: apesar da existência da relação positiva entre o polimorfismo do gene FTO e a obesidade, são necessários mais estudos que possam contribuir para maiores informações sobre o polimorfismo do gene FTO e sua associação ou relação com o excesso de peso.

Mei e colaboradores (2012) concluíram que as variações do gene FTO (em especial o alelo A) podem acelerar o início precoce e aumentar a probabilidade de sobrepeso em adultos jovens.

Resultados semelhantes foram apontados por Lunardi e colaboradores (2015), onde os autores concluíram que o polimorfismo do gene FTO está associado ao elevado índice de massa e porcentagem de gordura corporal em crianças.

Seguindo de acordo com os dados encontrados, um estudo realizado com 2.900 adultos e crianças, homocigotos A para o SNP rs9939609, do gene FTO, apresentaram 22% a mais de chance em ter obesidade severa (Dina e colaboradores, 2007).

Resultado também encontrado no artigo sobre peso ao nascer de recém-nascidos com a amostra de 234, onde ao ser pesquisado de ambos os sexos apresentariam diferenças significativas na gordura corporal, ao nascer, de acordo com a presença do alelo A, onde foi encontrado relação significativa entre o polimorfismo, massa gorda corporal e massa gorda abdominal. Os bebês foram reavaliados após 13 dias de vida (López e colaboradores, 2008).

Resultado este não observado em um estudo realizado com 2726 crianças escocesas, de 4 a 10 anos de idade, que foram submetidas à genotipagem para a variante FTO rs9939609 e foram medidas para altura e peso. Uma subamostra de 97 crianças foi examinada para possível associação da variante FTO com adiposidade, gasto energético e ingestão de alimentos.

Mas concluiu-se que a variante FTO que confere uma predisposição à obesidade não parece estar envolvida na regulação do gasto energético, mas pode ter um papel no controle da ingestão alimentar e escolha de

alimentos, reafirmando assim a necessidade de incluir outras formas de avaliar esta associação do gene, fenótipo e ambiente (Cecil e colaboradores, 2008).

No entanto em um estudo realizado com 2.275 adolescentes, média de idade entre 10 a 13 anos, verificou-se a influência dos alelos do rs9939609 e da dieta hipercalórica sobre a massa gorda (Jonsson e colaboradores, 2009).

Este estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a ingestão alimentar em um paradigma de padrão de comportamento alimentar em que alimentos palatáveis são oferecidos sob condições de saciedade estaria associada ao status genótipo FTO, após o controle de diferenças no índice de massa corporal.

Os participantes foram crianças com idade entre 4 e 5 anos, onde verificou-se que os portadores de duas cópias dos alelos FTO de baixo risco (TT) ingeriam menos alimentos que aquelas com um ou dois alelos de alto risco (AT ou AA). E concluíram que o alelo T é protetor contra excessos, promovendo responsividade a sinais internos de saciedade (Wardle e colaboradores, 2009).

Resultado esse condizente com o levantamento bibliográfico aqui realizado, onde verificou-se que a maior parte dos estudos confirma a associação entre o polimorfismo do gene FTO e a elevação do índice de massa corporal.

CONCLUSÃO

Esta revisão integrativa da literatura verificou, que dentre os artigos selecionados, houve relação entre o polimorfismo do gene FTO e a obesidade e/ou sobrepeso; sendo que a presença do alelo A aumenta gradativamente a chance de o indivíduo ter excesso de massa corporal.

Porém, esta revisão não permite que se estabeleça uma associação direta entre o gene FTO e a obesidade na faixa etária da adolescência, devido a heterogeneidade das populações e as diferenças na construção metodológica.

Sendo assim, há necessidade da realização de mais estudos, principalmente os de coorte longitudinais com amostragem representativa e mais homogênea da

população, para a obtenção de uma conclusão robusta.

