Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Associação entre polimorfismos do gene *FTO* e síndrome metabólica: evidências clínicas e genéticas em diferentes populações humanas

Association between *FTO* gene polymorphisms and metabolic syndrome: clinical and genetic in evidence in different human populations

Asociación entre los polimorfismos del gen *FTO* y el síndrome metabólico: evidencias clínicas y genéticas en diferentes poblaciones humanas

Maria Laíse dos Santos Pinto[1], Ana Emília Gomes Macêdo[1], Ana Lúcia Pinheiro Cardoso[2], Raissa Rêgo Vasconcelos[1], Andressa Karoline Cavalcante Pena[3], Vitória Cristina Carvalho Lauriano[3], Vitor Saymon Nascimento Ruberto[3], Karen Vitória de Souza Caldas[3], Letícia Gabriella Castro Pinto De Andrade Mello[3], Heloisa do Nascimento de Moura Meneses[1].

RESUMO

Objetivo: Investigar a associação entre os polimorfismos do gene *FTO* e os desfechos clínicos relacionados à síndrome metabólica em diferentes populações humanas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases PubMed, Scopus e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando descritores controlados e operadores booleanos. Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e 2024, com populações humanas, em português, inglês ou espanhol. A seleção seguiu critérios definidos, com análise crítica dos dados coletados. **Resultados:** Foram analisados 16 estudos, sendo o polimorfismo *rs9939609 (T>A),* do gene *FTO,* o mais frequente, com forte associação ao aumento do IMC, obesidade central, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial. SNPs como *rs1421085 (T>C)*, *rs17817449 (T> A, G)* e *rs8057044 (G>A)* também apresentaram relevância clínica em determinadas populações. A presença de associação variou conforme etnia, sexo e faixa etária. Populações asiáticas, latino-americanas e do Oriente Médio apresentaram maior prevalência de associação positiva. **Considerações finais:** Os polimorfismos do gene *FTO* mostram-se relevantes para o entendimento da predisposição à síndrome metabólica. No entanto, a heterogeneidade metodológica dos estudos e as diferenças étnicas representam limitações à generalização dos resultados.

Palavras-chave: Polimorfismo de nucleotídeo único, Gene *FTO,* Síndrome metabólica, Obesidade, Predisposição genética a doenças.

ABSTRACT

Objective: To investigate the association between FTO gene polymorphisms and clinical outcomes related to metabolic syndrome in diverse human populations**. Methods:** This is an integrative literature review conducted in PubMed, Scopus, and the Virtual Health Library (VHL), using controlled descriptors and Boolean operators. Studies published between 2014 and 2024 involving human populations in Portuguese, English, or Spanish were included. Selection followed defined criteria, with critical analysis of the collected data. **Results:** Sixteen studies were analyzed. The rs9939609 (T>A) polymorphism of the FTO gene was the most frequent, strongly

[1] Universidade Federal do Oeste do Pará (UFOPA), Santarém - PA.
[2] Faculdade Santa Tereza (FCT), Santarém - PA.
[3] Universidade do Estado do Pará (UEPA), Santarém - PA.

SUBMETIDO EM: 9/2025 | **ACEITO EM: 9/2025** | **PUBLICADO EM: 10/2025**

associated with increased BMI, central obesity, insulin resistance, dyslipidemia, and hypertension. SNPs such as rs1421085 (T>C), rs17817449 (T>A, G), and rs8057044 (G>A) also showed clinical relevance in specific populations. Associations varied by ethnicity, sex, and age group. Asian, Latin American, and Middle Eastern populations showed higher prevalence of positive associations. **Conclusion:** FTO gene polymorphisms are relevant to understanding predisposition to metabolic syndrome. However, methodological heterogeneity and ethnic differences limit the generalization of findings.

Keywords: Single nucleotide polymorphism, FTO gene, Metabolic syndrome, Obesity, Genetic disease susceptibility.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la asociación entre los polimorfismos del gen FTO y los resultados clínicos relacionados con el síndrome metabólico en diversas poblaciones humanas. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura en PubMed, Scopus y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), utilizando descriptores controlados y operadores booleanos. Se incluyeron estudios publicados entre 2014 y 2024, con poblaciones humanas, en portugués, inglés o español. La selección siguió criterios definidos y se realizó un análisis crítico de los datos. **Resultados:** Se analizaron 16 estudios. El polimorfismo rs9939609 (T>A) del gen FTO fue el más frecuente, con fuerte asociación al aumento del IMC, obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemias e hipertensión. Otros SNPs como rs1421085 (T>C), rs17817449 (T>A, G) y rs8057044 (G>A) también mostraron relevancia clínica en ciertas poblaciones. La asociación varió según etnia, sexo y edad. Las poblaciones asiáticas, latinoamericanas y del Medio Oriente presentaron mayor prevalencia de asociación positiva. **Conclusión:** Los polimorfismos del gen FTO son importantes para comprender la predisposición al síndrome metabólico. No obstante, la heterogeneidad metodológica y las diferencias étnicas limitan la generalización de los resultados.

Palabras clave: Polimorfismo de nucleótido único, Gen FTO, Síndrome metabólico, Obesidad, Predisposición genética a enfermedades.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela ocorrência de diferentes condições clínicas, tais como obesidade abdominal, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial. Tais condições estão frequentemente ligadas a comportamentos sedentários e a uma alimentação desequilibrada (LOPES, 2025). A SM constitui um dos principais determinantes de risco para doenças cardiovasculares (DCV), com etiologia influenciada tanto por fatores ambientais quanto hereditários (BARROS LCM e MIRANDA LPA, 2025; SALIBA LC, et al., 2025).

Dentre as condições clínicas que compõem a SM, a obesidade abdominal destaca-se como uma das mais prevalentes dentro desta síndrome (MASENGA SK, et al., 2023). Este tipo de obesidade é geralmente definido por circunferência abdominal superior a 102 cm em homens e 88 cm em mulheres, e resulta de um desequilíbrio entre ingestão calórica e gasto energético que favorece a produção exacerbada de adipocinas, promove o estresse oxidativo e compromete a homeostase corporal, elevando o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e outras DCV (DE OLIVEIRA CB et al., 2025).

