



Investigação de variantes genéticas associadas a parâmetros bioquímicos da obesidade: uma revisão sistemática

Investigation of genetic variants associated to biochemical parameters of obesity: a systematic review

Investigación de variantes genéticas asociadas a parámetros bioquímicos de obesidad: una revisión sistemática

Mateus Santana Gama¹, Quézia Vitória de Sena Pereira¹, Rita de Cássia Silva de Oliveira¹, Ana Paula Araújo Guimarães¹, Adjanny Estela Santos de Souza¹, Haiala Soter Silva de Oliveira², Aylla Núbia Lima Martins da Silva².

RESUMO

Objetivo: Investigar na literatura as variantes genéticas relacionadas com parâmetros bioquímicos da obesidade. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática nas bases de dados Pubmed e Scielo, seguindo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi realizada seguindo os critérios de seleção. Foram selecionados artigos originais que abordaram os parâmetros bioquímicos da obesidade e sua possível relação com as variantes nos genes *ADRB3*, *ABCA1* e *NPC1*. Os artigos publicados em português, inglês ou espanhol nos últimos 10 anos foram incluídos nesta revisão. Os artigos de revisão da literatura, dissertações, capítulos de livros, editoriais e duplicatas foram excluídos da revisão. O gerenciamento dos artigos foi realizado na plataforma Mendeley a fim de evitar erros. **Resultados:** Infere-se que, os SNPs rs4994, rs9282541 e rs1805082 dos genes *ADRB3*, *ABCA1* e *NPC1*, respectivamente, estão associados com parâmetros bioquímicos da obesidade, entretanto, disparidades étnicas puderam ser identificadas relacionadas a diferentes componentes bioquímicos do sangue e diferentes grupos populacionais, associados à idade, sexo e diferentes classificações do Índice de Massa Corporal (IMC). **Considerações finais:** Torna-se importante a elucidação da associação dos SNP identificados com diferentes grupos étnicos, promovendo o avanço no conhecimento científico sobre a obesidade.

Palavras-chave: Bioquímica, Obesidade, Genética, SNP.

ABSTRACT

Objective: To investigate in the literature genetic variants related to biochemical parameters of obesity. **Methods:** This is a systematic review of the literature in the Pubmed and Scielo databases, following the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The search was carried out following the selection criteria. Original articles were selected that addressed the biochemical parameters of obesity and their possible relationship with genetic polymorphisms in the *ADRB3*, *ABCA1* and *NPC1* genes. Journals published in Portuguese, English or Spanish in the last 10 years were

¹Universidade do Estado do Pará, Belém - PA.

²Universidade Federal do Pará, Belém - PA.

included in this review. Literature review articles, dissertations, book chapters, editorials and duplicates were excluded from the review. The entire article management process was carried out on the Mendeley platform in order to avoid errors. **Results:** It is inferred that the SNPs rs4994, rs9282541 and rs1805082 of the ADRB3, ABCA1 and NPC1 genes, respectively investigated, are strongly associated with biochemical parameters of obesity, however, ethnic disparities could be identified related to different components blood biochemistry and different population groups, associated with age, gender and different BMI classifications. **Conclusion:** It is important to elucidate the association of SNP with different ethnic groups, promoting the advance in scientific knowledge about obesity.

Keywords: Biochemistry, Obesity, Genetics, SNP.

RESUMEN

Objetivo: Investigar en la literatura variantes genéticas relacionadas con parámetros bioquímicos de la obesidad. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática en las bases de datos Pubmed y Scielo, siguiendo las recomendaciones de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). La búsqueda se realizó siguiendo los criterios de selección. Se seleccionaron artículos originales que abordaron los parámetros bioquímicos de la obesidad y su posible relación con polimorfismos en los genes ADRB3, ABCA1 y NPC1. Se incluyeron en esta revisión revistas publicadas en portugués, inglés o español en los últimos 10 años. Se excluyeron de la revisión artículos de revisión de literatura, disertaciones, capítulos de libros, editoriales y duplicados. El proceso de gestión de artículos se realizó en la plataforma Mendeley. **Resultados:** Se infiere que los SNPs rs4994, rs9282541 y rs1805082 de los genes ADRB3, ABCA1 y NPC1, respectivamente, están fuertemente asociados con parámetros bioquímicos de obesidad, sin embargo, se podrían identificar disparidades étnicas relacionadas con diferentes componentes bioquímicos sanguíneos y diferentes poblaciones, grupos, asociados con la edad, el género y las diferentes clasificaciones del IMC. **Consideraciones finales:** Es importante dilucidar la asociación de SNP con diferentes grupos étnicos, promoviendo el avance en el conocimiento científico sobre la obesidad.

