



## Investigação da relação de marcadores moleculares nos genes TCF2L7, ADBR3 e FTO com os parâmetros bioquímicos e antropométricos

Investigation of the relationship of molecular markers in the TCF2L7, ADBR3, and FTO genes with biochemical and anthropometric parameters

Investigación de la relación de marcadores moleculares en los genes TCF2L7, ADBR3 y FTO con los pares de medidores bioquímicos y antropométricos

Rebeca Fontenele Pinheiro<sup>1</sup>, Bruno Eduardo Godinho Teixeira<sup>1</sup>, Ana Paula Araújo Guimarães<sup>1</sup>, Isabela Guerreiro Diniz<sup>2</sup>, Haiala Soter Silva de Oliveira<sup>2</sup>, Aylla Núbia Lima Martins da Silva<sup>2</sup>, Rita de Cássia Silva de Oliveira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Selecionar e analisar de maneira sistemática, trabalhos nos quais a avaliação da correlação entre polimorfismos e medidas antropométricas e bioquímicas eram discutidas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, com base nas recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e utilizando da base de dados da PubMed com os SNPs, sendo possível inserir um SNP de interesse no campo de busca e ter acesso somente às publicações referentes a esse marcador genético específico, o período dos trabalhos pesquisados foi de 2017 a 2021. **Resultados:** Com base na estratégia de busca, foram identificados 96 trabalhos na plataforma PubMed, constatou-se que algumas alterações genéticas (mudança de base) podem influenciar no desenvolvimento de fenótipos associados a doenças como diabetes e obesidade, entre os trabalhos analisados, um exemplo foi os SNPs rs7901695 e rs12255372 no gene *TCF7L2* com a transcrição encontrada para a regulação de glicose, resultando em uma suscetibilidade para DM2. **Considerações finais:** Fatores epigenéticos podem agir influenciando o fenótipo juntamente com os fatores genéticos, ademais, deve-se considerar a heterogeneidade genética e diferença entre as populações na investigação da associação de polimorfismos e expressão gênica associada a doenças não transmissíveis.

**Palavras-chave:** Biomarcadores, Polimorfismo de nucleotídeo único, Epigenética, Doenças não transmissíveis, Expressão gênica.

### ABSTRACT

**Objective:** To select and systematically analyze papers in which the evaluation of the correlation between polymorphisms and anthropometric and biochemical measurements were discussed. **Methods:** This is an integrative review, based on the recommendations of the *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) and using the PubMed database with SNPs, being possible to insert a SNP of interest in the search field and have access only to publications referring to that specific genetic marker, the period of the researched papers was from 2017 to 2021. **Results:** Based on the search strategy, 96 papers

<sup>1</sup>Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.

were identified on the PubMed platform, it was found that some genetic alterations (base change) can influence the development of phenotypes associated with diseases such as diabetes and obesity, among the papers analyzed, an example was the SNPs rs7901695 and rs12255372 in the *TCF7L2* gene with the transcript found for glucose regulation, resulting in a susceptibility for DM2. **Final considerations:** Epigenetic factors may act influencing the phenotype along with genetic factors, furthermore, one should consider genetic heterogeneity and difference among populations when investigating the association of polymorphisms and gene expression associated with non-communicable diseases.

**Keywords:** Biomarkers, Single nucleotide polymorphism, Epigenetics, Noncommunicable diseases, Gene expression.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Seleccionar y analizar sistemáticamente, trabajos en los que se discutiera la evaluación de la correlación entre polimorfismos y medidas antropométricas y bioquímicas. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, siguiendo las recomendaciones del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) y utilizando la base de datos PubMed con SNPs, siendo posible insertar un SNP de interés en el campo de búsqueda y teniendo acceso sólo a las publicaciones referentes a ese marcador genético específico, buscando trabajos desde 2017 hasta 2021. **Resultados:** Con base en la estrategia de búsqueda, se identificaron 96 trabajos en la plataforma PubMed, se encontró que algunas alteraciones genéticas (cambio de base) pueden influir en el desarrollo de fenotipos asociados a enfermedades como diabetes y obesidad, entre los trabajos analizados, un ejemplo fueron los SNPs rs7901695 y rs12255372 en el gen *TCF7L2* con el transcrito encontrado para la regulación de la glucosa, resultando en una susceptibilidad para DM2. **Consideraciones finales:** Los factores epigenéticos pueden actuar influenciando el fenotipo junto con los factores genéticos, además, se debe considerar la heterogeneidad genética y la diferencia entre poblaciones cuando se investiga la asociación de polimorfismos y expresión génica asociada a enfermedades no transmisibles.

**Palabras clave:** Biomarcadores, Polimorfismo de nucleótido único, Epigenética, Enfermedades no transmisibles, Expresión génica.