A resistência à insulina, apresenta como resposta biológica o prejuízo dos tecidos-alvo que estimulam a produção de insulina. Os receptores de insulina podem se tornarem resistentes á insulina, os tecidos que impulsionam a resistência de insulina são o fígado, o músculo esquelético e o tecido adiposo. Logo, essa resistência a insulina prejudica diretamente na eliminação de glicose, apresentando como resposta o aumento compensatório na produção de insulina através das células beta e hiperinsulinemia (SEONG J et al., 2019). A hiperinsulinemia também contribui para a retenção de sódio nos túbulos renais, favorecendo o aumento da pressão arterial sistêmica. Esse processo decorre, em parte, da redução do efeito vasodilatador da insulina e da vasoconstrição promovida por ácidos graxos livres circulantes e espécies reativas de oxigênio (FAHED G et al., 2022).

Outra condição clínica importante da SM é a dislipidemia, que é o resultado de níveis anormais de lipídios que são as gorduras no sangue, que são sinais de alerta, pois aumentam o risco de doenças cardiovasculares. São incluídos como lipídios o colesterol LDL, o colesterol de lipoproteína de alta densidade HDL, assim como os triglicerídeos (PAPPAN N, et al., 2024).

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde, aproximadamente 22,1% da população brasileira foi classificada como obesa em 2020, com prevalência de SM entre 25 - 29,6% em adultos, e 40% entre pessoas com mais de 60 anos. Estima-se que essa condição represente 7% das mortes em geral e 17% das causadas por doenças cardiovasculares (ENGIN A, 2024).

Além dos fatores ambientais e comportamentais, a SM tem sido amplamente associada à susceptibilidade genética. A contribuição genética inclui alterações no metabolismo lipídico, na sensibilidade à insulina e no sistema renina-angiotensina-aldosterona, influenciando diretamente a predisposição à SM (SANTOS SP, 2022). Tais influências podem ser moduladas por mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA e a regulação por microRNAs, os quais são sensíveis a fatores como dieta e sedentarismo, moldando a expressão gênica e favorecendo a inflamação crônica (OLIVEIRA RC, et al., 2023).

Entre os genes de maior interesse na obesidade e em SM destaca-se o *FTO* (Fat Mass and Obesity Associated). Localizado no cromossomo 16q12.2, o gene *FTO* é altamente expresso no hipotálamo, centro regulador do apetite, saciedade e gasto energético, e foi o primeiro identificado em estudos de associação genômica ampla (GWAS) com obesidade (CUNHA RCS, et al., 2021). A variante mais estudada, o SNP *rs9939609* (T>A), apresenta o alelo A como fator de risco amplamente associado ao aumento da ingestão calórica, menor saciedade e elevação do IMC, especialmente quando acompanhado de hábitos alimentares inadequados (SILVA NLR, 2022 e OLIVEIRA LJS, 2022). Outras variantes como *rs17817449* (T>A, G) e *rs1421085* (T>C) também foram significativamente associadas à obesidade e à SM, com variações na expressão conforme sexo, idade e grupo étnico (CUNHA RCS, et al., 2021).

Contudo, permanecem lacunas importantes quanto à magnitude da influência dos polimorfismos do gene *FTO* sobre os desfechos metabólicos em diferentes contextos clínicos e populacionais. Em especial, é pouco compreendido como a interação entre genética, estilo de vida e outros fatores moduladores afeta a trajetória clínica da SM. Além disso, grande parte da população e até mesmo profissionais de saúde ainda atribuem a obesidade apenas ao hábito alimentar e ao sedentarismo, subestimando a predisposição genética.

A melhor compreensão dos efeitos da susceptibilidade genética, como os associados aos polimorfismos *rs9939609* (T>C) e *rs17817449* (T>A, G) pode ajudar a redefinir condutas de rastreamento e tratamento da obesidade e SM. Indivíduos com o genótipo TT para o SNP rs*17817449*, por exemplo, apresentam risco até 4,5 vezes maior de desenvolver obesidade grave (CUNHA RCS, et al., 2021).

O manejo clínico da obesidade exige uma abordagem individualizada que considere também fatores genéticos e ambientais. Estratégias como intervenções comportamentais, terapias farmacológicas e, em casos graves, cirurgia bariátrica, são recomendadas com base na gravidade da condição e no perfil do paciente (SILVA NLR, 2022). Logo, compreender os mecanismos genéticos da SM é fundamental para desenvolver políticas eficazes, possibilitando assim a prevenção necessária e intervenções personalizadas, esse conhecimento melhora a abordagem clínica e ajuda a criar medidas de saúde pública de forma eficiente (Neeland IJ, et al. 2024).

Apesar da crescente literatura sobre o tema, a relação entre os polimorfismos do gene *FTO* e os diferentes componentes clínicos da SM permanece pouco esclarecida em termos de variações étnicas, faixa etária e mecanismos moleculares envolvidos. Além disso, ainda há carência de estudos que integrem achados genéticos com estratégias de rastreamento e prevenção em saúde coletiva, limitando a aplicabilidade dos dados na prática clínica.

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo investigar a associação entre os polimorfismos do gene *FTO* e os desfechos clínicos relacionados à SM em diferentes populações humanas, com base nas evidências disponíveis na literatura científica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o propósito de reunir, analisar criticamente e sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre os polimorfismos do gene *FTO* e a SM. Essa abordagem metodológica permite a consolidação do conhecimento produzido sobre o tema, favorecendo a identificação de lacunas ainda existentes e contribuindo para o avanço de novas perspectivas investigativas.

A revisão foi conduzida conforme o modelo metodológico proposto por Mendes, Silveira e Galvão (2009), dividido em seis etapas fundamentais: definição do tema e formulação da questão de pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão; categorização dos estudos; avaliação crítica da qualidade metodológica; interpretação dos resultados; e apresentação da síntese final. Para nortear a elaboração da pergunta de pesquisa, utilizou-se o acrônimo PCC, segundo recomendação de Brun e Zuge (2015), considerando: *População*: indivíduos com predisposição genética à SM; *Conceito*: polimorfismos do gene *FTO*; e *Contexto*: estudos genéticos que investigam sua relação com a SM.