REFERÊNCIA

- 1-Abdelmajed, S.S.; Youssef, M.; Zaki, M.E.; Abu-Mandil Hassan, N.; Ismail, S. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. *Genes and Diseases*. Vol. 4. Núm. 3. 2017.
- 2-Abeso. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 4ª edição. Farmacêutica. 2016.
- 3-Belsky, D.W.; Moffitt, T.E.; Houts, R.; Bennett, G.G.; Biddle, A.K.; Blumenthal, J.A.; Polygenic risk, rapid childhood growth, and the development of obesity: evidence from a 4-decade longitudinal study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. Vol. 166. p.515-21. 2012.
- 4-Bertotto, M.L.; e colaboradores. Associação entre ganho de peso no primeiro ano de vida com excesso de peso e adiposidade abdominal na idade pré-escolar. *Revista Paulista de Pediatria*. Vol. 30. p. 507-512. 2012.
- 5-Bouchard, C. Defining the genetic architecture of the predisposition to obesity: a challenging but not insurmountable task. *Am J Clin Nutr*. Vol. 91. p.5-6. 2010.
- 6-Block, K.V.; Klein, C.H.; Szklo, M.; Kuschner, M.C.C.; Abreu, G.A.; Barufaldi, L.A.; e colaboradores. Erica: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros *Rev Saude Publica*. Vol. 50. supl 1. p.9s. 2016.
- 7-Brandão, A.A.; Magalhães, M.E.C.; Freitas, E.V.; Pozzan, R.; Brandão, A.P. Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância? *Adolesc Saúde*. Vol. 1. Núm. 4. p.11-19. 2004.
- 8-Cecil, J.E.; Tavendale, R.; Watt, P.; Heterington, M.M.; Palmer, C.N. Variante do gene FTO associado à obesidade e aumento do consumo de energia em crianças. *N Engl J Med*. Vol. 359. Núm. 24. p. 2558-66. 2008.
- 9-Chagnon, J.H.; Wilmore, I.B. Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged caucasian males from the HERITAGE Family Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. Vol. 85. Núm. 1. p.29-34. 2000.
- 10-Buettner, A.; Poci, E.D.; Muse, A.M.; Etgen, M.G.; Myers Jr, L.; Rosseti, Critical role of STAT3 in leptin' s metabolic actions. *Cell. Metab*. Vol. 4. Núm. 1. p.49-60. 2006.
- 11-Costa, A.F.; e colaboradores. Variação sazonal na ingestão alimentar de adultos de Niterói, Rio de Janeiro. *Rev. Bras. Epidemiol*. Vol. 16. Núm. 2. p. 513-524. 2013.
- 12-Cooper, S.P. Cardiovascular Disease Risk Factors in Hispanic Adolescents in South Texas. *South Med J*. Feb. Vol. 109. Núm. 2. p.130-6. 2016.
- 13-Chung, S. Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. Vol. 20. Núm. 125-129. 2015.
- 14-Lunardi, C.C.; Pereira, R.W.; Leite, T.K.M.; Siqueira, A.B.M.; Lima, R.M.; Oliveira, R.J. Estudo de associação entre polimorfismos no gene FTO e composição corporal em idosas brasileiras. Vol. 11. Núm. 4. p. 26-35. 2015.
- 15-Dina, C.; Meyre, D.; Gallina, S.; Durand, E.; Körner, A.; Jacobson, P.; e colaboradores. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet*. Vol. 39. Núm. 6. p.724-726. 2007.
- 16-Elks, C.E.; Den Hoed, M.; Zhao, J.H.; Sharp, S.J.; Wareham, N.J.; Loos, R.J.; e colaboradores. Variability in the heritability of body mass index: a systematic review and meta-regression. *Front Endocrinol*. Vol. 3. Núm. 29. 2012.
- 17-Elks, C.E.; Loos, R.J.; Sharp, S.J.; Langenberg, C.; Ring, S.M.; Timpson, N.J. Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. *PLoS Med*. Vol. 7. p.e1000284. 2010.
- 18-Marques, M. P.; Lyra, C. O.; Lima, S. C. V. C.; Pinheiro, L. G. B.; Azevedo, P. R. M.; Arrais, R. F.; Miranda, A. L.; Pedrosa, L. F. C. S. Coronary risk in adolescents as estimated by the Conicity index. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr*. Vol. 36. Núm. 1. p. 99-109. 2011.

