



Síndrome metabólica e sua associação com polimorfismos nos genes *FTO*, *TCF7L2* e *ADRB3*: uma revisão sistemática

Metabolic syndrome and its association with polymorphisms in the *FTO*, *TCF7L2* e *ADRB3* GENES: a systematic review

Síndrome metabólico y su asociación con polimorfismos en los genes *FTO*, *TCF7L2* y *ADRB3*: una revisión sistemática

Ricardo Cunha de Oliveira¹, Adjanny Estela Santos de Souza¹, Ana Paula Araújo Guimarães¹, Aylla Núbia Lima Martins da Silva dos Santos¹, Rita de Cássia Silva de Oliveira¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar um estudo relacionado a quatro polimorfismos em genes que podem estar associados à Síndrome Metabólica. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática a partir do método PRISMA, com o número de aprovação CRD42022375987 pela PROSPERO, na qual foi utilizada a bases de dados PubMed com os devidos descritores. **Resultados:** A presença do SNP rs8050136 no gene *FTO* pode indicar uma alta associação com o processo de aumento do índice de massa corporal, sobrepeso e diabetes, sendo um polimorfismo a ser considerado na SMet. Em geral, o *TCF7L2* é um gene a ser considerado na Síndrome Metabólica (SMet), já que o SNP rs7901695 foi associado ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e SMet, e o rs12255372 é um candidato ao desenvolvimento do tratamento personalizado às pessoas que apresentam esse polimorfismo, podendo ser considerado um biomarcador. Quanto ao gene *ADRB3*, a forma alélica GG do SNP rs4994 não teve associação significativa com SMet quando apresentada isoladamente, apenas quando associada a outros polimorfismos. **Considerações finais:** Todos os SNPs estudados podem ter forte associação com a SMet, principalmente no que se diz respeito aos polimorfismos rs8050136 e rs12255372, porém mais estudos são necessários em populações mais heterogêneas para esses polimorfismos.

Palavras-chave: Biomarcadores, Doença crônica, Genes, Síndrome metabólica, Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Objective: To carry out a study related to four polymorphisms in genes that may be associated with the Metabolic Syndrome. **Methods:** A systematic review was carried out based on the PRISMA method, with the approval number CRD42022375987 by PROSPERO, in which PubMed databases were used with the appropriate descriptors. **Results:** The presence of the SNP rs8050136 in the *FTO* gene may indicate a high association with the process of increasing body mass index, overweight and diabetes, being a polymorphism

¹ Universidade do Estado do Pará, Belém - PA.

to be considered in MetS. In general, TCF7L2 is a gene to be considered in Metabolic Syndrome (MetS), as the SNP rs7901695 has been associated with the development of type 2 diabetes mellitus and MetS, and rs12255372 is a candidate for the development of personalized treatment for people with this polymorphism and can be considered a biomarker. As for the ADRB3 gene, the GG allelic form of the rs4994 SNP had no significant association with MetS when presented alone, only when associated with other polymorphisms. **Final considerations:** All SNPs studied may have a strong association with MetS, especially with regard to the rs8050136 and rs12255372 polymorphisms, but further studies are needed in more heterogeneous populations for these polymorphisms.

Keywords: Biomarkers, Chronic disease, Genes, Metabolic syndrome, Cardiovascular Diseases.

RESUMEN

Objetivo: Realizar un estudio relacionado con cuatro polimorfismos en genes que pueden estar asociados al Síndrome Metabólico. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática basada en el método PRISMA, con número de aprobación CRD42022375987 por PROSPERO, en la que se utilizaron bases de datos PubMed con los descriptores adecuados. **Resultados:** La presencia del SNP rs8050136 en el gen FTO puede indicar una alta asociación con el proceso de aumento del índice de masa corporal, sobrepeso y diabetes, siendo un polimorfismo a considerar en el MetS. En general, TCF7L2 es un gen a considerar en el Síndrome Metabólico (MetS), ya que el SNP rs7901695 se ha asociado con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y MetS, y rs12255372 es candidato para el desarrollo de un tratamiento personalizado para personas con este polimorfismo y puede considerarse un biomarcador. En cuanto al gen ADRB3, la forma alélica GG del SNP rs4994 no tuvo una asociación significativa con MetS cuando se presentó solo, solo cuando se asoció con otros polimorfismos. **Consideraciones finales:** Todos los SNP estudiados pueden tener una fuerte asociación con MetS, especialmente con respecto a los polimorfismos rs8050136 y rs12255372, pero se necesitan más estudios en poblaciones más heterogéneas para estos polimorfismos.