---

## INTRODUÇÃO

Com a disseminação do estilo de vida ocidental no que diz respeito ao consumo de *fast-foods* com alto teor calórico, ricos em carboidratos e gorduras, e à diminuição da prática de atividades físicas. No contexto da pandemia da covid-19, por exemplo, analisou-se um aumento de casos de sobrepeso ou obesidade durante esse período na Europa, sendo a obesidade considerada uma outra pandemia. Além disso, doenças não transmissíveis tornaram-se uma preocupação global e um grave problema de saúde pública no mundo moderno, entre essas doenças, destacam-se obesidade, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e Síndrome Metabólica (SM), patologias que apresentam paralelas curvas de incidência. Ademais, essas condições patológicas estão relacionadas a diversas malignidades como doenças coronárias, neoplasias, hipertensão arterial e distúrbios associados a dislipidemias, as quais afetam a qualidade de vida e elevam os custos de saúde (SAKLAYEN MG, 2018; BOUTARI C e MANTZOROS CS, 2022).

As análises das tendências de obesidade mostraram um crescente aumento da prevalência dessa patologia em todas as faixas etárias, independentemente de classe socioeconômica e etnia. Nesse contexto, a obesidade é mais prevalente em mulheres e na faixa etária de 45 a 69 anos, com maior destaque para as populações norte-americana (22,5%) e europeia (20%), sendo os EUA e a Rússia os países com os maiores índices de população acometida pela obesidade (BOUTARI C e MANTZOROS CS, 2022). Por sua vez, a SM apresenta prevalência global de 20% a 25% entre adultos e tem maior predominância entre o sexo feminino em vários países, no Brasil, por exemplo, observou-se uma prevalência de 38% de SM no sexo feminino e de 26% no sexo masculino, ainda nesse país, diferenciando por habitats, analisou-se uma prevalência de 34% na região urbana, 15% na rural, 28% na quilolmba e 37% na indígena, enquanto a DM2 corresponde a 90%

dos casos de diabetes, os quais atingem 8,8% da população global (cerca de 463 milhões de indivíduos), com os homens apresentando taxas de prevalência ligeiramente mais altas que as mulheres (VALADARES LDS, et al., 2022; PRADEEPA R e MOHAN V, 2021).

A obesidade é caracterizada por um distúrbio multifatorial e complexo que envolve um desequilíbrio de natureza crônica na homeostase devido um balanço energético positivo, acarretando hiperplasia e/ou hipertrofia do tecido adiposo (SALINAS-SANTANDER MA, et al., 2015; RANA S e BHATTI AA, 2021). A SM, síndrome X ou resistência à insulina, é outra condição patológica associada ao ganho de massa corporal, sendo caracterizada pela obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e hiperlipidemia, tornando-se detentora da classificação de maior perigo à saúde do mundo moderno, costumando ter uma maior prevalência em populações urbanas de certos países em desenvolvimento (SAKLAYEN MG, 2018). Ademais, relacionada à obesidade e resistência à insulina, destaca-se a DM2, uma doença multifatorial com o envolvimento de herança hereditária e diversas ambientais externas, além de ser uma patologia marcada pela hiperglicemia que, quando sustentada, pode causar lesão em vários órgãos e complicações em diversos sistemas (SINGH S, et al., 2022).

O monitoramento do aumento do acúmulo de gordura corporal e classificação de peso pode ser realizado por meio da correlação com medidas antropométricas como Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência de Cintura (CC) e Relação Cintura-quadril (RCQ) (RANASINGHE P, et al., 2020). A avaliação de parâmetros bioquímicos também é correlacionada com a obesidade e distúrbios associados, sendo comumente utilizados a glicose, colesterol total, triglicérides, lipoproteína de baixa densidade, do inglês *Low Density Lipoprotein cholesterol* (LDL-c), lipoproteína de alta densidade, do inglês *High Density Lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e Hemoglobina glicada - HbA1c (DUICU C, et al., 2016). O excesso de gordura corporal e a hiperglicemia, além de possuírem correlação com fatores ambientais, tais como estilo de vida e hábitos alimentares, também influenciados pelo componente genético. Desse modo, variantes genéticas relacionadas a polimorfismos em genes podem conferir predisposição ou proteção, influenciando na variação de medidas antropométricas e bioquímicas, evidenciando efeitos combinados dessas múltiplas variações genéticas em fenótipos antropométricos que possuem relação com a obesidade (RANA S e BHATTI AA, 2021).

Nesse contexto, Wang K, et al. (2011) e Duicu C, et al. (2016) encontraram associação entre polimorfismos e parâmetros de adiposidade em diversas populações, com destaque para variantes do gene *FTO*, embora ainda seja necessário mais esclarecimento sobre sua função (WANG K, et al., 2011; DUICU C, et al., 2016). O autor Zhao F, et al. (2016) também evidenciou em seu trabalho, a associação entre o polimorfismo rs4994 (Trp64Arg) do gene *ADRB3* e o excesso de peso (aumento do IMC) (ZHAO F, et al., 2016). De forma semelhante, alguns polimorfismos do gene *TCF2L7* podem ser correlacionados com o aumento de IMC e outros parâmetros bioquímicos, aumentando o risco de diabetes (O'BEIRNE SL, et al., 2016).

