



ARTIGO ORIGINAL

Association between the *FTO* gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region[☆]



Liliane dos Santos Rodrigues ^{a,*}, Alcione Miranda dos Santos ^b,
Mayara Ingrid Sousa Lima ^a, Vanda Maria Ferreira Simões ^b e Silma Regina Pereira ^a

^a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Departamento de Biologia, São Luís, MA, Brasil

^b Universidade Federal do Maranhão (UFMA), Departamento de Saúde Pública, São Luís, MA, Brasil

Recebido em 24 de fevereiro de 2019; aceito em 13 de maio de 2019

KEYWORDS

Cohort;
Body fat;
rs9939609
Polymorphism

Abstract

Objective: To investigate the association between the *FTO* gene polymorphism with obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region.

Method: This was a case-control study with adolescents aged 18 to 19 years. The case group consisted of 378 obese individuals and the control group of 378 non-obese individuals. Obesity was measured by percentage of body fat using the air displacement plethysmography technique. The study variables included data on socioeconomics, demographics, lifestyle, physical activity, waist circumference, waist-to-height ratio, and body mass index. To identify the rs9939609 polymorphism of the *FTO* gene, blood samples were obtained for genomic DNA extraction by the real-time PCR (Polymerase Chain Reaction) technique. Categorical variables were compared between the groups by the chi-squared test. The normality of the anthropometric measurements body mass index, waist circumference, waist-to-height ratio, and percentage of body fat was evaluated by the Shapiro-Wilk test. Comparison of the anthropometric measurements, stratified by the polymorphism genotypes, was performed by the Kruskal-Wallis test. The Hardy-Weinberg equilibrium was calculated. The significance level was set at 5%.

Results: The variables gender, age, and physical activity showed significant differences between the groups ($p < 0.001$). The samples of obese and non-obese adolescents were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p = 0.0515$). There was no significant difference between the genotypic ($p = 0.719$) and allelic frequencies ($p = 0.812$) regarding the case and control groups. When comparing

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.05.006>

[☆] Como citar este artigo: Rodrigues LS, Santos AM, Lima MI, Simões VM, Pereira SR. Association between the *FTO* gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. J Pediatr (Rio J). 2020;96:630–7.

Estudo vinculado à Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: lilik.beq@hotmail.com (L.S. Rodrigues).

PALAVRAS-CHAVE

Coorte;
Gordura corporal;
Polimorfismo
rs9939609

the anthropometric measurements according to the genotypes (AA, AT, and TT), no significant difference was observed for body mass index ($p = 0.337$), waist circumference ($p = 0.3473$), percentage of body fat ($p = 0.7096$), and waist-to-height ratio ($p = 0.2584$).

Conclusion: The excess adiposity of the study adolescents was not influenced by their genotype. © 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Relação do polimorfismo do gene *FTO* com a obesidade em adolescentes do nordeste brasileiro**Resumo**

Objetivo: Investigar a relação do polimorfismo do gene *FTO* com obesidade em adolescentes no Nordeste brasileiro.

Método: Estudo caso-controle realizado com adolescentes de 18 a 19 anos. O grupo caso foi formado por 378 indivíduos obesos e o controle por 378 não obesos. Obesidade foi medida pelo percentual de gordura corporal pela técnica de pletismografia por deslocamento de ar. Variáveis em estudo englobam dados socioeconômicos, demográficos, hábitos de vida, atividade física, circunferência da cintura, razão cintura-estatura e índice de massa corporal. Para identificação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* foram obtidas amostras de sangue para extração do DNA genômico pela técnica de PCR em tempo real. Variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos pelo teste qui-quadrado. Normalidade das medidas antropométricas índice de massa corporal, circunferência da cintura, razão cintura-estatura e percentual de gordura corporal foram avaliados pelo teste Shapiro-Wilk. Comparação das medidas antropométricas, estratificadas pelos genótipos do polimorfismo, foi realizada pelo teste Kruskal-Wallis. Calculou-se o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Nível de significância adotado de 5%.

Resultados: As variáveis sexo, idade e atividade física apresentaram diferenças significativas entre os grupos ($p < 0,001$). As amostras dos adolescentes obesos e não obesos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,0515$). Não houve diferença significativa entre as frequências genotípicas ($p = 0,719$) e alélicas ($p = 0,812$) em relação aos grupos caso e controle. Quando comparadas as medidas antropométricas segundo os genótipos (AA, AT e TT), não foi observada diferença significativa do índice de massa corporal ($p = 0,3337$), circunferência da cintura ($p = 0,3473$), percentual de gordura corporal ($p = 0,7096$) e razão cintura-estatura ($p = 0,2584$).