Palabras clave: Bioquímica, Obesidad, Genética, SNP.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) relata que a obesidade em alguns países desenvolvidos ou em desenvolvimento tem sido uma das mais significantes desordens nutricionais. Também está associada com variadas comorbidades, a exemplo da sua relação com o risco para desenvolvimento de problemas cardiovasculares e alguns tipos de câncer, sendo 24,3% e 3,6% o índice de risco para essas doenças, respectivamente. Ademais, destaca-se que a obesidade mundial triplicou desde os anos 80 e vem crescendo de forma exponencial. Em 2016, mais de 2 bilhões de adultos estavam acima do peso, sendo que 650 desse total estavam na condição de obesos. Vale salientar que a OMS define obesidade como o acúmulo de gordura corporal com implicações à saúde do indivíduo e mensura a condição com base no Índice de Massa Corporal (IMC), sendo definido o valor do IMC maior ou igual a 25 como sobrepeso e um IMC superior a 30 entra no quadro de obesidade com diferentes graus (CHIOREAN A, et al., 2020; OMS, 1988; OMS, 2021).

No contexto brasileiro, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) coletou dados da população em relação à obesidade, sendo destacado que 96 milhões de pessoas estão na condição de obesidade ou estão acima desse parâmetro no território nacional, equivalente a 6 brasileiros em cada 10. Vale ressaltar que a condição advém de uma etiologia multifatorial podendo ser resultado da interação de fatores emocionais, estilo de vida, fatores ambientais e, também, fatores genéticos que estão fortemente associados com a patologia, uma vez que alterações genéticas podem implicar em alterações bioquímicas que podem levar a obesidade e também a outras condições metabólicas (WANDERLEY EN e FERREIRA VA, 2010; PNS, 2019). Até certo tempo, entendeu-se a obesidade como uma manifestação fenotípica em função do acúmulo lipídico derivado do comportamento alimentar em associação com gasto de energia desequilibrado ou reduzido, e, portanto,

poderia ser corrigido através de uma alimentação restrita. Entretanto, estudos clínicos definiram não só fatores neurológicos associados às causas da obesidade, mas também, uma predeterminação genética para a condição de obesidade e seus parâmetros bioquímicos, revelando assim a importância do estudo genético dentro da sociedade (JAUCH-CHARA K e OLTMANNNS KM, 2014).

No campo genético, há diversos estudos que visam abordar os fatores genéticos para obesidade, dentre eles, a inativação de genes que regulam o equilíbrio energético podendo desencadear distúrbios em nível endócrino e favorecer a suscetibilidade à obesidade, favorecendo os fatores epigenéticos (PAZ CP et al., 2017). Nesse contexto, a suscetibilidade genética à obesidade é correlacionada a polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês, *Single-Nucleotide Polymorphism* - SNP) caracterizados pela variação de um único nucleotídeo no código genético, sendo importantes ferramentas para o estudo da evolução humana e etnia, assim como a base genética de doenças (SNUSTAD P e SIMMONS MJ, 2018).

Estudos recentes revelaram que uma variação de IMC em adultos e crianças estaria atribuída a um polimorfismo comum entre estes grupos estudados, o que ressalta a importância do estudo destas variantes e seu impacto no metabolismo (PIGEYRE M et al., 2016). Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo coletar informações na literatura acerca dos SNPs associados com a obesidade e alterações em seus parâmetros bioquímicos.

MÉTODOS

Tratou-se de uma revisão sistemática da literatura, registrada na Plataforma Próspero, uma base pública de registro de protocolos de revisões sistemáticas, e aceita com o protocolo de aprovação CRD42023427745, na qual seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com objetivo de analisar a relação da obesidade com os parâmetros bioquímicos.

Para tal, foi primeiramente elaborada a seguinte questão norteadora: “Quais variantes genéticas estão associadas com a obesidade e seus parâmetros bioquímicos?”, a indagação partiu do modelo *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO), em que se aborda de forma sistemática o problema em questão, a intervenção, a comparação e o desfecho. Dessa forma, colabora com o intuito de utilizar métodos sistematizados e explícitos para identificação, seleção e avaliação de trabalhos científicos significativos para a temática abordada neste artigo de revisão.

Os descritores em saúde foram definidos a partir da plataforma de vocabulário estruturado e trilingue em saúde - DeCS - Descritores em Ciências da Saúde, assim, foram selecionados os seguintes descritores em Saúde na língua Inglesa: “Obesity”, “Biochemistry”, “Polymorphism”; na língua Portuguesa: “Obesidade”, “Bioquímica”, “Polimorfismo”; na língua Espanhola: “Obesidad”, “Biochimie”, “Polymorphisme”. Estes descritores foram associados com cada SNP (single nucleotide polymorphism) dos genes: ABCA1 (rs9282541), ADRB3 (rs4994) e NPC1 (rs1805082) através do operador booleano AND. Ademais, o processo de organização, compartilhamento e gerenciamento dos artigos científicos foi realizado de forma informatizada através da plataforma Mendeley (Reference Management Software), a utilização desta plataforma de gerenciamento tem o intuito de evitar erros e promover uma revisão mais acurada.