Assim, a presente revisão de literatura buscou selecionar e analisar de maneira sistemática publicações que avaliassem a correlação entre alguns polimorfismos e medidas antropométricas e bioquímicas. Desse modo, os marcadores genéticos considerados nesta revisão, conhecidos como polimorfismos de nucleotídeo único, do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs), foram: rs4901695 e rs12255372 do gene *TCF2L7* (*transcription factor 7-like 2*), rs4994 do gene *ADRB3* (*adrenoceptor beta 3*) e rs8050136 do gene *FTO* (*fat mass and obesity associated*).

## MÉTODOS

### Tipo de estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa, com base nas recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (GALVÃO TF, et al., 2015).

### Definição da pergunta norteadora da pesquisa

Para a padronização da seleção de trabalhos, o levantamento bibliográfico foi realizado com base nos seguintes questionamentos: “Parâmetros antropométricos e bioquímicos possuem associação com componentes genéticos?” e “Os polimorfismos rs8050136, rs4994, rs7901695, rs4901695 e rs12255372

influenciam na expressão fenotípica por meio da variação de medidas antropométricas e bioquímicas?”. Essa etapa do estudo foi executada seguindo as orientações da estratégia *Population, Intervention, Comparison and Outcome* (PICO), metodologia bastante utilizada na Prática Baseada em Evidências (PBE), a qual é recomendada para o desenvolvimento adequado de revisões sistemáticas (GALVÃO TF, et., 2015).

### Pesquisa de estudos

A procura de trabalhos foi realizada utilizando-se a plataforma de busca PubMed, disponibilizada pelo *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), na qual é possível inserir um SNP de interesse no campo de busca e ter acesso somente às publicações referentes a esse marcador genético específico. Desse modo, foi realizada a busca de publicações disponíveis para os SNPs rs8050136, rs4994, rs4901695 e rs12255372, pesquisando um SNP por vez e realizando a leitura prévia dos títulos e resumos dos artigos identificados.

### Critérios de elegibilidade e extração de dados

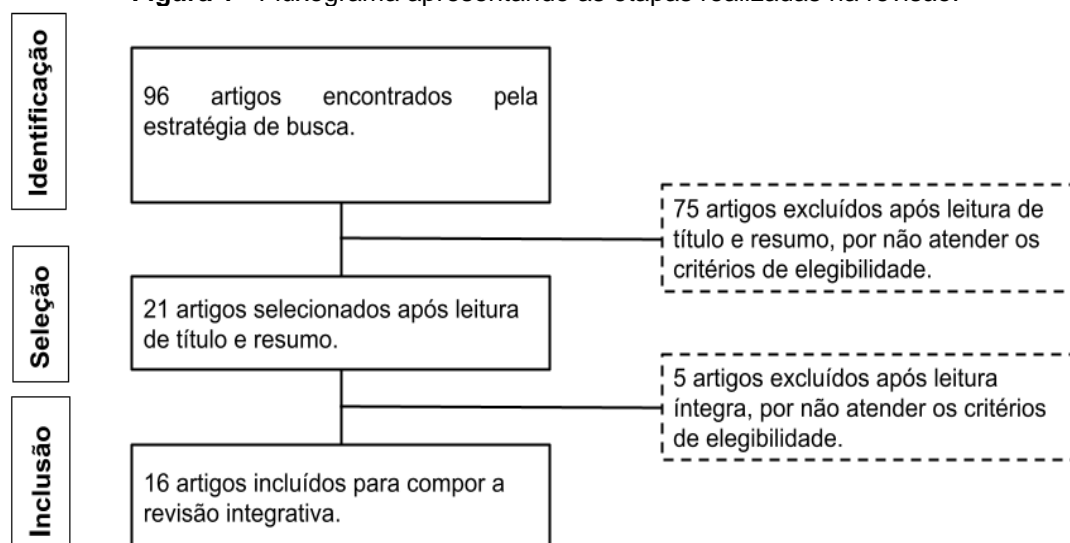
Para a inclusão dos trabalhos, adotaram-se os seguintes critérios: artigos completos originais, estudos coorte, caso-controle e transversal analítico publicados em inglês no período de 2017 a 2021. Além disso, foram excluídos os estudos que não contemplavam o rigor temático e o período proposto, estudos não realizados em células humanas, outras revisões de literatura, revisões sistemáticas, cartas ao editor, artigos de opinião, *preprints* e editoriais. Assim, após a leitura prévia dos títulos e resumos, os trabalhos selecionados de acordo com os critérios de inclusão foram lidos na íntegra.