Dessa forma, estabeleceu-se como pergunta de pesquisa: como os polimorfismos do gene *FTO* influencia o percurso clínico da SM em diferentes populações humanas? A busca sistemática foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e Scopus, com acesso por meio do Portal de Periódicos da CAPES. Utilizou-se uma estratégia de busca combinando descritores controlados e não controlados, articulados por operadores booleanos, com os termos: "*FTO* gene" OR "Fat Mass and Obesity-associated gene" AND "Polymorphism, Single Nucleotide" OR "SNP" AND "Metabolic Syndrome" OR "Syndrome X" AND "Genetic Predisposition" AND "Obesity" AND "Insulin Resistance".

Os registros obtidos foram inicialmente organizados no software Rayyan, utilizado para a triagem dos estudos, identificação de duplicatas e categorização dos artigos por relevância. A seleção preliminar foi realizada a partir da leitura de títulos e resumos. Na sequência, os artigos elegíveis foram analisados na íntegra para confirmação dos critérios de inclusão.

Foram incluídos estudos publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português, inglês ou espanhol, com acesso integral ao texto completo, que abordassem de forma direta a relação entre os polimorfismos do gene *FTO* e a SM ou seus componentes clínicos, como obesidade, dislipidemias, hipertensão arterial e resistência à insulina. Admitiram-se estudos observacionais (transversais, caso-controle, coortes) e de intervenção, envolvendo populações humanas de qualquer faixa etária.

Excluíram-se publicações duplicadas ou sem acesso completo, além de editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos científicos, livros, cartilhas, manuais, dissertações e revisões de literatura. Também foram desconsiderados estudos experimentais conduzidos com modelos animais ou culturas celulares, bem como aqueles que não apresentaram associação direta entre o gene *FTO* e a SM.

A extração dos dados foi realizada de forma sistemática e organizada em planilhas e quadros analíticos, contendo informações sobre autoria, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, amostra investigada, polimorfismos analisados, desfechos metabólicos avaliados e principais resultados. A análise dos resultados buscou não apenas descrever as evidências disponíveis, mas também comparar tendências, identificar padrões de associação genética e apontar divergências metodológicas entre os estudos.

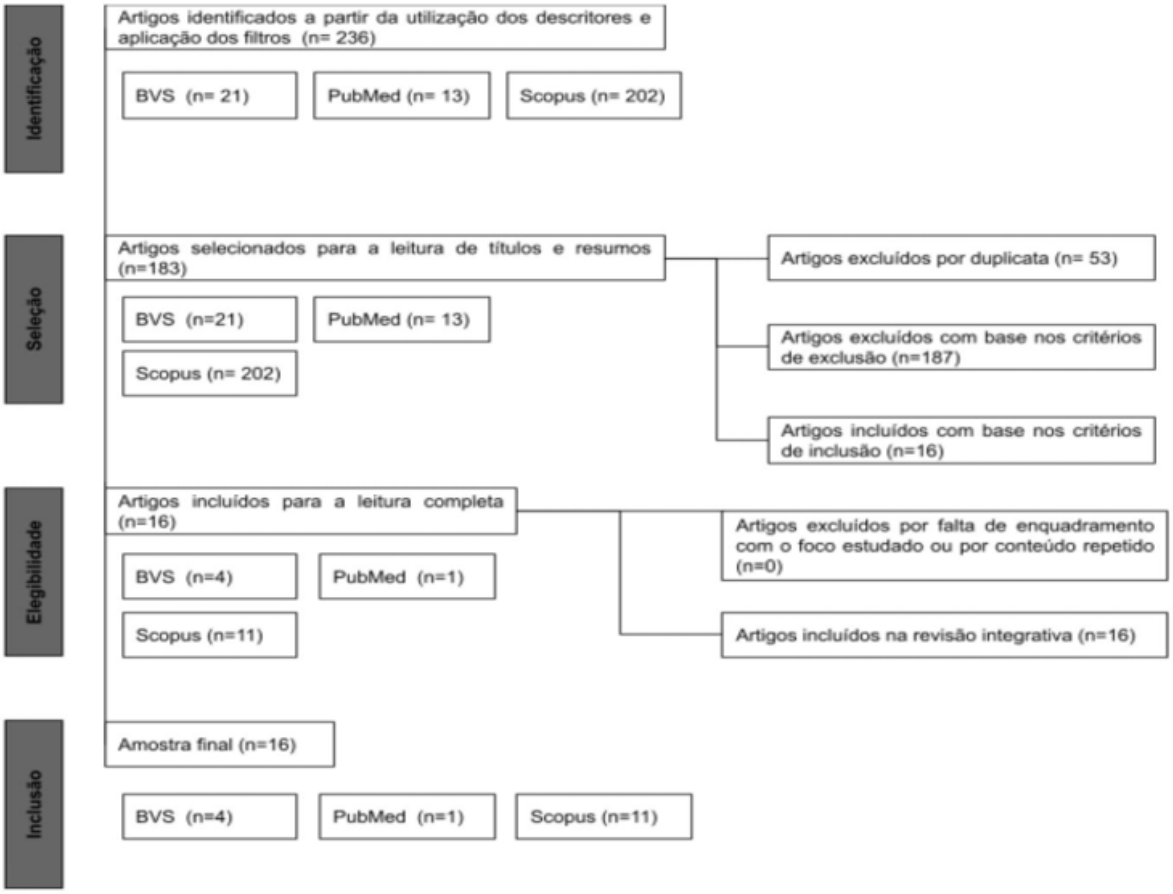
Adicionalmente, foi realizada uma avaliação crítica da qualidade metodológica, considerando possíveis vieses de seleção, heterogeneidade nos critérios diagnósticos da SM, falta de controle para variáveis de confusão e limitações nos métodos de genotipagem. A análise interpretativa dos dados buscou destacar evidências consistentes e identificar lacunas relevantes para futuras investigações.

Para a conclusão, os resultados foram organizados de forma a subsidiar a compreensão sobre a contribuição genética do gene *FTO* na SM, com implicações diretas para o diagnóstico precoce, rastreamento genético de risco e formulação de políticas públicas em saúde coletiva.