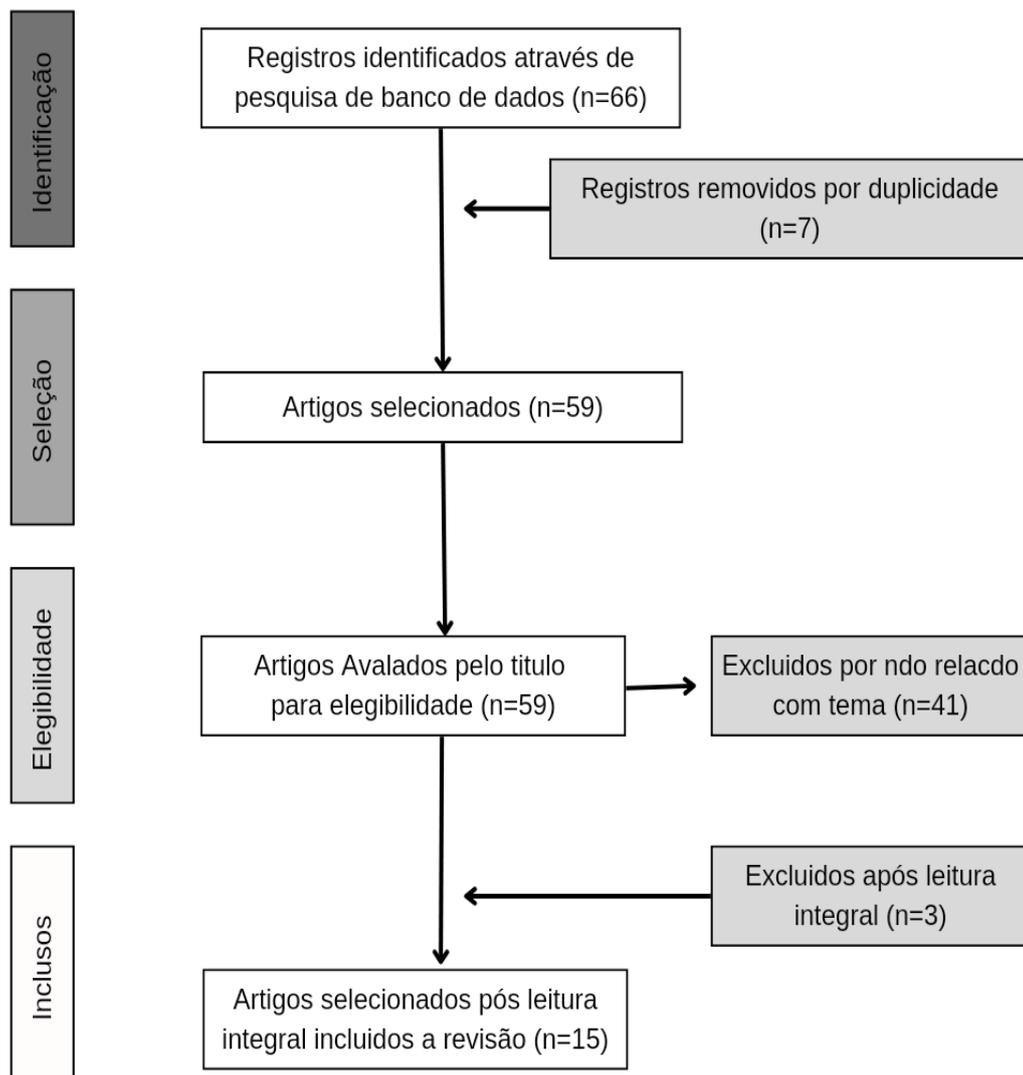
Mediante os descritores e SNPs, foi realizado o levantamento de estudos no banco de dados Pubmed, Scielo e Scopus. A busca foi realizada durante o período de 19 de maio de 2022 a 21 de junho de 2022. O cruzamento dos descritores com os SNP foi realizado com o operador booleano "AND".

Como critério de inclusão foram selecionados artigos originais que abordam a relação do SNP e parâmetros bioquímicos da Obesidade no título, sendo incluídos artigos escritos em Língua Inglesa, Portuguesa e Espanhola publicados nos últimos 10 anos (foi utilizado o ano de 2022 como parâmetro), e trabalhos completos disponíveis gratuitamente na íntegra. Vale ressaltar que duplicatas, capítulos de livros, revisões de literatura e dissertações foram excluídos da seleção, assim, tais tipos de obras foram utilizados como fatores de exclusão, bem como aqueles que não apresentavam no título e no resumo o assunto abordado nesta revisão.

Os artigos foram pré-selecionados e a seleção e inclusão foi realizada em três etapas, sendo a primeira, a seleção de títulos de estudos que se adequassem à proposta de pesquisa e exclusão daqueles que não se enquadram a qualquer um dos critérios de inclusão estabelecidos, além da exclusão de duplicatas.