Para a escolha adequada da bibliografia pertinente e filtragem dos dados, utilizou-se o método PRISMA. Além disso, para a triagem dos dados e análise das informações disponíveis nos estudos, fez-se uso dos *softwares* Microsoft Word e Microsoft Excel 2019.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base na estratégia de busca, foram identificados 96 trabalhos na plataforma PubMed, dos quais 16 foram selecionados após a leitura de título e resumo, e 80 artigos foram descartados por não atenderem aos critérios de inclusão: trabalhos que contemplem o rigor temático e período proposto (2017-2021), artigos originais e completos, e disponíveis em inglês (**Figura 1**). Com o objetivo de resumir as principais achados dos trabalhos selecionados, elaborou-se o **Quadro 1** no qual são apresentados os seguintes dados: autor, número de participantes do estudo, objetivo e resultados. O quadro contém resultados de 16 artigos que expõem sobre marcadores moleculares relacionados com os parâmetros bioquímicos e antropométricos.

**Figura 1** - Fluxograma apresentando as etapas realizadas na revisão.



Fonte: Pinheiro RF, et al., 2023.

**Quadro 1 - Resumo dos artigos selecionados na revisão.**

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Zafar U, et al. (2019)	400 indivíduos.	Demonstrar a associação entre o gene <i>ADRB3</i> (rs4994) - T>C - e risco de Síndrome metabólica.	O genótipo CC está associado ao risco aumentado de síndrome metabólica, uma vez que, entre os pacientes, indivíduos com este genótipo apresentaram pressão arterial diastólica, circunferência da cintura, IMC e triglicerídeos séricos significativamente maiores, além de HDL-c sérico significativamente menor, em comparação com indivíduos com genótipo TT.
Gu Z, et al. (2020)	1466 indivíduos.	Avaliar a influência de polimorfismos intrônicos do gene <i>FTO</i> no quadro de disfunção metabólica.	IMC, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica e diastólica, jejum, glicose plasmática, triglicerídeos, alanina transaminase, glutamyl transpeptidase e a prevalência de diabetes foram maiores nos indivíduos com a doença hepática associada à disfunção metabólica (MAFLD) do que em comparação com o grupo controle ( $P < 0,05$ ).
Khan SM, et al. (2020)	1576 indivíduos.	Analisar as associações potências com rs4506565 e rs12255372 com desenvolvimento de DM2.	O SNP rs12255372 foi fortemente associado a DM2, mas sem associação significativa para o SNP rs4506565. O SNP 4506565 teve associação apenas com IMC.
Adamska-patruno E, et al. (2019)	21 indivíduos.	Avaliar as mudanças metabólicas pós-prandiais em homens saudáveis com um grande risco genético para diabetes.	Homens não diabéticos portadores do genótipo de risco apresentaram modificações leves, mas detectáveis, no metabolismo lipídico intermediário.
Redondo MJ, et al. (2018)	810 indivíduos.	Investigar a relação de polimorfismos do <i>TCF7L2</i> com características imunológicas e metabólicas em indivíduos diagnosticados com diabetes tipo 1.	A variante rs4506565 e rs7901695 foram associadas à expressão de um único autoanticorpo, influenciando em um fenótipo mais brando que pode ser influenciado por mecanismos patogênicos semelhantes a DM2.
Sakamoto Y, et al. (2019)	591 indivíduos.	Investigar se o polimorfismo rs4994 do gene <i>ADRB3</i> está associado a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA).	Os indivíduos obesos ou em sobrepeso com genótipo CC tiveram um risco aumentado para DHGNA
Daghestani M, et al. (2018)	329 indivíduos.	Investigar a relação entre polimorfismo em <i>ADRB1</i> (rs1801253) e <i>ADRB3</i> (rs4994), obesidade e distúrbios relacionados na população saudita.	Indivíduos portadores do alelo de risco Arg64 apresentaram maior circunferência de cintura e quadril e parâmetros bioquímicos elevados.
Zaharan NL, et al. (2018)	1.151 indivíduos.	Examinar possíveis associações entre os polimorfismos de nucleotídeo único não sinônimos (nsSNPs) selecionados, parâmetros de adiposidade e atividade física em adolescentes da Malásia.	Os genótipos CC (rs4994) e AA (rs3827103) foram associados significativamente à porcentagem de gordura corporal. O rs 4994 demonstrou a associação com a prática de atividade física.
Sedaghatkhayat B, et al. (2018)	954 indivíduos.	Examina a interação entre fenótipos de obesidade e polimorfismo do gene <i>FTO</i> e seus efeitos nas alterações do perfil lipídico.	O nível de colesterol HDL teve associação significativa com os marcadores rs3764261, rs1800775 e rs1864163. Nos subgrupos com pessoas obesas e com alterações metabólicas, a associação desses SNPs com fenótipos de obesidade foi observada apenas para 4 SNPs (rs1421085, rs1121980, rs1558902 e rs8050136).
Chen B, et al. (2018)	6.102 indivíduos	Análise de associação genética com o intuito de descobrir a influência do gene <i>FTO</i> e do gene <i>RPGR11L</i> no IMC.	Entre os dozes SNPs estudados, rs1421085, rs1558902, rs17817449, rs8050136, rs9939609, rs7292296, rs56137030, rs9930506 e rs12149832 no gene <i>FTO</i> foram extremamente associados ao IMC. No entanto, rs9934800 no gene <i>RPGR11L</i> evidenciou uma significância com o IMC, sendo eliminada após a correção de bonferroni.