- 19-Fawcett, K. A.; Barroso, I. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends in Genetics*. Vol. 26. Núm. 6. p. 266-274. 2010.
- 20-Guo, B. e colaboradores. Relationships between the lean mass index and bone mass and reference values of muscular status in healthy Chinese children and adolescents. *J Bone Miner Metab*. 2015.
- 21-Hakanen, M.; Raitakari, O.T.; Lehtimäki, T.; Peltonen, N.; Pakkala, K.; Sillanmäki, G.; Lagström, H.; Viikari, J.; Simell, O.; Rönnemaa, T. O genótipo FTO está associado ao índice de massa corporal após os sete anos, mas não à ingestão de energia ou à atividade física no lazer. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 94. Núm. 4. p. 1281-7. 2009.
- 22-Herrera, B.M.; Keildson, S.; Lindgren, C.M. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. Vol. 69. p.41-9. 2011.
- 23-Jonsson, A.; Renström, F.; Lyssenko, V.; Brito, E.C.; Isomaa, B.; Berglund, G. Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia*. Vol. 52. Núm. 7. p. 1334-1338. 2009.
- 24-Kaufman, A. Obesidade infanto-juvenil. *Pediatria Moderna*. Vol. 35. Núm. 4. p.218-222. 1999.
- 25-Kumar, S.; Kelly, A.S. Review of Childhood Obesity From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Vol. 92. Núm. 2. p. 251-265. 2017.
- 26-Lander, E. S. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature*. Vol. 470. Núm. 7333. p.187-97. 2011.
- 27-Liu, G.; Zhu, H.; Lagou, V.; Gutin, B.; Stallmann-Jorgensen, I.S.; Treiber, F.A. FTO variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European and African-American youth. *BMC Med Genet*. Vol. 9. p.11-57. 2010.
- 28-López-Bernejó, F.; Petry, C.J.; Días, M.; Sebastiani, G.; Zegher, F.; Dunger, D.B. The association between the FTO gene and fat mass in humans develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 93. Núm. 4. p.1501-1505. 2008.
- 29-Loss, R.J.; Yeo, G.S. The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. Vol. 10. Núm. 1. p.51-61. 2014.
- 30-Mei, H.; Chen, W.; Mills, K.; He, J.; Srinivasan, S. R.; Schork, N.; Berenson, G. S. Influences of FTO gene on onset age of adult overweight. *Human Genetics*. Vol. 131. Núm. 12. p.1851-1859. 2012.
- 31-Montarroyos, E.C.L.; Costa, K.R.L.; Fortes, R.C. Anthropometry and its importance in the nutritional of schoolchildren. *Com. Ciências Saúde*. Vol. 24. Núm. 1. p.21-26. 2013.
- 32-Moraes, J. F. V. N. FTO gene variant and association with overweight in Brazilian male students. *Rev. bras. cineantropom. Desempenho hum*. Vol. 18. Núm. 3. p.259-267. 2016.
- 33-Nyiannakouris, M.; Yannakoulia, L.; Melistas, J.L.; Chan, D.; Klimis-Zacas, C.S. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. Vol. 86. Núm. 9. p.4434-4439. 2001.
- 34-Noronha, J.A.F.; Ramos, A.L.C.; Ramos, T.R.; Cardoso, M.A.A.; Carvalho, D.F.; Medeiros, C.C.M. High blood pressure in overweight children and adolescents. *Journal of Human Growth and Development*. Vol. 22. Núm. 2. p.196-201. 2012.
- 35-OMS. Organização Mundial da Saúde. Obesidade entre crianças e adolescentes aumentou dez vezes em quatro décadas. OMS. 2017. acesso em 18/09/2018. Disponível em: http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5527:obesidade-entre-criancas-e-adolescentes-aumentou-dez-vezes-em-quatro-decadas-evelanovo-estudo-do-imperial-college-london-e-da-oms&Itemid=820.
- 36-Pesquisa Nacional de Saúde. 2013: ciclos de vida: Brasil e grandes regiões / IBGE. Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro. IBGE. 2015.