A segunda consistiu na leitura de resumos dos estudos selecionados na primeira etapa e exclusão de trabalhos que fugissem à temática, com base nos critérios de inclusão pré-estabelecidos. A terceira etapa foi a leitura integral dos estudos selecionados na primeira e segunda etapa e discussão dos principais dados apresentados de acordo com o diagrama (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Gama MS, et al., 2023.

RESULTADOS

Foram selecionados 66 artigos a partir do levantamento bibliográfico por meio dos descritores e dos SNP e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram selecionados 59 artigos, no total foram deletados 51 artigos que não estavam dentro dos protocolos de seleção estabelecidos, destaca-se que dentre estes estudos, 7 eram duplicatas, 3 eram revisões e 41 não tinham relação com tema proposto. Portanto foram utilizados o total de 15 artigos para esta revisão (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Síntese dos artigos selecionados.

Autor/ano	Amostra	Objetivo	Conclusão
Fátima T, et al. (2016)	1730 Participantes	Investigar a relação de rs4994 com urato sérico e gota na Nova Zelândia.	Relata associação do alelo Arg 64 do polimorfismo rs 4994 de ADRB3 com urato sérico aumentado em indivíduos.
Aradillas-García C, et al. (2017)	1046 Participantes	Analisar as possíveis associações dos polimorfismos Arg389Gly ADRB1 e Trp64Arg ADRB3 em crianças com obesidade.	Relata associação entre o ADBR1 com obesidade e concentração de insulina. O ADBR3 (rs) mostrou relação com o IMC.
Diniz IG, et al. (2022)	62 Participantes	Descrever o perfil genético de populações indígenas para avaliar o potencial impacto desta variabilidade genética na susceptibilidade a esses transtornos.	Os genes ADRB3-rs4994 e ABCC8-rs1799854 mostraram uma associação significativa com o IMC e a circunferência da cintura e o gene KCNJ11-rs5219 com hiperglicemia.
Barboza-Cerda M, et al. (2019)	19 Participantes	Identificar os genes modificados que explicam a variabilidade fenotípica, as variantes dos genes do colesterol da homeostase identificadas pelo sequenciamento completo do exame.	O APOA5 (rs3135506), ABCA1 (rs9282541), e APOB (rs679899 e rs12714225) são genes modificadores mais relevantes pois há acúmulo relativo das deficiências associadas a variantes desses genes.
Genis-Mendoza AD, et al. (2020)	99 Participantes	Analisar os níveis circulantes de leptina e a interação entre variantes de risco de obesidade em FTO e ABCA1, em adolescentes diagnosticados com Transtornos Alimentares.	As interações do FTO rs9939609 e do nativo americano ABCA1 p. Arg230Cys com níveis circulantes de leptina em adolescentes mexicanos diagnosticados com transtornos alimentares.
Flores-Viveros KL, et al. (2019)	6750 Participantes	Determinar a associação entre bioquímica, genética e fatores ambientais no desenvolvimento de síndromes metabólicas, diabetes e dislipidemias.	Os resultados mostram que os jovens adultos no México apresentaram alterações metabólicas relacionadas a doenças não transmissíveis de importante impacto na saúde pública.
Chathoth S, et al. (2018)	492 Participantes	Determinar o efeito de polimorfismos genéticos selecionados nos genes <i>Uncoupling protein 1</i> (UCP1) e Niemann-Pick C1 (NPC1) em uma população obesa na Arábia Saudita.	O rs1800592 e rs3811791 do gene UCP1 estão associados à obesidade em geral e no grupo de obesos moderados em particular.
Chiorean A, et al. (2020)	122,678 Participantes	Realizar uma comparação entre indivíduos homocigotos e heterocigotos para a variante patogênica do NPC1, pela avaliação de fatores como a expectativa de vida.	Mutações heterocigotas patogênicas do gene NPC1 foram associadas à ocorrência de obesidade altamente penetrante. Foram encontrados indícios de associações étnicas nos grupos africano, latino e sul-asiático.
Acuña-Alonzo V, et al. (2010)	4405 Participantes	Investigar a variante funcional do gene ABCA1 associada a níveis baixos de colesterol HDL e mostrar evidências de seleção positiva na América nativa.	As células que expressam o alelo C230 mostraram uma redução de 27% no efluxo de colesterol (P < 0,001), confirmando que esta variante tem um efeito funcional <i>in vitro</i> .
Miranda-Lora AL, et al. (2017)	536 Participantes	Avaliar as associações de SNPs nos genes TCF7L2, SLC16A11 e ABCA1 com DM2 e características glicêmicas relacionadas em crianças e adolescentes mexicanos.	Os resultados sugerem que SLC16A1 /rs13342232 pode estar envolvido no risco de DM2 de início pediátrico em famílias mexicanas. Além disso, TCF7L2/rs12255372 foi associado à reserva pancreática em pacientes com DM2 e à glicemia de jejum e função das células β em indivíduos sem diabetes.