Autor	Amostra	Objetivo	Resultados
Bego T, et al. (2019)	638 indivíduos	Analisar a associação da variante genética <i>FTO</i> rs8050136 com parâmetros clínicos e bioquímicos de DM2 em uma população da região dos Balcãs ocidentais.	As frequências genóticas do polimorfismo quando comparados em pacientes com DM2, pacientes pré-diabéticos e população saudável, não evidenciaram uma associação significativa de <i>FTO</i> rs8050136. Porém, o alelo de risco A foi significativamente relacionado a níveis mais altos de HbA1c, insulina, índice HOMA-IR, pressão arterial diastólica e marcadores inflamatórios, também mostrando tendência com valores aumentados de marcadores de obesidade, como o IMC e a circunferência da cintura e do quadril.
Tarnowski M, et al. (2019)	411 indivíduos	Examinar a associação de <i>FTO</i> rs8050136, <i>IGF2BP2</i> rs4402960 e rs11705701, polimorfismos genéticos com risco de DMG, assim como em parâmetros clínicos de mulheres com DMG e seus recém-nascidos.	Os resultados sugerem que os genes <i>FTO</i> rs8050136 e <i>IGF2BP2</i> rs4402960 e rs11705701 polimorfismos não estão relacionados ao risco de DMG nos indivíduos participantes, ao mesmo tempo que <i>IGF2BP2</i> rs4402960 e o status do genótipo rs11705701 podem afetar a duração da gestação e os escores de apgar dos recém-nascidos.
Hosseini-esfahani F, et al. (2019)	4608 indivíduos.	Investigar a associação entre polimorfismo do gene <i>FTO</i> , padrões alimentares e parâmetros antropométricos.	As pessoas com alelos de risco para o rs8050136 apresentavam padrão alimentar mais calórico/ lipídico e aumento do IMC.
Koochakpour G, et al. (2019)	4292 indivíduos.	Investigar a associação entre polimorfismo do gene <i>FTO</i> , consumo de açúcares e ácidos graxos trans e parâmetros de obesidade.	Os polimorfismos do SNP rs8050136 conferem susceptibilidade genética para o aumento do IMC e circunferência de cintura, predisposição que pode ser aumentada pela ingestão não saudável de gorduras e açúcares.
Reddy A, et al. (2019)	80 indivíduos adultos.	Avaliar a associação e frequência de SNPs do íntron 1 do gene <i>FTO</i> em adultos indianos obesos e com sobrepeso.	A frequência genotípica do rs8050136 foi de 32,2% para C>A, rs55872725 foi de 45,7% para C>T, em rs1420185 foi de 27,1% para T>C e em rs1121980 30,5% para G>A. A presença desses SNPs indica maior probabilidade de desenvolver características relacionadas à obesidade.
López-rodriguez G, et al. (2020)	718 indivíduos na faixa etária de 4 a 13 anos.	Avaliar a associação de SNPs do gene <i>FTO</i> com dados antropométricos e bioquímicos.	Os genótipos do gene <i>FTO</i> (rs8050136, rs9939609) foram associados à obesidade em meninos. Os indivíduos do genótipo AA (rs8050136) apresentaram triglicerídeos mais elevados em relação aos genótipos ancestrais.

Fonte: Pinheiro RF, et al., 2023.

### ***TCF7L7* – SNPs: rs7901695 e rs12255372**

O gene *TCF7L2* tem relação com a codificação da transcrição de células T com fator de transcrição 4, esse é ligado a uma via a qual é base para a embriogênese da ilhota do pâncreas e regulação de glicose no sangue (ADAMSKA-PATRUNO E, et al., 2019). Demonstrou-se que, segundo Adamska-Patruno E, et al. (2019), o SNP rs7901695 em um fator de transcrição (gene *TCF7L2*) confere uma das predisposições mais preponderante geneticamente para a DM2. Não obstante, de acordo com o mesmo autor, foi demonstrado que ocorre uma interação na variação desse gene com os parâmetros metabólicos, surgindo um impacto na função das células beta do pâncreas. No entanto, os efeitos dessa variação no genótipo podem ser atenuados mediante modificação na dieta. Assim, mudanças no estilo de vida também possuem impacto na expressão gênica (ADAMSKA-PATRUNO E, et al., 2019).

Além disso, há evidências de que a diabetes tipo 1 também está relacionada ao gene *TCF7L2*. Segundo Redondo MJ, et al. (2018), em estudo realizado com duas coortes independentes, foi evidenciado que a variante rs7901695 (gene *TCF7L2*) provoca um fenótipo mais brando da diabetes tipo 1 por alterar somente um autoanticorpo. A expressão de características nesse fenótipo pode ser impulsionada por mecanismos patogênicos semelhantes a DM2, sendo a ocorrência mais comum em subconjuntos específicos da diabetes tipo 1 autoimune. Essas observações servem como base para evidenciar a função dessa variante genética

na patogênese do diabetes autoimune (REDONDO MJ, et al., 2018). O fator de transcrição do gene *TCF7L2* está expresso por muitas regiões do organismo, como: pâncreas, intestino, fígado e tecido adiposo. O produto proteico deste gene tem mostrado um papel de extrema relevância na homeostase da glicose e na função secretora das células beta no pâncreas. Dessa forma, o *TCF7L2* tem repercussões no pâncreas por meio da sua atuação na gliconeogênese hepática e na secreção de glucagon (KHAN SM, et al., 2020).