Palabras clave: Biomarcadores, Enfermedad crónica, Genes, Síndrome metabólico, Enfermedades cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SMet) é um conjunto de sinais e sintomas proveniente de diversos processos patológicos, representando uma doença crônica não transmissível, que nos últimos anos tem sido vista como um grande problema de saúde pública, afetando pelo menos 1 bilhão de pessoas e sendo causa de óbito em vários países no mundo inteiro. Isso se deve ao fato de estar epidemiologicamente ligada a diversos distúrbios metabólicos como, por exemplo, a resistência à insulina, hipertensão e obesidade. Hodiernamente, a SMet é considerada um problema heterogêneo relacionado a múltiplos fatores, tais como condições genéticas predispostas e o ambiente no qual o indivíduo está inserido. Entre esses fatores, o estilo de vida sedentário e uma dieta não saudável, representam uma das principais associações significativas na gênese da SMet (SAMSON SL e GARBER AJ, 2014; SAKLAYEN MG, 2018; BOVOLINI A, et al., 2020).

De acordo com Castro-Barqueiro S, et al. (2020), para que exista a presença de SMet pelo menos três fatores, dentre os descritos a seguir, devem estar ocorrendo simultaneamente: obesidade central, dislipidemia, resistência à insulina, pressão arterial elevada e baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL). A maior parte destas condições está relacionada a doenças cardiovasculares (DCV), uma das principais causas de morte no mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020).

Nesse sentido, a SMet ocorre devido à presença de doenças como a diabetes mellitus do tipo 2 (DMT2) e a obesidade. A DMT2 é uma condição que leva mais de 3.2 milhões de pessoas à morte anualmente devido às suas complicações, hoje é estimado que mais 463 milhões de pessoas possuam diabetes e cerca de mais 20% não sabem que têm a doença (SAKLAYEN MG, 2018; TINAJERO MG e MALIK VS, 2021). Já a

obesidade, onde ocorre o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), principalmente por conta do acúmulo de gordura abdominal, é uma condição presente em mais de 195 países e que afeta mais de 600 milhões de adultos e 100 milhões de crianças, segundo a pesquisa global de obesidade (GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS, 2017).

No contexto bioquímico, a presença de biomarcadores moleculares pode estar associada às complicações da SMet, sendo inúmeros, como hormônios (aumento de leptina no soro sanguíneo), citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α), glutatona peroxidase, como ácido úrico e entre outros. Somado a isso, genes relacionados ao metabolismo podem também condicionar situações de desenvolvimento de SMet, revelando-se assim a necessidade de estudar alterações em genes que possam ser chave para o desdobramento dessa doença (SRIKANTHAN K, et al., 2016; RAFAQAT S, et al., 2021).

Dentre os genes pouco estudados e relacionados ao sistema metabólico e possivelmente à SMet, há três, denominados de Fat Mass And Obesity Associated/ Alpha-Ketoglutarate Dependent Dioxygenase (*FTO*), Transcription Factor 7-like 2 (*TCF7L2*) e β 3-Adrenergic Receptors (*ADRB3*) (MORAES TI, 2013).

A função do conteúdo expresso pelo gene *FTO* está associada principalmente à oxidação de RNA mensageiro e metilação do DNA, demonstrando que sua função pode estar ligada a condição epigenética do metabolismo nos adipócitos, todavia, essa via fisiológica ainda não se encontra bem elucidada (JIA G, et al., 2011; ZHAO X, et al., 2014; HUANG C, et al., 2022). Enquanto o gene *TCF7L2* tem funções diversas, mas a atenção principal a este gene se deve a sua relação com o gene Wingless/integrase-1 (Wnt), responsável pela proliferação e regulação celular, determinando decisões sobre o destino celular durante o desenvolvimento embrionário e o desenvolvimento posterior, o que faz do gene *TCF7L2* importante no desenvolvimento de diversas doenças como câncer e DMT2 (DEL BOSQUE-PLATA L, et al., 2021). Outro forte candidato a possuir uma grande associação com o desenvolvimento de SMet é o gene *ADRB3*, expresso no tecido adiposo, regulando a termogênese e desempenhando papel de modulador na cardioproteção (LIN JR, et al., 2022).

Para além disso, polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA, produzidas por mutações, que podem criar ou destruir sítios de reconhecimento de enzimas de restrição. Sendo assim, polimorfismos nestes 3 genes podem estar relacionados à SMet, principalmente pelas isoformas apresentadas, expressando diferenças genéticas. Dentre os polimorfismos nesses genes, há a presença de rs8050136 para o gene *FTO*; rs7901695 e rs12255372 para o gene *TCF7L2* e rs4994 para o gene *ADRB3*. Todos estes já datados na literatura, mas sem total elucidação (MORAES TI, 2013). Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão de literatura sistemática em torno desses polimorfismos genéticos nesses três genes, os quais podem estar relacionados à SMet, a fim de melhorar o entendimento acerca desse assunto.

MÉTODOS

Esse estudo trata-se de uma revisão sistemática qualitativa de literatura, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), para auxílio no processo de filtragem, exclusão e escolha da bibliografia (**Figura 1**). O protocolo prospectivo dessa revisão sistemática foi submetido na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o código de identificação CRD42022375987 (PAGE MJ, et al., 2021).