- 37-POF. Pesquisa de Orçamentos Familiares (2008-2009). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro. IBGE. 2010.
- 38-Pereira, P. A. Falta de associação entre o polimorfismo genético do FTO, AKT1 e AKTIP e o sobrepeso e a obesidade infantis. *J. Pediatr.* Vol. 92. Núm. 5. p.521-527. 2016.
- 39-Pinto, K.; Priore, S.; Carvalho, K.M.B. Parâmetros metabólicos e fatores de risco associados à obesidade abdominal em adolescentes do sexo feminino de escolas públicas do Distrito Federal (Brasil). *Archivos Latinos Americano de Nutricion.* Vol. 61. Núm. 1. 2011.
- 40-Rachel, L.M.K.; Cheung, Y.C. Where to go with FTO?. *Cellpress.* Vol. 22. Núm. 2. p. 53-59. 2011.
- 41-Reuter, C.P.; Burgos, M.S.; Bernhard, J.C.; Tornquist, D.; Klinger, E.I.; Borges, T.S.; Renner, J.D.P. Associação entre sobrepeso e obesidade em escolares com o polimorfismo rs9939609(FTO) e histórico familiar de obesidade. *Jornal de pediatria.* Vol. 92. p.493-498. 2016.
- 42-Ribas, S.A.; Silva, L.C.S. Cardiovascular risk and associated factors in schoolchildren in Belém, Pará State, Brazil. *Cad. Saúde Pública.* Vol. 30. Núm. 3. p.577-586. 2014.
- 43-Silventoinen, K.; Rokholm, B.; Kaprio, J.; Sørensen, T.I. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes.* Vol. 34. p.29-40. 2010.
- 44-Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de orientação do departamento de nutrologia: alimentação do lactente ao adolescente, alimentação na escola, alimentação saudável e vínculo mãe-filho, alimentação saudável e prevenção de doenças, segurança alimentar. Rio de Janeiro. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento Científico de Nutrologia. 2012.148 p.
- 45-Souza, M.C.C.; e colaboradores. Fatores associados à obesidade e sobrepeso em escolares. *Texto Contexto Enderm.* Vol. 23. Núm. 3. p.712-9. 2014.
- 46-Wardle, J.; e colaboradores. The FTO gene and measured food intake in children. *International journal of obesity.* Vol. 33. Núm.1. p.42-45. 2009.
- 47-WHO. World Health Organization. *World Health Statistics.* p.35-6. 2016.
- 48-Wang, F.J.; Yang, H. Involvement of Leptin Receptor Long Isoform (LepRb)-STAT3 Signaling Pathway in Brain Fat Mass- and Obesity-Associated (FTO) Downregulation during Energy Restriction. *Mol. Med.* Vol. 17. Núm. 5-6. p. 523-532. 2011.
- 49-Yang, Q.; Xiao, T.; Guo, J.; Su, Z. Complex Relationship between obesity and the aft mass and obesity locus. *Int J Biol Sci.* Vol. 13. Núm. 5. p. 615- 629. 2017.
- 50-Yoo, K.H.; Yim, H.E.; Bae, E.S.; Hong, Y.S. Genetic Contributions to Childhood Obesity: Association of Candidate Gene Polymorphisms and Overweight/Obesity in Korean Preschool Children. *J Korean Med Sci.* Vol. 32. Núm. 12. p.1997-2004. 2017.
- 51-Ziemann, F.; e colaboradores. Efeitos de um programa interdisciplinar sobre a circunferência da cintura em escolares com alelo de risco para o polimorfismo rs9939609 no gene (FTO). *Cinergis.* Vol. 17. Núm. 4. 2016.
- 52-Zhou, Y.; Hambly, B.D.; McLachlan, C.S. FTO associations with obesity and telomere length. *J Biomed Sci.* Vol. 1. Núm. 24. p.65. 2017.
- 53-Zou, Z.C.; J-mao, L.; Shi, Y.Y.; Chen, J.H.; Wang, L.S.; Cai, W. Efeito do exercício combinado com intervenção dietética em crianças e adolescentes obesos associados ao polimorfismo rs9939609 da FTO. *European Review fo medical and Pharmacological Sciences.* Vol. 19. Núm. 23. p. 4569-4575. 2015.

Recebido para publicação em 25/06/2020
 Aceito em 11/12/2021