#### **ADRB3 – SNP: rs4994**

O gene *ADRB3* é responsável por codificar o receptor beta-3-adrenérgico, o qual é bastante expresso em tecidos adiposos viscerais e atua na homeostase energética por meio do aumento da termogênese nos adipócitos marrons e da lipólise nos tecidos adiposos brancos. Além disso, desempenha papel importante nas variações de gasto energético e distribuição da gordura corporal (SAKAMOTO Y, et al., 2019). A variante rs4994, caracterizada por uma mutação de ponto T>C, pode resultar na substituição de um aminoácido triptofano (posição 64) por uma arginina, fato que altera a afinidade da proteína receptora por seus ligantes e, desse modo, resulta em uma possível associação com aumento de IMC e ganho de peso corporal (ZAFAR U, et al., 2019).

Um estudo realizado no Paquistão, com objetivo de avaliar a associação entre o gene *ADRB3* (rs4994) e o risco de Síndrome Metabólica, mostrou que indivíduos do genótipo recessivo CC apresentaram circunferência da cintura, IMC e triglicerídeos séricos significativamente maiores e o HDL-c sérico significativamente menor em comparação com indivíduos que possuem genótipo TT no grupo com síndrome metabólica. Além disso, no grupo controle, circunferência da cintura, triglicerídeos séricos e colesterol também foram significativamente maiores nos genótipos CC em comparação com o TT. Dessa forma, o SNP rs4994 de *ADRB3* está possivelmente relacionado com o aumento da suscetibilidade de características relacionadas à obesidade (ZAFAR U, et al., 2019).

Em outro estudo, realizado no Japão, encontrou-se associação entre a variante rs4994 e o desenvolvimento de doença hepática gordurosa não alcoólica em indivíduos obesos ou com sobrepeso. Dessa forma, indivíduos com o genótipo CC tendem a apresentar valores mais elevados de IMC e HOMA-IR (avaliação de resistência à insulina), associações que não foram observadas em indivíduos com peso normal. Ademais, o aumento do IMC se mostrou associado ao risco aumentado para a doença hepática não alcoólica especialmente em indivíduos de genótipo CC em comparação aos genótipos CT ou TT (SAKAMOTO Y, et al., 2019).

Estudo realizado por Daghestani M, et al. (2018) demonstrou forte associação do polimorfismo *ADRB3* rs4994 com obesidade e distúrbios relacionados. Nesse sentido, após genotipagem e análise estatística, observou-se que a frequência alélica de Arg64 foi significativamente maior em indivíduos obesos ou com sobrepeso em comparação com pessoas de peso normal.

Ademais, os indivíduos homocigotos CC apresentaram IMC elevado e maior circunferência da cintura e quadril, colesterol, triglicerídeos, LDL-c, leptina plasmática, insulina e glicose em comparação com pessoas com genótipos TT e TC, todos estatisticamente significativos. No entanto, diferente dos outros estudos, a dosagem de HDL-c não apresentou diferenças significativas entre os genótipos (DAGHESTANI M, et al., 2018).

Um estudo de coorte sobre obesidade infantil realizado na Malásia por Zaharan NL, et al. (2018) comprovou a interação de parâmetros de adiposidade (relação cintura-quadril, IMC, gordura corporal) com SNPs em adolescentes. O SNP rs4994 foi mais associado ao percentual de gordura corporal e não apresentou associação significativa com relação ao IMC ou relação cintura-quadril nessa população de estudo. A presença do genótipo CC esteve mais associada ao percentual de gordura corporal do que o genótipo TT e apresentou um efeito protetor (redução de % de gordura) significativo, embora reduzido. Desse modo, o trabalho discute que a divergência de resultados em comparação a outros estudos deve-se à heterogeneidade genética e à diferença de populações, nas quais a influência do ambiente interfere na expressão fenotípica das variantes do gene.

**FTO – SNP: rs8050136**

O gene *FTO* é localizado no cromossomo 16 e atua em várias vias metabólicas humanas, relacionando-se à síntese de demetilase de ácido nucleico dependente de 2-oxoglutarato, enzima presente em vários tecidos e principalmente no hipotálamo, o qual atua como centro de controle do balanço energético (SEDAGHATI-KHAYAT B, et al., 2018).

Alterações no gene *FTO* podem conduzir à redução da massa gorda e de adipócitos, e a super expressão desse gene pode levar à inibição da adipogênese. Desse modo, o *FTO* é um dos principais genes estudados devido ao seu papel na obesidade, influenciando no fenótipo e promovendo alterações metabólicas (CHEN B, et al., 2018; REDDY A, et al., 2019).