A Pergunta de pesquisa para embasamento da revisão sistemática foi baseada na estratégia *Population, Intervention, Comparison e Outcome* (PICO) e recomendada para revisões sistemáticas. Desta forma, a seguinte pergunta de pesquisa foi elaborada: “Polimorfismos nos genes *FTO*, *TCF7L2* e *ADRB3* estão associados com a síndrome metabólica?” (PAGE MJ, et al., 2021).

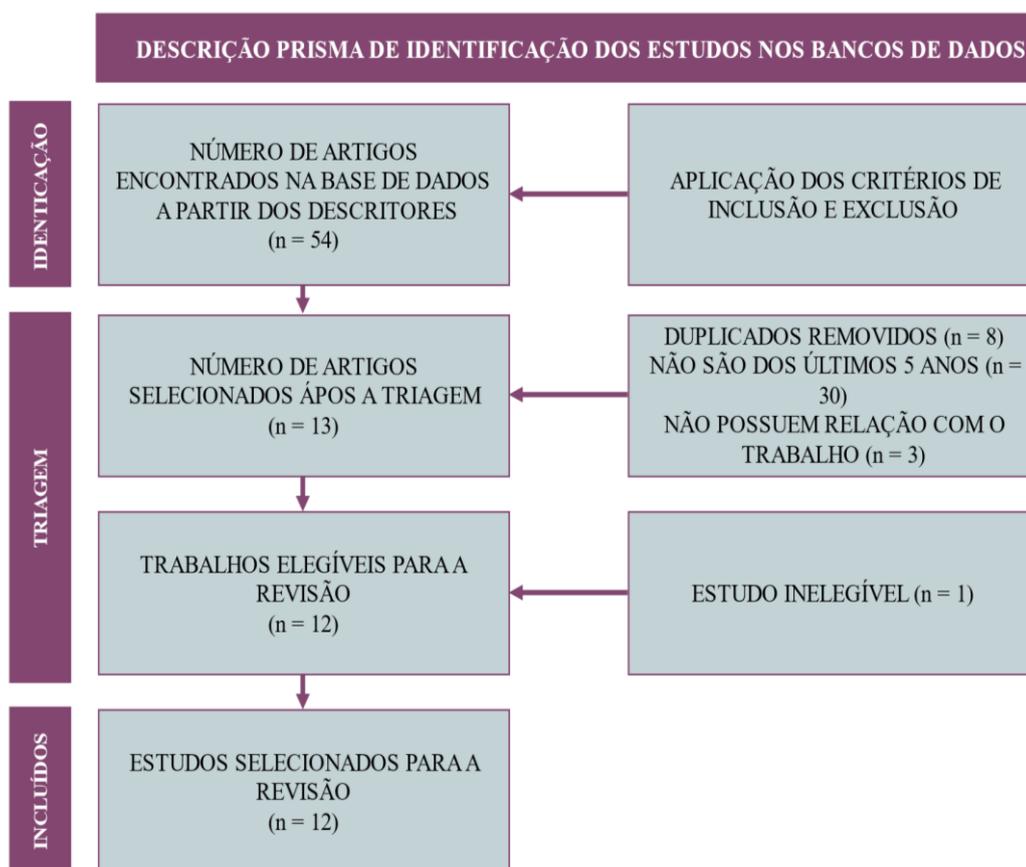
A pesquisa prévia nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) redundou nos seguintes descritores: “rs4994 AND METABOLIC SYNDROME”; “rs7901695 AND METABOLIC SYNDROME”; “rs12255372 AND METABOLIC SYNDROME”; “rs8050136 AND METABOLIC SYNDROME”. Todos combinados entre si com o operador booleano “AND” e submetidos na plataforma *National Center for*

Biotechnology Information (NCBI), no setor *database single nucleotide polymorphism* (dbSNP) e na base de dados do serviço da *U. S. National Library of Medicine* (NLM) – PubMed (PAGE MJ, et al., 2021).

Incluíram-se estudos originais no idioma inglês presentes nas bases de dados, dos últimos 5 anos (2022-2017). Excluíram-se estudos que não tratavam do tema proposto, duplicatas, artigos de opinião, revisões sistemáticas, integrativas, narrativas, cartas, editoriais, notícias, comentários e artigos *no open access* (PAGE MJ, et al., 2021).

Os artigos foram tabulados no *Microsoft Excel* para a triagem e análise posterior. Os artigos selecionados foram divididos igualmente entre os revisores para a realização de uma análise mais criteriosa acerca de sua relevância na inclusão do presente estudo. A leitura e seleção dos artigos foi feita aplicando os critérios de inclusão e de exclusão definidos para a obtenção adequada de literatura.

Figura 1- Descrição PRISMA da revisão sistemática.



Fonte: Oliveira RC, et al., 2023.