Conclusão: O excesso de adiposidade dos adolescentes em estudo não foi influenciado pelo genótipo.

© 2019 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, apresenta complicações que podem ser observadas com maior frequência em pessoas cada vez mais jovens. Alguns fatores estão relacionados a esse quadro, entre eles fatores ambientais, estilo de vida do indivíduo, alimentação diferenciada e contaminantes ambientais que podem agir como desreguladores endócrinos.¹

As condições sociais dos adolescentes são definidas de acordo com o ambiente ao qual eles estão inseridos.² Nesse sentido, a alimentação nessa fase é altamente calórica, com ingestão de produtos ultraprocessados, além de hábitos de vida inadequados marcados pelo sedentarismo e uso excessivo de aparelhos eletrônicos, são aspectos que contribuem para o desenvolvimento da obesidade.³ Além disso, a constituição genética do indivíduo também pode contribuir para o aparecimento da obesidade, principalmente quando associada a um estilo de vida inadequado.⁴

A obesidade contribui para o aparecimento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).² Segundo Afman e Müller,⁵ as DCNTs, como diabetes melito tipo 2 (DM2), síndrome metabólica (SM) e doenças cardiovasculares (DCV), resultam dessas associações, ambientais e genéticas, interferem na vida das pessoas quando essas são obesas ou com sobrepeso.

Aproximadamente 70% das crianças e adolescentes obesos tendem a se tornar adultos obesos também.⁶ O excesso de peso está associado com o aumento gradual do risco de morbidade e mortalidade na idade adulta, uma vez que a obesidade é um dos fatores de risco para as doenças e agravos não transmissíveis, principais causas de óbitos em adultos.

Isso pode acarretar maior risco de morte prematura e incapacidade na vida adulta, uma vez que no Brasil, entre os adolescentes (10 a 19 anos), pelo menos um quinto estava com excesso de peso e 4,9% estavam obesos, com maiores índices na população masculina e no grupo de 10 a 11 anos.⁷

Do ponto de vista genético são descritos na literatura diferentes polimorfismos que estariam associados à obesidade.⁸ Entre esses, o gene *FTO* – *Fat Mass and Obesity Associated* (Massa Gorda e Obesidade Associadas) apresenta polimorfismos de base única (SNPs) relacionados ao processo de alteração metabólica e, por isso, a presença deles tem uma relação direta com o estado de obesidade, sobrepeso e outras patologias.⁹

O polimorfismo do gene *FTO* mais investigado e associado com a obesidade é o rs9939609, caracterizado pela substituição de T por A no intron 1. Estudos indicam que os indivíduos que são homocigotos para o alelo de risco (alelo A) têm aproximadamente 3 kg ou mais e um risco 1,7 vez maior de serem obesos quando comparados aos homocigotos para o alelo T.¹⁰ Hunt et al.¹¹ demonstram que esse SNP está associado ao aumento de risco de indivíduos adultos desenvolverem obesidade e outras DNCTs.

No Brasil, Silva et al.¹² fizeram um estudo com crianças e adolescentes do Rio Grande do Sul, com uma amostra de 348 crianças acompanhadas do nascimento aos oito anos e outra composta por 615 crianças e adolescentes de quatro a 18 anos. Os autores observaram que os indivíduos com genótipo A/A têm maior escore-Z de índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal e dobras cutâneas. Por outro lado, Souza et al.¹³ fizeram estudo com adultos e crianças, também no Brasil, e observaram a ausência de associação entre o gene *FTO* e medidas antropométricas usadas nas comparações.

Fica evidente que, em sua maioria, os estudos que relacionam os polimorfismos no gene *FTO* e obesidade foram feitos com populações adultas e em países europeus e ou asiáticos ou em regiões brasileiras predominantemente de descendência europeia, onde as populações são geneticamente mais homogêneas, quando comparadas àquelas dos países latino-americanos, tipicamente miscigenadas.¹⁴ E, por isso, muitas vezes os resultados não necessariamente são os mesmos nos diferentes grupos étnicos ou agrupamentos organizados por faixa etária.

Dessa forma, o objetivo deste estudo é investigar a relação de um polimorfismo no gene *FTO* com obesidade em adolescentes do município de São Luís, Maranhão, Brasil.