Um estudo realizado no oriente médio por Sedaghati-Khayat B, et al. (2018) buscaram analisar a associação de variantes do gene *FTO* com fenótipos relacionados à obesidade e ao perfil lipídico em indivíduos com síndrome metabólica. Esse estudo demonstrou forte correlação entre o *FTO* e o perfil lipídico (HDL-c, LDL-c e triglicerídeos). Além disso, o trabalho mostrou que há uma presença significativa de alelos de risco do gene *FTO*, incluindo o rs8050136, em indivíduos do grupo com síndrome metabólica e que esses indivíduos apresentaram valores de circunferência de cintura e quadril aumentados. Concluiu-se que tais variantes do gene *FTO* são fatores de risco para o desenvolvimento de Síndrome Metabólica.

Gu Z, et al. (2020) encontraram resultados semelhantes quando buscou avaliar a influência de polimorfismos intrônicos do gene *FTO* no quadro de disfunção metabólica. A frequência do alelo A foi significativamente aumentada no grupo com disfunção metabólica. Além disso, a análise estatística mostrou que os portadores do alelo A apresentaram risco significativamente aumentado de disfunção metabólica em relação aos homozigotos CC.

O estudo realizado por Bego T, et al. (2019) buscou avaliar a correlação entre o polimorfismo rs8050136 e a DM2 na região dos balcãs ocidentais. De acordo com os resultados, não houve associação significativa do alelo A com risco aumentado de DM2. No entanto, portadores do genótipo AA (alelos de risco) apresentavam níveis mais elevados de HbA1c se comparados com indivíduos CC, e valores mais baixos de HDL-c se comparados com genótipo CA. Além disso, nesse estudo foi possível observar uma tendência em que pessoas com genótipo AA apresentaram circunferência da cintura mais elevada que pessoas com genótipo CC. Portadores do genótipo AA ou CA tinham níveis de insulina significativamente mais elevados que portadores CC, além de portadores do alelo A terem apresentado níveis significativamente mais elevados de HOMA-IR do que os portadores do alelo C. Ademais, houve uma tendência de associação do genótipo AA e CA com valores maiores de IMC em comparação com CC.

Outros estudos não encontraram associação significativa entre o polimorfismo rs8050136 e parâmetros antropométricos e bioquímicos. Nesse sentido, Tarnowski M, et al. (2019) observaram que os genótipos do SNP rs8050136 (comparados entre si) não apresentaram associação significativa com o IMC e HbA1c (%) antes e durante a gravidez em mulheres com diabetes mellitus gestacional na Polônia. Já o trabalho de López-Rodríguez G, et al. (2020), embora tenha observado associação positiva entre o SNP rs8050136 e o IMC em crianças mexicanas, não encontrou interação deste polimorfismo com níveis de triglicerídeos e outros parâmetros metabólicos como HDL-c, colesterol total, insulina, HOMA-IR e glicose.

Alguns trabalhos mostraram que fatores epigenéticos como a influência do ambiente, hábitos alimentares, prática de exercício físico e sono regulado atuam em conjunto com fatores genéticos influenciando o fenótipo e auxiliando o organismo no gerenciamento de condições genéticas ou adquiridas (HOSSEINI-ESFAHANI F, et al., 2019; KOCHAKPOUR G, et al., 2019; REDDY A, et al., 2019). Nesse contexto, indivíduos portadores do alelo de risco (A) do rs8050136 e com hábitos alimentares ocidentais (maior consumo de *fast-foods*, doces e açúcar, salgadinhos, alimentos com alto teor de gordura) apresentaram aumento de até duas vezes no IMC e aumento do escore de risco genético (HOSSEINI-ESFAHANI F, et al., 2019). Resultados semelhantes foram encontrados por Kochakpour G, et al. (2019), onde observou-se associação entre o polimorfismo rs8050136 e o consumo de ácidos graxos trans com aumento de IMC e circunferência da cintura, principalmente para aqueles com maior escore de risco genético - considerando a presença do alelo de risco.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente trabalho foi possível investigar associações de marcadores moleculares (SNPs rs7901695, rs12255372, SNP rs4994 e rs8050136) com os parâmetros bioquímicos e antropométricos, demonstrando que essas alterações genéticas podem conferir susceptibilidade para o desenvolvimento de características fenotípicas associadas a Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólica, dislipidemias e obesidade. No entanto, fatores epigenéticos tais como estilo de vida e alimentação também podem agir influenciando o fenótipo juntamente com os fatores genéticos. Além disso, deve-se considerar a heterogeneidade genética e diferença entre as populações na investigação da associação de polimorfismos e expressão gênica associada a doenças não transmissíveis. Com isso, observa-se a necessidade de mais estudos sobre esses genes com seus SNPs e suas relações com o metabolismo, a fim de que no futuro intervenções farmacogenéticas e farmacogenômicas eficazes possam ser realizadas em pacientes. Assim, essa revisão apresenta um compilado de informações relevantes e evidências científicas no contexto da pesquisa genética associada à saúde pública, que podem ser utilizadas por profissionais da área da saúde e ciências biológicas no direcionamento de novas pesquisas sobre a temática.