RESULTADOS

Foram encontrados 54 artigos nas bases de dados pesquisadas. Sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram removidos 8 por serem duplicatas, 30 por não serem dos últimos 5 anos e 3 por não possuírem relação com a pergunta norteadora da pesquisa. Após a leitura dos resumos dos 13 estudos restantes, mais 1 estudo foi retirado por não corresponder a temática desejada. Dessa forma, 12 estudos foram elegíveis para leitura completa e composição dessa revisão sistemática de literatura (**Quadro 1**).

Quadro 1- Trabalhos encontrados na literatura com base nos descritores e os critérios aplicados

Gene/SNP	Referência	Resumo	Comentário
FTO (rs8050136)	SAUCEDO R, et al., 2017.	Além de mencionar a relação do polimorfismo com o desenvolvimento de DMT2 e o IMC, demonstraram a relação desta alteração ao aumento de peso e obesidade, mas não na diabetes gestacional em mulheres mexicanas. Entretanto, os autores mencionam que ainda assim tais alterações não são de fato tão relativas ou associadas a SMet.	A partir do exposto pelos pesquisadores é possível perceber que o polimorfismo possui relação com o risco de desenvolvimento de SMet.
	YAZDI KV, et al., 2020.	Demonstra tal polimorfismo ao alto risco de desenvolvimento de DMT2 de acordo com sua literatura consultada, entretanto, de acordo com seus testes, o polimorfismo rs8050136 não tem associação significativa em pessoas com DMT2 em indivíduos uranianos.	É possível visualizar que a literatura antiga demonstrava o SNP rs8050136 como relacionado a DMT2, contudo é possível verificar no estudo recente que não há relação com a SMet.
	NAGRANI R, et al., 2020.	Realizaram um estudo longitudinal de pacientes anteriormente estudados em 2007-2008, demonstram por sua associação o polimorfismo rs8050136 não apresentou associação em pacientes crianças com SMet.	O estudo reforça as condições já justificadas em outros trabalhos mais recentes de que o SNP não possui relação a SMet.
	GU Z, et al., 2020.	Os autores trabalharam com um tipo de SMet denominada de Doença Hepática Gordurosa Associada à Disfunção Metabólica (MAFLD), neste estudo eles puderam visualizar que o polimorfismo está significativamente ligado com a MAFLD em pessoas chinesas Han, mas menciona a necessidade de mais estudo pois é o primeiro do tipo.	Ainda que não presente associação a SMet em geral, o SNP rs8050136 ainda se apresenta em alguns estudos como relacionado a algumas doenças como a MAFLD com distúrbios metabólicos, isso se torna um viés que permite relacionar a necessidade de estudos mais dinâmicos com a Smet
	SEDAGHA TI-KHAYAT B, et al., 2020.	Demonstra a presença de tal alteração associada a condição significativa de desenvolvimento de obesidade, principalmente para o desenvolvimento de maior massa corpórea, propiciando assim a SMet.	Este trabalho difere um pouco dos demais por mostrar certa relação no SNP com a SMet, ele reforça ainda que estudos com alta amplitude em populações mais heterogêneas sejam realizados, o que mostra que ainda existem dúvidas a este SNP.
	BOIKO AS, et al., 2021.	Os autores realizaram o trabalho em pacientes com esquizofrenia e possível relação com o IMC ou SMet. Menciona a relação de tal polimorfismo relacionado a aumento do IMC, contudo não apresenta relação significativa com a SMet ou obesidade.	Ainda estudando um grupo de pessoas característico, o trabalho encontrou certa relação do SNP em pessoas com esquizofrenia, sendo um trabalho atual que merece ser levado em consideração.
TCF7L2 (rs7901695)	LIU Y, et al., 2021.	Psoríase é uma doença inflamatória comum e complexa, dentre as quais há a existência de um subtipo denominado pustular generalizada (GPP),	Doença ligada ao SMet, mas não comentada em muitos trabalhos como o TMD2 e obesidade, propõem