RESULTADOS

A busca nas bases BVS, PubMed e Scopus resultou em 236 artigos. Após a aplicação dos filtros e critérios de elegibilidade, 16 estudos foram incluídos na amostra final, conforme demonstrado no Fluxograma do Processo de Seleção de Estudos (**Figura 1**). A maior parte dos artigos foi publicada entre 2016 e 2021, refletindo o aumento do interesse recente sobre a relação entre polimorfismos do gene *FTO* e desfechos metabólicos em diferentes populações humanas.

Figura 1 - Fluxograma do Processo de Seleção dos Estudos.



Fonte: Pinto MLS, et al., 2025.

Os 16 estudos selecionados contemplam uma ampla diversidade em contextos geográficos e étnicos: América do Sul (Brasil, Chile), Europa (Polônia, Turquia), Ásia (China, Paquistão, Índia) e Oriente Médio (Túnis, Emirados Árabes, Iraque). E, a maioria dos estudos é do tipo caso-controle ou transversal, com exceção de um estudo longitudinal (Reuter ÉM, et al., 2021) e um de intervenção com atividade física (NASCIMENTO GA, et al., 2018) (**Quadro 1**).

Destacam-se o trabalho de Molina-Luque R, et al. (2021), em crianças chilenas, em que o SNP rs9939609 (*T>A)* esteve associado ao aumento do IMC, da circunferência abdominal e da glicemia. Por outro lado, Çöl N, et al. (2017), ao estudar o mesmo polimorfismo, observaram maior prevalência de SM em adolescentes turcos do sexo feminino, portadoras do alelo A. Em adultos tunisianos, Elouej S,et al. (2016a) identificaram que o haplótipo GCA (composto por *rs9939609 (T>A)*, *rs1421085 (T>C)* e *rs8057044 (C>A*) esteve fortemente associado à SM, enquanto o haplótipo TGT demonstrou efeito protetor em mulheres.

O estudo de Hardy DS, et al. (2020), conduzido com adultos norte-americanos, revelou associação significativa entre o *rs9939609 (T>A)* e a SM em pessoas brancas, mas não em afro-americanos. Nasser et al. (2019) identificaram que o *rs9939609* (T>A) aumentou o risco de diabetes tipo 2 em iraquianos, enquanto o *rs918031 (C>A, T)* não apresentou relevância clínica.

Quadro 1 - Visão geral dos estudos incluídos na revisão sobre o gene *FTO* e SM.

	Autor/Ano	Tipo de Estudo	SNPs do gene *FTO*	Desfechos metabólicos avaliados	População Grupo étnico	Principais achados
1	Yang M, et al. (2014)	Transversal	*rs9939609 T>A*	IMC, PA sistólica, circunferência abdominal e do quadril, glicemia,lipídios	Crianças e adolescentes chineses	Fortemente associado ao aumento de IMC, dislipidemia e obesidade central.
2	Srivastava A, et al. (2016)	Caso-controle	*rs9939609 T>A rs8050136 C>A rs1421085 T>C rs17817449 T>A, G*	IMC,glicemia, insulina, HOMA-IR, gordura corporal	Adultos indianos	Associação significativa entre SNPs e obesidade; maior risco em portadores de *rs17817449 genótipo GT e TT*
3	Elouej S, et al. (2016a)	Caso-controle	*rs9939609 T>A rs1421085 T>C rs8057044G>A*	Glicemia, PA, triglicerídeos, HDL-C	Adultos tunisianos	Haplótipos GCA associados à SM; TGT com efeito protetor em mulheres
4	Elouej S, et al. (2016b)	Caso-controle	*rs1421085 T>C, rs8057044 G>A*	Glicose em jejum, PA, IMC, triglicerídeos, HDL-C	Adultos tunisianos	rs1421085: os genótipos TC e CC estão associados ao maior risco de SM. rs8057044: os genótipos GG e AG estão associados ao aumento na pressão arterial.
5	Guclu-Geyik F, et al. (2016)	Caso-controle	*rs9939609 T>A, rs1421085 T>C*	IMC, HOMA-IR, obesidade, SM	Turcos (homens e mulheres)	*rs9939609* os genótipos TA e AA estão associados à obesidade em mulheres; *rs1421085* genótipos TC e CC associado à SM em homens.
6	Wrzosek M, et al. (2016)	Caso-controle	rs9930506 A>G	IMC, colesterol total, LDL-C, HDL-C, triglicerídeos, glicemia	Adultos poloneses	Alelo G do SNP *rs9930506* associado ao aumento de IMC e risco de obesidade
7	Çöl N, et al. (2017)	Caso-controle	*rs9939609 T>A*	SM, HOMA-IR, NLR, eGFR	Adolescentes turcos	Maior prevalência de SM e HOMA-IR elevado em meninas com alelo A
8	Nascimento GA, et al. (2018)	Intervenção (exercício)	*rs9939609 T>A*	Insulina basal, HOMA-IR, glicemia	Adolescentes brasileiros	Alelo A associado a perfis de insulina alterados; exercício não modificou o efeito genético
9	Ben Halima M, et al. (2018)	Caso-controle	*rs9939609 T>A*	Leptina, adiponectina, insulina, perfil lipídico	Adultos tunisianos	Alelo A associado à obesidade classe III em mulheres e ao perfil lipídico alterado
10	Nasser FA, et al. (2019)	Observacional	*rs9939609 T>A, rs918031 C>A, T*	Glicemia, IMC, insulina, HDL-C, LDL-C	Adultos iraquianos	*rs9939609*: genótipo TT associado a risco elevado de diabetes tipo 2; *rs918031*: genótipos CC e CT sem efeito relevante.
11	Rana S e Bhatti AA, (2020)	Caso-controle	*rs1421085 T>C*	PA, perfil lipídico, glicemia, HOMA-IR	Adolescentes e adultos paquistaneses	*rs1421085* genótipo CT apresentou associação significativa ao sobrepeso, obesidade e parâmetros metabólicos.
12	Osman WM, et al. (2020)	Transversal	*rs9939609 T>A (e outros)*	Circunferência da cintura, diabetes tipo 2, HDL-C	Adultos emiratenses	Associação observada inicialmente, mas sem significância após correção de Bonferroni
13	Hardy DS, et al. (2020)	Observacional	*rs9939609 T>A*	IMC, PA, glicemia, triglicerídeos, HDL-C	Adultos norte-americanos (brancos e afro-americanos)	O alelo de risco é o alelo A. O genótipo de risco associado ao aumento do risco de SM e seus componentes é o genótipo AA.
14	Czogała W, et al. (2021)	Transversal	Expressão *FTO* (sem SNP específico)	IMC, gordura corporal, glicose, insulina, perfil lipídico	Crianças polonesas	Maior expressão do *FTO* associada a acúmulo de gordura e IMC elevado
15	Reuter ÉM, et al. (2021)	Longitudinal	*rs9939609 T>A*	IMC, CC, razão cintura-altura, % gordura corporal	Crianças e adolescentes brasileiros	*rs9939609* genótipos AT e AA estão associados ao aumento de adiposidade corporal e risco de obesidade
16	Molina-Luque R, et al. (2021)	Transversal	*rs9939609 T>A*	IMC, circunferência da cintura, HDL-C, glicemia, PA	Crianças chilenas	Alelo A associado ao aumento de IMC, obesidade central e prevalência de SM