Autor/ano	Amostra	Objetivo	Conclusão
Velazquez-Roman J, et al. (2021)	846 Participantes	Identificar associações entre variantes alélicas dos genes FTO, ABCA1, ADRB3 e PPARG com características antropométricas e bioquímicas, doenças metabólicas em uma população adulta do noroeste do México.	As associações dos SNPs FTO, ABCA, ADRB3 e PPARG apresentadas neste estudo com obesidade e síndrome metabólica podem representar um risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas em indivíduos adultos do noroeste do México.
Zaharan NL, et al. (2018)	1179 Participantes	Examinar possíveis associações entre SNPs selecionados e parâmetros de adiposidade na coorte do <i>Malaysian Health and Adolescents Longitudinal</i> .	Apenas ADRB3 rs4994 e MC3R rs3827103 mostram-se associados com redução do percentual de gordura corporal enquanto os outros SNPs não foram associados com medidas de adiposidade.
Daghestani M, et al. (2018)	329 Participantes	Investigar a relação entre polimorfismo nos genes ADRB1 (rs1801253) e ADRB3 (rs4994) e obesidade e distúrbios relacionados na população saudita.	O estudo mostrou uma associação significativa entre o polimorfismo Trp64Arg no gene ADRB3 e o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade em populações sauditas.
Sakamoto Y, et al. (2019)	591 Participantes	Investigar se um polimorfismo rs4994 comum (T190C) no gene ADRB3 está ou não associado ao risco de NAFLD por meio de um aumento no índice de massa corporal (IMC) entre a população em geral.	Esses resultados sugerem que a genotipagem do polimorfismo ADRB3 rs4994 pode fornecer informações úteis que apoiem o desenvolvimento de medidas preventivas personalizadas baseadas no IMC contra NAFLD.
De Luis DA, et al. (2015)	284 Participantes	Investigar a influência do polimorfismo (rs 4994) no gene do receptor beta-3-adrenérgico na resposta metabólica e perda de peso.	Os efeitos metabólicos da redução de peso por duas dietas hipocalóricas são maiores em indivíduos com gene beta 3-AR homocigoto normal.

Fonte: Gama MS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A partir da busca na literatura foi possível identificar que a maioria dos genes associados com a condição de obesidade estão relacionados ao metabolismo energético, podendo incluir o gasto energético, termogênese e oxirredução no estresse oxidativo (CHATHOTH S, et al., 2018). Em primeira análise sobre o gene ADRB, existem três subtipos de *β-adrenoceptor polymorphisms*, sendo elas β -1, β -2, e β -3 que estão associadas com o desenvolvimento, comportamento, função cardíaca e metabolismo energético.

Estudos mostram que o ADRB possui variantes de polimorfismo, no qual exerce consequências funcionais que podem afetar os receptores e a atividade regulatória e, portanto, pode ser contribuinte para a fisiopatologia da obesidade e distúrbios relacionados. Desta forma, destaca-se no gene ADRB3 a variante rs4994, um SNP que está associado com parâmetros bioquímicos da condição de obesidade (DAGHESTANI M, et al., 2018).

Estudos de Daghestani M, et al. (2018) relatam uma frequência significativa de pessoas pertencentes aos grupos obesidade e sobrepeso com uma maior frequência alélica e genotípica do polimorfismo ADRB3 (rs4994) em comparação a grupos controles (IMC < 25 kg/m²), visto que pessoas que carregam o polimorfismo rs4994 no estado homocigoto tem uma maior circunferência da cintura e quadril em relação aos demais grupos, além de maiores níveis de triglicerídeos e colesterol, estes parâmetros consideravelmente associado obesidade (DAGHESTANI M, et al., 2018). Os resultados da investigação do SNP rs4994 no gene ADRB3 demonstra uma significativa associação do polimorfismo com o aumento do IMC, aumento da leptina e aumento dos níveis de lipídios no sangue e, conseqüentemente, condições de dislipidemia. O aumento da síntese de leptina pelos adipócitos ocorre geralmente em casos de obesidade, nos quais a fisiopatologia em

receptores de leptina, condição conhecida como hiperleptinemia, a nível cerebral, redundando em perda da eficácia de regulação do gasto energético. Estes resultados estão em consenso com estudos anteriores de Fátima T, et al. (2016). Ademais, outros parâmetros bioquímicos também são afetados pelo gene ADBR3 com seu polimorfismo, como a elevação do nível de glicose no sangue e uma elevação exacerbada do hormônio insulina no organismo, este estado hiperinsulinêmico pode acarretar na inibição do processo de lipólise (DAGHESTANI M, et al., 2018; FÁTIMA T, et al., 2016).