Gene/SNP	Referência	Resumo	Comentário
		ligada as condições da SMet. A partir foi identificado que tal polimorfismo pode ter sido associado a risco de GPP em indivíduos com recessividade, além de ser visto como possível relação em pessoas com TMD2.	tal polimorfismo com grande ligação a SMet e possível/futuro biomarcador a ser estudado.
TCF7L2 (rs12255372)	JMEL H, 2018.	Menciona a presença de tal polimorfismo ao possível risco de desenvolvimento DMT2. Demonstra que a falta de tal proteína pode inibir a secreção de insulina. Além de tal alteração também estar associada a diminuição do efeito de alguns fármacos em pessoas com DMT2. Este estudo foi realizado em tunisianos.	Em uma pequena população conseguiu verificar a existência de grande significância da alteração a SMet, que merece ser pontuada.
	KATSOULI S K, et al., 2018.	Os autores demonstraram a partir da sua técnica utilizada que o genótipo apresenta alta relação com o que se apresenta na literatura, isto é, que o polimorfismo possui alta relação com o desenvolvimento de DMT2 em pessoas com SMet, causando disfunção no metabolismo glicolítico, além de estarem mais ligados com a diminuição dos níveis de insulina que a resistência do sistema a insulina.	Um dos trabalhos mais gerais consegue relacionar de uma forma geral a SMet ao gene <i>TCF7L2</i> , demonstrando-o como fator que merece ser estudado como um todo na SMet e DMT2.
	HAMEED T, et al., 2021.	Foi realizado um estudo randomizado utilizando controles, de acordo com os seus resultados, o SNP possuiu relação com o desenvolvimento de DMT2, na população de Khyber Pakhtunkhwa do Paquistão, condicionado a partir da SMet. Além de associarem tal a gene como possível marcador de risco para diversas populações como do Sul da Ásia, Caucasianos, do Leste Asiático e outras etnias.	Sendo um dos trabalhos mais atuais, a pesquisa reforça em diversas populações a influência do SNP na SMet.
ADRB3 (rs4994)	ZAFAR U, et al., 2019.	Esse polimorfismo está associado ao ganho de peso e, conseqüentemente, do IMC, significativo quando comparado com o controle e a idade e sexo, assim como a SMet e doenças cardiovasculares, isto tudo em paquistaneses. Além disso, tal trabalho apresenta que essa alteração está presente como protetor de desenvolvimento de SMet e obesidade em brasileiros e caucasianos.	Demonstra que certos alelos do SNP podem possuir grande influência na SMet, contudo informa que há necessidade de estudos mais gerais e específicos dessa alteração genética.
	VELAZQU EZ- ROMAN J, et al.,2021.	De acordo com o trabalho realizado, o polimorfismo não foi associado com nenhum tipo de doença metabólica na população estudada (indivíduos de Los Angeles que possuem ancestralidade mexicana), todavia, tal SNP foi associado a obesidade, relacionando-o assim a SMet.	Diferente do estudo anterior, a forma alélica aqui não apresenta sozinha nenhum tipo de associação a SMet, contudo assim como o estudo anterior reforça a necessidade estudo principalmente em populações mais heterogêneas.

Fonte: Oliveira RC, et al., 2023.

DISCUSSÃO

O polimorfismo rs8050136 do gene *FTO*, apresenta-se dentre os mais estudados quando relacionados à SMet, isso se deve ao fato de sua atribuição e indicação na literatura é conectado ao risco do desenvolvimento de doenças metabólicas como diabetes *mellitus* gestacional (GDM), DMT2 e doenças cardiovasculares, mas, além disso, podem estar correlacionadas a diversas possibilidades ao qual este gene é responsável, já que o gene *FTO* foi relacionado não apenas doenças metabólicas, mas a doenças agressivas como o câncer (SAUCEDO R, et al., 2017).

Saucedo R, et al. (2017) mencionam relação deste SNP ao desenvolvimento de GDM em mulheres gestantes que possuam idade avançada, sobrepeso, alto índice de IMC e possuam na família algum histórico de diabetes. Contudo, esses estudos indicam que não há total conexão do rs8050136 com a GDM, sobrepeso pré-natal e IMC. Ainda assim, os autores mencionam a necessidade de estudos mais aprofundados em populações heterogêneas, visto que a maioria das amostras são de pessoas brancas, causando vieses que podem acarretar diferenças nos resultados a partir das metodologias aplicadas.

Além disso, há a indicação da associação principalmente do SNP rs8050136 aos níveis elevados de TNF-alfa (marcador pró-inflamatório) e níveis baixos de adiponectina que podem estar associado ao desenvolvimento de GDM a pessoas que carregam o alelo A, já que foi definido no trabalho como um alelo de risco para o polimorfismo rs8050136 e que causam o nível significativo de TNF-alfa. O TNF-alfa é responsável por danificar o receptor de substrato da insulina (IRS-1) ao causar aumento na fosforilação da serina presente no IRS-1, impossibilitando que ocorra a transdução correta do sinal molecular, diminuindo a resposta hormonal no organismo e também da diminuição da atividade da tirosina presente no receptor de insulina (IR). Ademais, o mecanismo de funcionamento ao qual o gene *FTO* está ligado é associado a altos níveis leptina e grelina, ambos hormônios relacionados ao consumo ou comportamento de saciação alimentar (SAUCEDO R, et al., 2017). O trabalho de Yazdi KV, et al. (2020) reforça o pressuposto de que o SNP rs8050136 não possui relação significativa com o desenvolvimento de DMT2 (doença associada ao desdobramento da SMet) em pacientes da população iraniana, da qual sugerem ser devido as diferenças heterogêneas étnicas dos indivíduos participantes.