Fonte: Pinto MLS, et al., 2025.

No **Quadro 1**, trazendo a visão geral dos estudos incluídos na revisão sobre o gene *FTO* e SM, o SNP rs*9939609 (T>A)* foi o mais frequente, seu alelo de risco A esteve associado a desfechos como aumento de adiposidade, elevação do IMC, maior resistência à insulina e maior prevalência de SM, sobretudo em populações infantis e adolescentes (Molina-Luque R, et al., 2021; Nascimento GA, et al., 2018; Çöl N, et al., 2017).

O SNP *rs1421085 (T>C)*, com variante de risco C, mostrou-se relevante em homens tunisianos com glicemia elevada e em mulheres turcas com obesidade (Guclu-Geyik F, et al., 2016; Elouej S, et al., 2016). O SNP *rs8057044 (G>A)* foi associado ao aumento da pressão arterial. O haplótipo GCA (*rs9939609 (T>A)* + *rs1421085 (T>C)* + *rs8057044 (G>A)*) demonstrou sinergia de risco, enquanto o haplótipo TGT conferiu proteção em mulheres (ELOUEJ S, et al., 2016a).

SNPs menos frequentes, como *rs9930506 (A>G)*, *rs8050136 (C>A)* e *rs17817449 (T>A,G)*, também demonstraram significância clínica. O *rs9930506* (A>G) foi relacionado ao aumento do IMC em poloneses (Wrzosek M, et al., 2016), enquanto o *rs17817449* (T>A, G) apresentou associação com obesidade grave em indianos (SRIVASTAVA A, et al., 2016).

Quadro 2 - Principais polimorfismos do gene *FTO* associados à SM

SNP	Localização genômica	Efeitos/metabolismo associado	População/Estudo	Evidência
rs9939609 (T>A)	Intron 1, 16q12.2	Aumento do IMC, obesidade central, resistência à insulina, dislipidemia	Yang M, et al. (2014); Elouej S, et al. (2016a); Çöl N, et al. (2017); Nascimento GA, et al. (2018); Molina-Luque R, et al. (2021)	Forte associação
rs8050136 (C>T)	Intron 1	Obesidade, resistência à insulina, aumento de adiposidade	Srivastava A, et al. (2016)	Moderada associação
rs17817449 (T>A,G)	Intron 1	Obesidade grave, regulação do apetite, HOMA-IR	Srivastava A, et al. (2016)	Moderada associação
rs1421085 (T>C)	Intron 1	Elevação de glicemia e PA, obesidade, SM	Elouej S, et al. (2016b); Guclu-Geyik F, et al. (2016); Rana S e Bhatti AA, et al. (2020)	Forte associação
rs8057044 (G>A)	Intron 1	Hipertensão arterial sistêmica	Elouej S, et al. (2016b)	Associação específica (PA)
rs9930506 (A>G)	Intron 1	IMC aumentado, obesidade	Wrzosek M, et al. (2016)	Moderada associação
Expressão *FTO* (sem SNP específico)	—	Superexpressão gênica associada a maior gordura corporal, IMC e resistência à insulina	Czogała W, et al. (2021)	Expressão aumentada com impacto metabólico

Nota: O *polimorfismo rs918031,* avaliado por Nasser FA, et al. (2019), não apresentou associação significativa com diabetes tipo 2 ou obesidade. Outros SNPs raramente investigados ou sem significância estatística foram omitidos do quadro principal, visando manter o foco nos achados de maior robustez metodológica e relevância clínica.
Fonte: (Pinto MLS, et al., 2025).

No **Quadro 2**, em que foi descrito os principais polimorfismos do gene *FTO* associados à SM, mostrou como resultados metabólicos mais frequentemente avaliados o IMC, resistência à insulina, perfil lipídico, pressão arterial e glicemia em jejum. A variante *rs9939609 (T>A)* apresentou consistência em diversos estudos: maior prevalência de SM em crianças chilenas (Molina-Luque R, et al., 2021), perfis de insulina alterados em adolescentes brasileiros (Nascimento GA, et al., 2018) e aumento de HOMA-IR em turcos (ÇÖL N, et al., 2017).

O SNP *rs1421085* (T>C) foi correlacionado a obesidade e SM em homens tunisianos e paquistaneses, evidenciando papel importante no metabolismo de lipídios e na elevação de triglicerídeos (RANA S e BHATTI AA, 2020). O SNP *rs8057044* (G>A) foi vinculado a hipertensão em tunisianos (ELOUEJ S, et al., 2016b), enquanto o SNP *rs918031* (C>A, T) não mostrou relevância estatística na população iraquiana (NASSER FA, et al., 2019).

No Brasil, o estudo de Reuter ÉM, et al. (2021) demonstrou que crianças com o genótipo AA para *rs9939609* (T>A) apresentaram maior proporção de gordura corporal e maior relação cintura-altura, indicando risco metabólico precoce.