Por outro lado, de acordo com um estudo realizado por Aradillas-García C, et al. (2017) o polimorfismo rs4994 no gene ADBR3 não está associado ao aumento do IMC em crianças, esta afirmação é resultado de uma pesquisa realizada no México. Ao contrário de outros estudos realizados com a população adulta da China, em que polimorfismos no gene ADRB3 apontaram possível influência na síndrome metabólica (ARADILLAS-GARCÍA C, et al., 2017). A mutação ocorrida no ADRB3 no tecido adiposo branco pode retardar a lipólise, que consiste em um processo de degradação de lipídios em ácidos graxos e glicerol e, assim, causar a retenção de lipídios nos adipócitos, contribuindo para a obesidade visceral em humanos e síndrome metabólica (DAGHESTANI M, et al., 2018).

Estudos realizados na população japonesa determinaram que existem efeitos do polimorfismo rs4999 no gene ADRB3 quanto ao desenvolvimento de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), essa associação é dada pelo aumento do IMC e resistência à insulina decorrentes do ADBR3 (rs4994). Especula-se que esse polimorfismo afete a ligação com a noradrenalina e o acoplamento às proteínas G nas células adiposas, mecanismos importantes para a propagação da sinalização celular, portanto, sugere-se que este polimorfismo não esteja relacionado somente com os parâmetros dispostos nos estudos de Daghestani M, et al. (2018), mas também associado com o risco de desenvolvimento de DHGNA (SAKAMOTO Y, et al., 2019).

O polimorfismo ADRB (rs4994) está associado com atividades lipídicas mais baixas no tecido adiposo, esta análise sugere que o SNP rs4994 tem influência no aumento de triglicerídeos acarretando acúmulo de gordura visceral e desenvolvimento de resistência à insulina. Estudos com uma população maior, como o de Daghestani M, et al. (2018) em população da Arábia Saudita, também revelam implicações bioquímicas associados ao polimorfismo rs4994, dentre elas a dislipidemia (SAKAMOTO Y, et al., 2019; DAGHESTANI M, et al., 2018).

Um estudo realizado pela Universidade de Valladolid, na Espanha, investigou a influência do SNP rs4994 no gene ADRB na perda de peso, os resultados mostraram que os portadores do alelo *Trp64Arg* (rs4994) não demonstram alterações nos níveis de glicose em jejum, no perfil lipídico e nos níveis de insulina, diferente dos resultados no alelo *Trp64Trp*, o qual teve uma melhora significativa nestes parâmetros após a dieta hipocalórica (DE LUIS DA, et al., 2015).

O polimorfismo ADBR3 (rs4994) pode exercer efeitos funcionais no receptor β 3-adrenérgico, o qual está envolvido na regulação lipídica no tecido adiposo, além de seu papel importante no gasto energético. Essas alterações podem prejudicar um bom funcionamento fisiológico do indivíduo com este polimorfismo, uma vez que afeta a funcionalidade de um importante receptor, cuja função está fortemente ligada a regulação da massa lipídica. Logo, o estudo relata associação do SNP rs4994 com o percentual de gordura corporal (ZAHARAN NL, et al., 2018).

Um estudo, realizado no noroeste do México com uma população adulta, com o intuito de investigar as variantes de genes relacionados com parâmetros bioquímicos e doenças metabólicas tais como o FTO, ABCA1 e ADBR3. Destacou-se que o gene FTO está associado com síndromes metabólicas e obesidade e os demais, quando associados, estão relacionados à obesidade. Achados deste estudo elucidam que a presença do ABCA1 (rs9282541) e ADRB3 (rs4994) configuram-se como um fator de risco genético para a obesidade (VELAZQUEZ-ROMAN J, et al., 2021).

O estudo de De Luis DA, et al. (2015), ressalta a variabilidade da ação do polimorfismo rs4994 em grupos étnicos distintos, o que pode explicar o resultado do estudo de Velazquez-Roman J, et al. (2021) em função da não associação do ADRB3 com doenças metabólicas nesta população. Ademais, relata que a associação dos SNPs com estes parâmetros depende de diferentes fatores como a variabilidade genética do grupo em

estudo no decorrer do tempo, os processos de imigração humana, a adaptação a diferentes dietéticas, além da mudança no estilo de vida. Também é destacado que o tamanho da amostra interfere nesta associação (VELAZQUEZ-ROMAN J, et al., 2021; ACUÑA-ALONZO V, et al., 2010).

O polimorfismo ABCA1 (rs9282541) tem sido associado tanto com a diminuição dos níveis séricos de colesterol de alta densidade, do inglês *High Density Lipoprotein* (HDL-c) quanto com a disfunção das células β pancreáticas. Assim, os níveis diminuídos de HDL-c podem estar relacionados à mutação causada pelo rs9282541, doutra forma, uma liberação de insulina prejudicada, pode ser possivelmente oriunda da disfunção de células β a partir da presença desse polimorfismo (MIRANDA-LORA AL, et al., 2017).

A variante ABCA1 (rs9282541) foi originalmente relatada em indivíduos com concentrações plasmáticas de HDL-c abaixo de 5% para idade e sexo. Além disso, está variante funcional foi encontrada em até 20,1% dos mestiços mexicanos, em associação com níveis reduzidos de HDL-c, com obesidade, síndrome metabólica e DMT2 (BARBOZA-CERDA M, et al., 2019; DINIZ IG, et al., 2022).