Não muito diferente dos trabalhos de Saucedo R, et al. (2017) e Yazdi KV, et al. (2020), as pesquisas mais recentes de Nagrani R, et al. (2020) e Gu Z, et al. (2020) observaram que o SNP rs8050136 possui relação altamente significativamente com o *linkage disequilibrium* no SMet, condição na qual a alteração pode estar associada a diversas alterações metabólicas e outros alelos genéticos, situação que ocorreu também dentro do trabalho de Saucedo R, et al. (2017), onde visualizou completo *linkage disequilibrium* com as outras variantes ali encontradas, demonstrando assim possuir uma associação multivariada a partir dessa alteração. Somado a isso, o estudo de Nagrani R, et al. (2020) informa que tal polimorfismo possui significância com a SMet, onde na análise de modelo linear misto com condicionamento apenas do polimorfismo rs8050136 obteve como resultado que as outras variantes não foram significativas e foram totalmente atenuadas. Ademais, o objetivo do trabalho foi examinar se há a presença de risco do rs8050136 ao desenvolvimento de SMet em crianças, os autores mencionaram que há presença de risco e expressão anormal em tecido muscular e conjuntivo (tecido adiposo), contudo sem muitas conclusões, informam a necessidade de estudos de clareza funcional sobre se tal polimorfismo pode ser significativo ao desdobramento da SMet em crianças, já que este caracterizam o polimorfismo amplamente associado ao desenvolvimento de SMet em adultos (NAGRANI R, et al., 2020).

Por outro lado, a pesquisa de Gu Z, et al. (2020) identifica que pacientes com doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica, do inglês *Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease* (MAFLD) ou doença hepática gordurosa não alcoólica, do inglês *Nonalcoholic fatty liver disease* (NAFLD), relacionada à SMet que afeta o fígado, estando associada ao estilo de vida e hábitos alimentares, podendo levar a cirrose hepática, insuficiência hepática e carcinoma hepatocelular. O SNP rs8050136 se apresentou significativamente relacionado ao MAFLD, principalmente em indivíduos que possuam alelos codominantes e dominantes. É válido ressaltar que a amostra populacional de Gu Z, et al. (2020) foram chineses idosos, diferente de todos os trabalhos datados até então. A MAFLD tem dentre suas principais condições de

desenvolvimento a resistência à insulina, ponto que é destacado e merece ser estudado na Smet, o que reforça a sugestão de que o SNP rs8050136 pode ser visto como um biomarcador da Smet a ser alvo de tratamentos devido aos trabalhos apresentados até o momento (GU Z, et al., 2020).

Os trabalhos de Sedaghati-Khayat B, et al. (2020) e Boiko AS, et al. (2021) dispõem sobre a possível relação do alelo rs8050136 com obesidade, com desdobramento na Smet. Dentre seus resultados, tal SNP é estatisticamente significativo em sua ligação a condições com o distúrbio no metabolismo dos triglicérides, dos lipídeos (HDL e LDL), colesterol e circunferência do quadril, em pessoas obesas não saudáveis. Diferente dos trabalhos de Saucedo R, et al. (2017), Sedaghati-Khayat B, et al. (2020) e Boiko AS, et al. (2021), os quais relatam intensa relação deste SNP com a população geral, com sobrepeso, pessoas obesas e alto IMC, além disso, tornam o gene *FTO* o principal quando relacionado a suscetibilidade de desenvolvimento de obesidade. Contudo, enquanto o estudo de Sedaghati-Khayat B, et al. (2020) utiliza a população de obesos, o trabalho de Boiko AS, et al. (2021) já faz uso de uma população com esquizofrenia.

De acordo com Boiko AS, et al. (2021), os medicamentos antipsicóticos empregados como agentes terapêuticos no tratamento de pessoas com esquizofrenia podem estar associados ao desenvolvimento de hiperlipidemia e hipertensão, principalmente quando utilizados de forma prolongada, além de doenças de risco associadas a Smet como a DMT2. Tais fatores, quando associados podem prejudicar ainda mais a qualidade de vida do paciente. Neste caso, como o mesmo indica, além do gene *FTO* estar associado a transtornos neuropsiquiátricos, existe a sugestão de que o polimorfismo é um fator de risco a essa população. O fator neuropatológico aqui torna ainda mais presente o indício de como o gene *FTO* possui uma variedade de funções e pode estar associado as condições metabólicas descritas a partir do objetivo desta revisão, indicando um gene a ser trabalhado e estudado em pessoas que possuem ambos os transtornos (Boiko AS, et al. (2021).

Outro SNP investigado está presente no gene *TCL7L2* e possui a identificação de rs7901695, a única literatura encontrada é reportada por Liu Y, et al. (2021) na qual trabalha com a população Chinesa de Han com Psoríase Pustulosa (PP). A PP é uma doença rara inflamatória de clínica complexa e que possui dentre seus principais subtipos a psoríase pustulosa generalizada (GPP), as diversas associações de GPP à Smet apresentam grande relação com o desenvolvimento de psoríase, das quais condições como obesidade, diabetes e outros tipos de doenças (como cardiovasculares) estão relacionadas a GPP. Dessa forma, Liu Y, et al. (2021) apresentam que o possível polimorfismo rs7901695 possui alto risco de desenvolvimento de Smet em relação com GPP, sendo significativo em pessoas que possuam recessividade dos dois alelos e que também não possuem histórico de ter a psoríase vulgar (outro subtipo de psoríase), com presença de DMT2. Todavia, mais estudos que corroborem essas associações patológicas ao SNP devem ser realizados para elucidar a ligação com Smet, principalmente para o entendimento de um polimorfismo localizado em região intrônica do gene *TCL7L2* (LIU Y, et al., 2021).