Quadro 3 - Principais desfechos metabólicos associados aos polimorfismos do gene *FTO* em diferentes populações humanas

Desfecho metabólico	Resultados encontrados	Estudos com evidência
Índice de Massa Corporal (IMC)	Aumento significativo do IMC em portadores do alelo A de *rs9939609*; maior risco de obesidade em diferentes faixas etárias	Yang M, et al. (2014); Srivastava A, et al. (2016); Nascimento GA, et al. (2018); Hardy DS, et al. (2020); (MOLINA-LUQUE R, et al., 2021).
Obesidade central / circunferência da cintura (CC)	Associação com obesidade visceral e aumento da razão cintura-estatura em adolescentes e crianças	Reuter ÉM, et al. (2021); Yang M, et al. (2014); (MOLINA-LUQUE R, et al. 2021).
Resistência à insulina / HOMA-IR	Valores mais altos de HOMA-IR e insulina basal em portadores do alelo A; associação também com adipocinas	Çöl N, et al. (2017); Nascimento GA, et al. (2018); Srivastava A, et al., (2016); (BEN HALIMA M, et al., 2018).
Glicemia em jejum / Hiperglicemia	Glicemia aumentada em indivíduos com *rs1421085* e *rs9939609*; risco elevado para pré-diabetes e diabetes tipo 2	Elouej S, et al. (2016b); Rana S e Bhatti AA, (2020); (NASSER FA, et al., 2019).
Perfil lipídico (HDL, LDL, triglicéridos)	Redução de HDL-c e aumento de triglicerídeos e LDL-c em portadores de *rs9939609* e *rs8057044*	Molina-Luque R, et al. (2021); Ben Halima M, et al. (2018); (Elouej S, et al., 2016a)
Pressão arterial (PA sistólica e diastólica)	*rs1421085* e *rs8057044* associados a níveis elevados de pressão arterial em adultos tunisianos e paquistaneses	Elouej S, et al. (2016b); (RANA S e Bhatti AA, 2020).
Leptina e adiponectina	*rs9939609* associado ao aumento da leptina e à redução da adiponectina em obesos grau III	(BEN HALIMA M, et al., 2018).
Expressão gênica (*FTO* sem SNP)	Superexpressão de *FTO* associada à maior percentual de gordura corporal e resistência à insulina	(Czogała W, et al., 2021)

Fonte: Pinto MLS, et al., 2025.

No **Quadro 3** e **Quadro 4**, que abordou sobre os principais desfechos metabólicos associados aos polimorfismos do gene *FTO* em diferentes populações humanas e a associação entre polimorfismo do gene FTO e SM em diferentes grupos populacionais, descobriu-se que a força da associação entre polimorfismos do gene *FTO* e a SM variou conforme a etnia e a faixa etária. Por exemplo, em crianças e adolescentes mostraram-se mais suscetíveis, sobretudo quando portadoras do alelo A do SNP *rs9939609 (T>A)*. Em adultos, foram encontrados resultados mais heterogêneos: por exemplo, o SNP rs9939609 (T>A) foi associado à SM em brancos estadunidenses, mas não em afro-americanos (HARDY DS, et al., 2020), e mostrou-se relevante em iraquianos e tunisianos, mas com menor consistência nos Emirados Árabes (OSMAN WM, et al., 2020).

Além disso, diferenças entre sexos também foram relatadas: em adolescentes turcos, a associação foi mais forte em meninas; em tunisianos, o haplótipo TGT teve efeito protetor apenas em mulheres. Esses achados sugerem modulação genético-hormonal diferenciada entre homens e mulheres, o que reforça a importância da estratificação por sexo nas análises genéticas.

Quadro 4 - Associação entre polimorfismos do gene *FTO* e SM em diferentes grupos populacionais

População / Etnia	SPs/Haplótipos avaliados	Associação com síndrome metabólica	Observações específicas	Referência
Chineses	*rs9939609 (T>A)*	OR =1.56 (IC 95%: 1.36–1.78, P = 2.24 x 10^-10).	Forte evidência de que o genótipo TA está realmente relacionado ao aumento do risco de obesidade na amostra estudada.	(YANG M, et al., 2014).
Indianos	*rs9939609 (T>A)* *rs8050136 (C>T)* *rs1421085 (T>C)* *rs17817449 (T>A,G)*	Haplótipo AACTG; OR (95% CI): 1.9 (1.18-2.62) (P-valor: <0.00001) Haplótipo AACGT; OR (95% CI): 4.3 (2.55-6.13) (P-valor: <0.00001)	Obesidade grave, regulação do apetite.	(SRIVASTAVA A, et al., 2016).
Tunisianos	*rs9939609 (T>A), rs1421085 (T>C)* *rs8057044* (G>A)	OR= 3.81 IC= 95% de 0.987–9.86, P= 0.015	Associação significativa em mulheres; TGT com efeito protetor.	(Elouej S, et al. 2016a; 2016b).
Turcos	*rs9939609 (T>A)* *rs1421085 (T>C)*	OR= 1,61; IC 95% CI: 1,19–2,18. p=0,050	Efeito significativo em mulheres (*rs9939609*) e homens (*rs1421085*).	(GUCLU-GEYIK F, et al. 2016 e ÇÖL et al., 2017).
Poloneses	*rs9930506 (A>G)*	OR = 1,34 IC 95% = 1,02–1,77 p = 0,033	IMC elevado e dislipidemia	(WRZOSEK M, et al., 2016)
Brasileiros	*rs9939609 (T>A)*	p=0,01. RR=1,47; IC=95% (1,35-1,59) p<0,01	Aumento de HOMA-IR em adolescentes; risco precoce de obesidade em crianças.	(NASCIMENTO GA, et al., 2018 e REUTER ÉM et al.,2021).
Chilenos	*rs9939609 (T>A)*	p=0,006	SM em crianças com alelo A. 20,2% em crianças com genótipo TT; 25,4% em crianças com genótipo TA; 44,7% em crianças com genótipo AA.	(MOLINA-LUQUE R, et al., 2021).
Paquistaneses	*rs1421085 (T>C)*	OR 1,583; IC 95%; 1,147-2,185 P=0,005	Elevação de glicemia e PA; obesidade generalizada.	(RANA S e BHATTI AA, 2020)
Iraquianos	*rs9939609 (T>A)* *rs918031 (C>A,T)*	Sem associação significativa, sugere-se que p >0,05	*rs9939609* com diabetes tipo 2; *rs918031* sem efeito.	(NASSER FA, et al., 2019).
Norte-americanos (brancos)	*rs9939609 (T>A)*	RR) = 1.12; IC 95%: 1.10–1.14) para portadores do genótipo AA em comparação aos portadores do genótipo TT	A associação entre o genótipo de alto risco (AA) e o risco de SM foi significativa ao longo do tempo, com um risco aumentado de aproximadamente 12%.	(HARDY DS et al., 2020).
Norte-americanos (afro-americanos)	*rs9939609 (T>A)*	RR = 1.00; IC 95%: 0.97–1.04 (p = 0.326) e para o modelo recessivo (AA vs AT+TT), RR = 1.01; IC 95%: 0.93–1.08 (p = 0.339)	Não houve associações estatisticamente significativas entre o SNP rs9939609 e SM ou seus componentes.	(HARDY DS et al., 2020).
Emiratenses	*rs9939609 (T>A)* (e outros)	OR=1,59; IC95% 1,15-2,19 P=0,0052	Indivíduos portadores do alelo A têm aproximadamente 59% maior risco de desenvolver SM.	(Osman WM, et al., 2020).
Poloneses (crianças)	*FTO* (sem SNP específico)	Percentual de gordura r=0,837 p=<0,001 IMC r= 0,608 p=0,001	Expressão gênica correlacionada a adiposidade corporal e IMC.	(CZOGAŁA W, et al., 2021).