Ademais, o estudo de Genis-Mendoza AD, et al. (2020) cujo objetivo é analisar a influência do polimorfismo ABCA1 (rs9282541) e FTO (rs9939609) e sua relação com os níveis de leptina no plasma, pois os níveis diferentes desses hormônios forneceriam explicações sobre as diferenças no IMC observado nos pacientes do estudo. Estes indivíduos com distúrbios alimentares apresentaram mudanças significativas em seus hábitos alimentares, comportamento hormonal e outros fatores que levam a alterações metabólicas significativas, como os níveis de leptina já citados. Ademais, o mecanismo funcional pelo qual os polimorfismos genéticos ABCA1 (rs9282541) e FTO (rs9939609) podem estar promovendo a resistência à leptina ainda é desconhecido (GENIS-MENDOZA AD, et al., 2020).

O gene *intracellular cholesterol transporter 1* (NPC1) está localizado no cromossomo 18 e codifica um produto gênico proteico, além de ser expresso em diferentes tecidos como cérebro, coração, pâncreas e linfonodos. Em seres humanos, a proteína expressa por esse gene já foi associada a diferentes processos metabólicos no organismo, incluindo o transporte de pequenas moléculas e o metabolismo de lipoproteínas de baixa densidade, derivadas do colesterol e de ácidos graxos. Defeitos no gene NPC1 podem causar a doença de Niemann-Pick tipo C a qual é associada a implicações neurológicas graves e agravos musculares (NIH, 2021). Carreadores homocigotos e heterocigotos com mutações de perda funcional total ou parcial do NPC1 resultam na doença de NPC1, a qual constitui uma desordem recessiva autossômica de armazenamento lipídico.

A proteína codificada por esse gene possui um domínio sensor de esteroide, o que possibilita sua capacidade transportadora de moléculas de colesterol. Mutações ou ausência dessa proteína implicam em manifestações clínicas graves devido ao acúmulo de colesterol. O processo que leva à elevada concentração de colesterol dentro de organelas intracelulares assim como outras proteínas e estruturas participantes desse processo ainda não é bem estabelecido (WHEELER, 2019). A variação gênica do tipo *missense* de nucleotídeo único, rs1805082, do gene NPC1 é caracterizada pela troca de uma base timina por adenina ou citosina, a depender da forma alélica que é expressa pela variante, na região GRCh37.p13 do gene. Especificamente, a troca de bases provoca a alternância do aminoácido isoleucina pela valina ou fenilalanina (NIH, 2021).

Chiorean A, et al. (2020) cita em seu estudo a existência do SNP (1805082/1858V) que está significativamente associado à manifestação de obesidade poligênica mórbida em populações adultas europeias, quando em desequilíbrio de atuação com outro SNP (1805081/H215R). Ainda em seu estudo, o autor ressalta que enquanto mutações homocigóticas patogênicas estão associadas à doença de Niemann-Pick do tipo C, mutações heterocigotas patogênicas podem causar obesidade altamente penetrante. Associações por sexo não foram significativas no estudo, entretanto, achados sobre a incidência por etnia foram de grande importância, a exemplo da maior incidência da mutação patogênica do NPC1 estabelecida nos grupos africano, latino e sul-asiático.

Estudos *in vivo* demonstram que o acúmulo lipídico no fígado e tecido adiposo, resultante do aumento da glicólise e lipogênese do fígado, juntamente com a diminuição da lipólise adiposa, podem ser responsáveis pelo ganho de peso relacionado à dieta. Ainda em seu estudo, o autor sugere uma possível relação de seleção

balanceada, devido à habilidade de carreadores heterozigotos em melhor armazenamento de gordura e a comparação com carreadores homozigotos, que possuem desvantagens que implicam na baixa sobrevivência (CHIOREAN A, et al., 2020).

Um estudo realizado na Arábia Saudita com pacientes adultos obesos aponta que a correlação entre a variante rs1805020 no gene NPC1 não é estatisticamente relevante em sua associação com a obesidade, quando comparado ao grau de fator de risco do gene UCP1, outra região gênica que possui importantes SNP com indícios de relação com alterações bioquímicas observadas nas condições de obesidade moderada e mórbida (CHATHOTH S, et al., 2018). Entre ambos os estudos referentes a variante rs1805082 do gene NPC1, é possível observar disparidade entre a atuação clínica relevante do SNP em diferentes populações, ressaltando a importância de pesquisas de incidência e manifestações fenotípicas associadas a mutações no genoma (DE LUIS DA, et al., 2015; CHATHOTH S, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A obesidade se apresenta como uma condição multifatorial que possui indícios de implicações genéticas em seu desenvolvimento e associação com outras doenças. Ademais, a obesidade consiste em um problema de saúde pública. A partir do estudo realizado, é ressaltada a importância dos SNP para os genes ABCA1, ADRB1 e NPC1 e sua correlação com parâmetros bioquímicos de obesidade. Alterações bioquímicas foram primordialmente associadas aos parâmetros lipídicos, como do HDL-c e triglicérides, além de níveis de leptina e insulina. Outro achado importante pode ser definido pela presença de formas alélicas que caracterizam diferentes desfechos clínicos, que também devem ser apontados na condução de estudos que caracterizam o funcionamento desses SNP. Além disso, também foram encontrados indícios de associação do SNP com algumas doenças como a síndrome metabólica e a DMT2. É necessário ressaltar a necessidade de mais estudos de cunho epidemiológico que investiguem as diferenças étnicas de incidência dos SNP e suas associações com alterações bioquímicas na condição de obesidade, oferecendo dados importantes para a definição do prognóstico e condutas preventivas.