Por outro lado, o estudo de Jmel H, et al. (2018), em população tunisiana, do SNP intrônico rs12255372, também presente no gene *TCL7L2*, propõe que a falta de disponibilidade ou da disfunção proteica da expressão do gene *TCL7L2* afeta a resposta da insulina (secreção do hormônio) ao consumo de glicose e, dessa forma, causando diminuição da produção de insulina e o favorecimento do desenvolvimento de DMT2, assim como também há sugestão de que pacientes com o SNP possuíram boa resposta ao efeito de sulfonilurías, medicamento utilizado para liberação de insulina pelas células beta do pâncreas e que já teve relação de redução do efeito deste fármaco em outras etnias. Além disso, foi associada também a sensibilidade de anticoagulantes, fator importante dentro da Smet já que são utilizados para tratar distúrbios tromboembólicos arteriais e venosos nesta população, o que dessa forma pode causar acidentes hemorrágicos graves nestas pessoas como o acidente vascular encefálico (AVE).

As investigações de Katsoulis K, et al. (2018) e Hameed T, et al. (2021) confirmam a hipótese levantada no estudo anterior de pacientes, com Smet e o SNP rs12255372, possuírem diminuição na resposta de insulina após o consumo de glicose, além de alterações gerais no metabolismo glicolítico, concordando que o SNP é uma variante de grande importância no desenvolvimento de DMT2, principalmente para aqueles que possuem a frequência alélica TT. Além disso, a população paquistanesa de Khyber com o SNP possui alto

risco de DMT2 (KATSOUKIS K, et al., 2018; HAMEED T, et al., 2021). As análises de Katsoulis K, et al. (2018), demonstraram que forma alélica T do polimorfismo rs12255372 é mais frequente em populações com SMet e também que possuem metabolismo da glicose prejudicado (IGM), além da sugestão de ser um possível biomarcador que pode aumentar em, pelo menos, quatro vezes o risco de desenvolvimento de doenças envolvidos no metabolismo da glicose.

Por fim, o polimorfismo rs4994 do gene *ADRB3* se apresenta também como um grande fator de associação com SMet. O trabalho de Zafar U, et al. (2019) investigou a associação deste SNP com SMet em uma população paquistanesa e Velazquez-Roman J, et al. (2021) estudou uma população adulta do nordeste do México. Zafar U, et al. (2019) demonstraram associação do rs4994 com o risco de desenvolvimento de SMet, principalmente em pessoas com alelos CC recessivos, estando relacionado principalmente a disfunção metabólica com o aumento do IMC, triglicerídeos séricos, pressão alta, circunferência da cintura, resistência à insulina e diminuição do HDL sérico.

Ainda, Velazquez-Roman J, et al. (2021), não encontraram nenhum tipo de relação do alelo G com o risco de desenvolvimento de SMet, e citam que o acúmulo de diversos tipos de SNPs relacionados aos genes *FTO* e *ADRB3* podem estar associados ao processo de obesidade, contudo os SNPs (rs4994) individuais não apresentam nenhum tipo de associação comprovada na população mexicana (ZAFAR U, et al., 2019; VELAZQUEZ-ROMAN J, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Está revisão indica o estudo em populações mais heterogêneas como a população brasileira, a qual possui uma ancestralidade diversa e complexa, desmitificando estudos no qual estão presentes predominantes populações de ascendência europeia. A presença de SNP rs8050136 no gene *FTO*, pode indicar possível associação a doenças que caracterizam a SMet como a obesidade, sobrepeso e distúrbio no metabolismo hepático dos lipídeos, contudo em outras doenças relacionadas a SMet, como a DMT2 e GDM, o SNP não está intimamente relacionado, o que faz, ainda, o estudo dessas associações totalmente necessário, mas indicação é que SNP pode ser um intrínseco SNP relacionado a SMet e podendo ser caracterizado como um biomarcador. No que diz respeito aos dois SNPs (rs7901695 e rs12255372) do gene *TCF7L2*, o SNP rs7901695 apresentou associação com o desenvolvimento de DMT2 e SMet, já o SNP rs12255372 se apresentou como um possível biomarcador a ser estudado para aplicação em medicamentos utilizados para o tratamento de SMet. De modo geral, o alelo CC do SNP rs4994 do gene *ADRB3* apresentou forte associação ao risco de desenvolvimento de SMet, enquanto o alelo GG não expressou associação. Dessa forma, indicamos que os polimorfismos rs8050136, rs7901695 e rs1225537, são viáveis biomarcadores a serem utilizados e confirmados. Também reportamos que muitas literaturas hoje indicam ou estudam *FTO*, sendo um dos genes que há mais estudos e que possuiu mais conteúdo para esta revisão, indicamos também a verificação e indicação dos outros dois genes de forma relacionada a SMet. Todavia, para todos os SNPs avaliados, mais pesquisas precisam ser realizadas para elucidar o papel de cada um no desenvolvimento e evolução da Síndrome Metabólica.