Fonte: (Pinto MLS, et al., 2025).

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão integrativa sugerem que existem evidências de associação entre os polimorfismos do gene *FTO*, sobretudo o SNP *rs9939609 (T>A)*, e desfechos clínicos relevantes para a SM, como obesidade central, resistência à insulina, dislipidemias e alterações pressóricas. Essa associação é evidenciada em diversas populações, variando conforme fatores étnicos, ambientais e epigenéticos.

A lacuna central destacada por diversos estudos, como Elouej S et al. (2016a), Srivastava A, et al. (2016) e Molina-Luque R, et al. (2021), refere-se à necessidade de compreender como a interação entre genética e ambiente modula o risco de SM, especialmente em grupos específicos, como crianças e adolescentes, ou mulheres com obesidade mórbida. Por exemplo, Elouej S, et al. (2016b) demonstraram que os haplótipos TGT têm efeito protetor para mulheres tunisianas, o que contrapõe achados em adolescentes brasileiras, onde o *rs9939609* elevou a resistência à insulina (NASCIMENTO GA, et al., 2018).

Ainda que o alelo A do polimorfismo *rs9939609* (T>A) seja considerado um marcador de risco cientificamente conhecido, há divergências quanto à sua expressão fenotípica em diferentes grupos étnicos. Hardy DS, et al. (2020), por exemplo, identificaram associação significativa apenas entre indivíduos brancos norte-americanos, sem efeito relevante entre afro-americanos, reforçando a importância do contexto genético populacional. Esse dado corrobora as observações de Osman WM, et al. (2020), em que a associação do polimorfismo *rs9939609* (T>A) em adultos dos Emirados Árabes perdeu significância após ajustes estatísticos rigorosos (correção de Bonferroni).

Outro ponto importante refere-se à idade de manifestação dos efeitos do polimorfismo *FTO*. Em estudos conduzidos por Molina-Luque R, et al. (2021) e Reuter ÉM, et al. (2021), observou-se que a presença do alelo A em crianças e adolescentes já estava associada a IMC elevado, dislipidemias e obesidade central, o que sustenta a hipótese de que intervenções precoces podem modificar resultados clínicos em portadores desses alelos.

Além disso, está revisão evidencia que o *FTO* não deve ser visto de forma isolada. Estudos como os de (Srivastava A, et al., 2016; Rana S e Bhatti AA 2020) indicam que a ocorrência de múltiplos SNPs (*rs8050136 (C>A)*, *rs1421085 (T>C)*, *rs17817449 (T>A, G)* podem potencializar o risco metabólico. Essa multiplicidade genética sugere a urgência de modelos de risco genômico composto, e não apenas focados em SNPs únicos.

Logo, se tratando de abordagens preventivas, poucos estudos analisaram intervenções. Um dos raros exemplos foi o de Nascimento GA et al. (2018), que mostrou que o exercício físico, apesar de benéfico, não neutraliza os efeitos genéticos do SNP *rs9939609 (T>A)*. Essa informação reforça a necessidade de estratégias personalizadas e integrativas de saúde pública, que combinem rastreamento genético com intervenções comportamentais.

Por fim, o estudo de Czogała W, et al. (2021) amplia o debate ao investigar não apenas SNPs, mas a expressão gênica de *FTO*, indicando que níveis elevados da proteína estão diretamente associados ao acúmulo de gordura e alterações metabólicas. Isso remete à discussão sobre mecanismos epigenéticos regulatórios, como metilação e microRNAs, que podem ser influenciados por dieta, estresse e exposição ambiental (FONSECA LV et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências analisadas, conclui-se que os polimorfismos do gene *FTO*, especialmente o SNP *rs9939609 (T>A)*, apresentam associação significativa com manifestações clínicas da SM como obesidade central, resistência à insulina, dislipidemias e hipertensão arterial, sendo essa relação modulada por fatores genéticos, epigenéticos e ambientais. A heterogeneidade de resultados entre diferentes grupos populacionais reforça a necessidade de abordagens personalizadas, que considerem tanto a variabilidade genética quanto o ambiente socioeconômico e o estilo de vida. Assim, o reconhecimento do *FTO* como biomarcador de risco pode orientar estratégias mais precisas de prevenção, rastreamento e intervenção precoce, contribuindo para políticas públicas em saúde coletiva mais equitativas e baseadas em evidências.