REFERÊNCIAS

1. ACUÑA-ALONZO V, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Human Molecular Genetics*. 2010; 19(14): 2877-2885.
2. ARADILLAS-GARCÍA C, et al. Obesity is associated with the Arg389Gly ADRB1 but not with the Trp64Arg ADRB3 polymorphism in children from San Luis Potosí and León, México. *Journal of Biomedical Research*. 2017; 31(1): 40-46.
3. BARBOZA-CERDA M, et al. Phenotypic severity in a family with MEND syndrome is directly associated with the accumulation of potentially functional variants of cholesterol homeostasis genes. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2019; 7(9): e931.
4. CHATHOTH S, et al. Association of Uncoupling Protein 1 (UCP1) gene polymorphism with obesity: A case-control study. *BMC Medical Genetics*. 2018; 19(1): 203.
5. CHIOREAN A, et al. Signatures of natural selection and ethnic-specific prevalence of NPC1 pathogenic mutations contributing to obesity and Niemann–Pick disease type C1. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 18787.
6. 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): 58.
7. DE LUIS DA, et al. Genetic variation in the beta-3-adrenoreceptor gene (Trp64arg polymorphism) and their influence on anthropometric parameters and insulin resistance after a high protein/low carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. *Nutrition hospitalaria*. 2015; 32(2): 487-493.
8. DINIZ IG, et al. Common BMI and diabetes-related genetic variants: A pilot study among indigenous people in the Brazilian Amazon. *Genetics and Molecular Biology*. 2022; 45(2): e20210153.
9. FATIMA T, et al. Association analysis of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg (rs4994) polymorphism with urate and gout. *Rheumatology International*. 2016; 36(2): 255-261.
10. FLORES-VIVEROS KL, et al. Contribution of genetic, biochemical and environmental factors on insulin resistance and obesity in Mexican young adults. *Obesity Research and Clinical Practice*. 2019; 13(6): 533-540.
11. GARVER WS. Gene-Diet Interactions in Childhood Obesity. *Current Genomics*. 2012; 12(3): 180–189.
12. GENIS-MENDOZA AD, et al. Interaction of FTO rs9939609 and the native American-origin ABCA1 p. Arg230Cys with circulating leptin levels in Mexican adolescents diagnosed with eating disorders: Preliminary results. *Psychiatry Research*. 2020; 291: 113270.

13. PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE - PNS. 2019. In: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/saude/9160-pesquisa-nacional-de-saude.html?=&t=o-que-e>. Acesso em: 9 de setembro de 2022.
14. JAUCH-CHARA K e OLTMANNS KM. Obesity - A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Progress in Neurobiology*. 2014; 114: 84–101.
15. MIRANDA-LORA AL, et al. Associations of common variants in the SLC16A11, TCF7L2, and ABCA1 genes with pediatric-onset type 2 diabetes and related glycemic traits in families: A case-control and case-parent trio study. *Pediatric Diabetes*. 2017; 18(8): 824-831.
16. RS1805082. In: National Library of Medicine (NIH). 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1805082>. Acesso em: 12 de outubro de 2022.
17. PAZ CP, et al. Obesidade: considerações sobre os fatores genéticos *Revista interdisciplinar ciências e saúde. Revista Interdisciplinar Ciências em Saúde*. 2017; 4(2): 106-112.
18. PIGEYRE M, et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130(12): 943-86.
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; 2019: 4065327.
20. SNUSTAD P, SIMMONS MJ. Fundamentos de genética. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2018; 7: 391-392p.
21. 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): 108025.
22. WANDERLEY EN e FERREIRA VA. Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(1): 185-194.
23. WHEELER S e SILLENCE DJ. Niemann–Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. *Journal of Neurochemistry*. 2020; 153(6): 674–692.
24. BMI CLASSIFICATION. In: World Health Organization (WHO). 2022. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>. Acesso em: 18 de novembro de 2022.
25. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. *WHO Consultation on Obesity*. 2000; 894: 252.
26. ZAHARAN NL, et al. Non-synonymous single-nucleotide polymorphisms and physical activity interactions on adiposity parameters in Malaysian adolescents. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9: 209.