REFERÊNCIAS

1. BOIKO AS, et al. Search for Possible Associations of *FTO* Gene Polymorphic Variants with Metabolic Syndrome, Obesity and Body Mass Index in Schizophrenia Patients. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 2021; 14: 1123-1131.
2. BOVOLINI A, et al. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *International Journal of Sports Medicine*, 2021; 42(03): 199-214.
3. CASTRO-BARQUERO S, et al. Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review. *Nutrients*, 2020; 12(10): 2983-3003.
4. DEL BOSQUE-PLATA L, et al. The role of *TCF7L2* in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2021; 70(6): 1220-1228.
5. GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England journal of medicine*, 2017; 377(1): 13-27.

6. GU Z, et al. *FTO* polymorphisms are associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) susceptibility in the older Chinese Han population. *Clinical Interventions in Aging*, 2020; 15: 1333-1341.
7. HAMEED T, et al. Associations of transcription factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) gene polymorphism in patients of type 2 diabetes mellitus from Khyber Pakhtunkhwa population of Pakistan. *African Health Sciences*, 2021; 21(1): 15-22.
8. HUANG C, et al. Studies on the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene and its impact on obesity-associated diseases. *Genes & Diseases*, 2022.
9. JIA G, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated *FTO*. *Nature chemical biology*, 2011; 7(12): 885-887.
10. JMEL H, et al. Pharmacogenetic landscape of Metabolic Syndrome components drug response in Tunisia and comparison with worldwide populations. *PLoS One*, 2018; 13(4): e0194842.
11. KATSOUKLIS K, et al. *TCF7L2* gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones*, 2018; 17(3): 359-365.
12. LIMA ACD DE, et al. Alterações sensoriais em respiradores orais: revisão sistemática baseada no método prisma. *Revista Paulista de Pediatria*, 2019; 37(1): 97-103.
13. LIN JR, et al. Brown adipocyte *ADRB3* mediates cardioprotection via suppressing exosomal iNOS. *Circulation Research*, 2022; 131(2): 133-147.
14. LIU Y, et al. Metabolic syndrome-related SNPs in HLA and *TNF7L2* may be risk factors for generalized pustular psoriasis in Chinese Han population. *Skin Health and Disease*, 2021; 1(2): e18.
15. MORAES TI. Relação entre polimorfismos dos genes *LEP*, *FTO*, *APOA5*, *ADRB3*, *TCF7L2*, *ENPP1*, *CYP11B2* e *PPARG* e a síndrome metabólica. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.
16. NAGRANI R, et al. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS/I. Family study and meta-analysis. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2020; 89p.
17. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). The top 10 causes of death. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acessado em: 19 de setembro de 2022.
18. PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372: e71.
19. RAFAQAT S, et al. Biomarkers of Metabolic Syndrome: Role in Pathogenesis and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*, 2021; 14(2): e20200495.
20. SAKLAYEN MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Current hypertension reports*, 2018; 20(2): 1-8.
21. SAMSON SL e GARBER AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2014; 43(1): 1-23.
22. SAUCEDO R, et al. Gene variants in the *FTO* gene are associated with adiponectin and TNF-alpha levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2017; 9(1): 1-7.
23. SEDAGHATI-KHAYAT B, et al. Lack of association between *FTO* gene variations and metabolic healthy obese (MHO) phenotype: Tehran Cardio-metabolic Genetic Study (TCGS). *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 2020; 25(1): 25-35.
24. SRIKANTHAN K, et al. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International journal of medical sciences*, 2017; 13(1): 25-38.
25. TINAJERO MG e MALIK VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2021; 50(3): 337-355.
26. VELAZQUEZ-ROMAN J, et al. Association of *FTO*, *ABCA1*, *ADRB3*, and *PPARG* variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2021; 35(11): e108025.
27. YAZDI KV, et al. *SLC30A8*, *CDKAL1*, *TCF7L2*, *KCNQ1* and *IGF2BP2* are associated with type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2020; 13: 897-906.
28. ZAFAR U, et al. Adrenergic receptor beta-3 rs4994 (T> C) and liver X receptor alpha rs12221497 (G> A) polymorphism in Pakistanis with metabolic syndrome. *Chinese Journal of Physiology*, 2019; 62(5): 196-202.
29. ZHAO X, et al. *FTO*-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. *Cell research*, 2014; 24(12): 1403-1419.