REFERÊNCIAS

1. BARROS LMC, MIRANDA LPA. Síndrome metabólica e sua relação com hábitos alimentares em indivíduos atendidos em uma clínica do Sul de Minas Gerais. Studies in Health Sciences. 2025; 6(1): e14900.
2. BEN HALIMA M, et al. The rs9939609 polymorphism in the fat mass and obesity associated (FTO) gene is associated with obesity in Tunisian population. Biomarkers. 2018; 23(8): 775-782.
3. ÇÖL N, et al. Adolescent obesity and the role of the fat mass and obesity-associated gene polymorphism. Clinical and Investigative Medicine. 2017; 40(6): E235-E242.
4. CUNHA RCS, et al. A influência do polimorfismo rs9939609 do gene FTO na predisposição à obesidade e na responsividade a diferentes disciplinas nutricionais. Revista Brasileira de Desenvolvimento. 2021; 7(4): 41743–41762.
5. CZOGAŁA W, et al. Methylation and Expression of FTO and PLAG1 Genes in Childhood Obesity: Insight into Anthropometric Parameters and Glucose–Lipid Metabolism. Nutrients. 2021; 13(5): 1683.
6. DE OLIVEIRA CB, et al. Obesidade e Síndrome Metabólica: Mecanismos Hormonais e Abordagem Terapêutica. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. 2025; 7(3): 1789–1808.
7. ELQUEJ S, et al. Association of rs9939609 Polymorphism with Metabolic Parameters and FTO Risk Haplotype Among Tunisian Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2016a; 14(2): 1-8.
8. ELQUEJ S, et al. Association of Genetic Variants in the FTO Gene with Metabolic Syndrome: A Case-Control Study in the Tunisian Population. Journal of Diabetes and Its Complications. 2016b; 30(5): 815-821.
9. ENGIN A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome: correlative clinical evaluation based on phenotypes. In: Engin A, Engin AB, (orgs). Obesity and Lipotoxicity. Cham: Springer, 2024; p. 1-25.
10. FAHED G, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(2): 786.
11. FONSECA LV, et al. Síndrome metabólica: abordagem multidisciplinar, complicações e perspectivas futuras. Brazilian Journal of Health Review. 2024; 7(9): e74296.
12. GUCLU-GEYIK F, et al. Risk of obesity and metabolic syndrome associated with FTO gene variants discloses clinically relevant gender difference among Turks. Molecular Biology Reports. 2016; 43: 485–494.
13. HARDY DS, et al. Ancestry specific associations of FTO gene variant and metabolic syndrome: A longitudinal ARIC study. Medicine. 2020; 99(6): e18820.
14. LOPES JFCV. Obesidade e doenças crônicas no sistema único de saúde: estratégias para prevenção e controle. Revista CPAQV - Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida. 2025; 17(1): 15.
15. MASENGA SK, et al. Oxidative Stress Mechanisms in Metabolic Syndrome. International journal of molecular sciences. 2023; 24(9): 7898.
16. MOLINA-LUQUE R, et al. Association between the FTO SNP rs9939609 and Metabolic Syndrome in Chilean Children. Nutrients. 2021; 13(6): 2014.
17. NASCIMENTO GA, et al. FTO rs9939609 Does Not Interact with Physical Exercise but Influences Basal Insulin Metabolism in Brazilian Overweight and Obese Adolescents. Journal of Obesity. 2018; p. 3134026.
18. NASSER FA, et al. The association of the common fat mass and obesity associated gene polymorphisms with type 2 diabetes in obese Iraqi population. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019; 13(4): 2451-2455.
19. Neeland, I.J. et al. The metabolic syndrome. Nat Rev Dis Primers (2024) 10:77. DOI: 10.1038/s41572-024-00563-5.
20. PAPPAN N, AWOSIKA AO, REHMAN A. Dislipidemia. StatPearls. Ilha do Tesouro (FL): StatPearls Publishing. 2024.
21. OLIVEIRA ACC, et al. Efeitos dose-resposta da terapia vibratória sistêmica e a relação entre funcionalidade, flexibilidade, qualidade de vida, qualidade do sono, parâmetros bioquímicos e indicadores antropométricos em indivíduos com Síndrome Metabólica. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2024.

22. OLIVEIRA LJS. Polimorfismo rs9939609 em FTO e sua relação com a obesidade. Revista Multidisciplinar em Saúde. 2022; 3(2): 79-89.
23. OLIVEIRA RC, et al. Síndrome metabólica e sua associação com polimorfismos nos genes FTO, TCF7L2 e ADRB3: uma revisão sistemática. Revista Eletrônica Acervo Saúde. 2023; 23(7): e13020.
24. OSMAN WM, et al. Clinical correlations and genetic associations of metabolic syndrome in the United Arab Emirates. Gene. 2020; 738: 144476.
25. RANA S, BHATTI AA. Association and interaction of the FTO rs1421085 with overweight/obesity in a sample of Pakistani individuals. Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. 2020; 25: 1321–1332.
26. REUTER ÉM, et al. FTO gene polymorphism and longitudinal changes in nutritional/obesity status in children and adolescents: Schoolchildren's health cohort study. European Journal of Pediatrics. 2021; 180: 3313-3321.
27. SALIBA LC, et al. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome: Impact on Diabetes Progression. Journal of Medical and Biosciences Research. 2025; 2(2): 660–674.
28. SANTOS SP. Avaliação da síndrome metabólica e os fatores associados em profissionais de saúde que atuam em serviços de alta complexidade. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2022.
29. SEONG J, KANG JY, SUN JS, KIM KW. Hypothalamic inflammation and obesity: a mechanistic review. Arch Pharm Res. 2019 May;42(5):383-392.
30. SILVA NLR, et al. Alterações na ingestão energética e composição nutricional em pacientes submetidos à Bypass em Y-DE-ROUX: influência da variante rs17782313 próxima ao MC4R. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.
31. SRIVASTAVA A, et al. Association of FTO and IRX3 genetic variants to obesity risk in north India. Annals of Human Biology. 2016; 43(2): 1-8.
32. WRZOSEK M, et al. Association between rs9930506 polymorphism of the fat mass & obesity-associated (FTO) gene & onset of obesity in Polish adults. Indian Journal of Medical Research. 2016; 143(3): 281-287.
33. YANG M, et al. The Effects of Genetic Variation in FTO rs9939609 on Obesity and Dietary Preferences in Chinese Han Children and Adolescents. PLoS ONE. 2014; 9(8): e104574.