## REFERÊNCIAS

1. ADAMSKA EP, et al. Metabolomics Reveal Altered Postprandial Lipid Metabolism After a High-Carbohydrate Meal in Men at High Genetic Risk of Diabetes. *The Journal of Nutrition: National Library of Medicine*. 2019; 149: 915 - 922.
2. BEGO T, et al. Association of FTO gene variant (rs8050136) with type 2 diabetes and markers of obesity, glycaemic control and inflammation. *Journal of medical biochemistry*. 2019; 38(2): 153–163.
3. BOUTARI C e MANTZOROS CS. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on. *Metabolism*. 2022; 133: 155217.
4. CHEN B, et al. Association of fat mass and obesity-associated and retinitis pigmentosa guanosine triphosphatase (GTPase) regulator-interacting protein-1 like polymorphisms with body mass index in Chinese women. *Endocrine journal*. 2018; 65(7): 783–791.
5. DAGHESTANI M, et al. ADRB3 polymorphism rs4994 (Trp64Arg) associates significantly with bodyweight elevation and dyslipidaemias in Saudis but not rs1801253 (Arg389Gly) polymorphism in ARDB1. *Lipids in health and disease*. 2018; 17(1).
6. DUICU C, et al. FTO rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95.
7. GALVÃO TF, et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015; 24.
8. O´BEIRNE SL, et al. Type 2 Diabetes Risk Allele Loci in the Qatari Population. *PLoS One*. 2016; 11.
9. 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.
10. KHAN SM, et al. Association between type 2 diabetes mellitus & TCF7L2 gene variants in the Emirati population: Genetics of diabetes in the United Arab Emirates. *National Library of Medicine: American Journal of Human Biology*. 2020; 33.
11. HOSSEINI FE, et al. Dietary patterns modify the association between fat mass and obesity-associated genetic variants and changes in obesity phenotypes. *The British journal of nutrition*. 2019; 121(11): 1247–1254.
12. KOOCHAKPOUR G, et al. Evaluating the interaction of common FTO genetic variants, added sugar, and trans-fatty acid intakes in altering obesity phenotypes. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. 2019; 29(5): 474–480.
13. LÓPEZ GR, et al. Common polymorphisms in MC4R and FTO genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*. 2020; 754: 144840.

14. PRADEEPA R e MOHAN V. Epidemiology of type 2 diabetes in India. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021; 69.
15. RANASINGHE P, et al. The range of non-traditional anthropometric parameters to define obesity and obesity-related disease in children: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*. 2020; 373–384.
16. RANA S e BHATTI AA. Predicting anthropometric and metabolic traits with a genetic risk score for obesity in a sample of Pakistanis. *Sci Rep*. 2021; 11.
17. REDDY A, et al. Intron-specific single nucleotide polymorphisms of Fat mass and obesity- associated gene in obese and overweight individuals of the Indian adult population- A pilot study. *Current diabetes reviews*. 2019; 16(1): 84–94.
18. REDONDO MJ, et al. TCF7L2 Genetic Variants Contribute to Phenotypic Heterogeneity of Type 1 Diabetes. *National Library of Medicine*. 2018; 41: 311-317.
19. SAKAMOTO Y, et al. Beta-3-adrenergic receptor rs4994 polymorphism is a potential biomarker for the development of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese individuals. *Disease markers*. 2019; 4065327.
20. SAKLAYEN MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*, 2018; 20.
21. SALINAS SMA, et al. Assessment of biochemical parameters and characterization of TNF $\alpha$  -308G/A and PTPN22 +1858C/T gene polymorphisms in the risk of obesity in adolescents. *Biomedical Reports*. 2015; 107-111.
22. SEDAGHATI KB, 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*. 2018; 25(1): 25-35.
23. SINGH S, et al. Clinical Prediction of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) via Anthropometric and Biochemical Variations in Prakriti. *Diseases*. 2022; 10.
24. TARNOWSKI M, et al. Effect of FTO and IGF2BP2 gene polymorphisms on duration of pregnancy and Apgar scores in women with gestational diabetes. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 39(2): 151–156.
25. VALADARES LTS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2022; 22.
26. WANG K, et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. *PLoS One*. 2011; 6.
27. 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. *The Chinese journal of physiology*. 2019; 62(5): 196–202.
28. ZAHARAN NL, et al. Non-synonymous single-nucleotide polymorphisms and physical activity interactions on adiposity parameters in Malaysian adolescents. *Frontiers in endocrinology*. 2018; 9: 00209.
29. ZHAO F, et al. The Uyghur population and genetic susceptibility to type 2 diabetes: potential role for variants in CAPN10, APM1 and FUT6 genes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016; 20: 2138-2147.