Metodologia

Tipo de estudo

Estudo caso-controle com os adolescentes (18 a 19 anos) da Coorte RPS de São Luís, Maranhão. A Coorte RPS engloba as cidades de Ribeirão Preto – SP, Pelotas – RS e São Luís – MA, tem como objetivo principal avaliar a saúde de indivíduos nascidos em 1997 e acompanhar a saúde deles até a chegada da vida adulta. Para isso, são coletados dados periodicamente sobre amamentação, estimulação em casa, transtornos mentais, violência, nutrição, composição corporal, sono, atividade física, fatores genéticos, entre outros.

População e amostra em estudo

A população em estudo consistiu em 2.515 adolescentes. Foram excluídos adolescentes sem informações das principais variáveis (percentual de gordura, peso, altura, sexo e

idade). Assim, a população foi composta por 2.382 adolescentes.

O tamanho amostral foi calculado considerando nível de confiança de 95%, poder de 80%, *odds ratio* (OR) mínima estimada *a priori* de 2,0, frequência de 16%¹⁰ para SNP rs9939609 do gene *FTO* em indivíduos homocigotos para o alelo de risco (A) e relação de um caso para um controle. Assim, foram necessários 682 adolescentes, 341 casos e 341 controles.

Definiram-se como obesos (casos) os adolescentes com percentual de gordura corporal (%GC) acima de 25% (meninos) e acima de 30% (meninas), total de 629. Como controles, meninas com %GC ≤ 25% e meninos com %GC ≤ 30% (n = 1.753). Em ambos os grupos, os adolescentes foram selecionados de forma aleatória considerando o tamanho mínimo amostral de cada grupo, foram elegíveis todos os adolescentes incluídos.

O estudo incluiu 782 adolescentes, entretanto não houve amplificação na amostra de 26 adolescentes, que foram excluídos. Assim, a amostra final foi composta por 756 adolescentes, 378 do grupo de não obesos (controle) e 378 do grupo obesos (caso).

Dados socioeconômicos e demográficos/hábitos de vida

As variáveis socioeconômicas e demográficas avaliadas foram: idade, sexo, renda familiar, escolaridade, etnia/cor, número de moradores no domicílio e Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB), situação conjugal, país separados ou divorciados, ocupação e tabagismo. Essas informações foram obtidas por entrevista estruturada, conforme questionários padronizados da Coorte RPS.

Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 - DSM IV ou apenas MINI, é uma entrevista voltada para o diagnóstico de transtornos mentais como o de personalidade antisocial e risco de suicídio. Contudo, usaram-se apenas informações referentes ao etilismo.¹⁵ Ao serem perguntados sobre a frequência com que consomem bebidas que contenham álcool, considerou-se como “não” os que responderam “nunca” e “sim” os que afirmaram consumir “uma ou mais de uma vez por semana”.

Avaliou-se o nível de atividade física através do Inquérito de Atividade Física Recordatório de 24 horas, criado a partir do *Self Administered Physical Activity Checklist* (SAPAC),¹⁶ classificado em sedentário, baixo, moderado e alto.¹⁷

Avaliação antropométrica e nutricional

Medidas de peso (em kg) foram aferidas por meio da balança da marca Filizola® acoplada ao sistema da pletismografia por deslocamento de ar (PDA). Solicitou-se aos participantes que se posicionassem descalços, em posição ereta no centro da balança, com o mínimo de roupa possível, cabeça orientada no plano horizontal de Frankfurt e sem adornos, para executar a aferição da estatura, em centímetros, com o auxílio do estadiômetro portátil da marca Altura Exata®. Com base nesses dados, foi calculado o IMC por meio da razão: peso corporal (kg)/altura (m²).

Usaram-se as medidas de circunferência da cintura (CC), que consiste na medida (em cm) no ponto médio entre a

crista ilíaca e a última costela. Cada participante foi medido duas vezes, o resultado final foi a média das duas medidas.

Avaliou-se a proporção de gordura central pela estatura dos participantes através da razão cintura-estatura (RCE), calculada pela divisão da medida da circunferência da cintura (cm) pela altura (cm). Os pontos foram determinados segundo Ashwell e Hsieh,¹⁸ indicado para adolescentes de ambos os sexos, considerou-se adequado para valores inferiores a 0,50.

O estado nutricional dos adolescentes foi avaliado pelo IMC, adotaram-se como critério de classificação os valores para idade e sexo e os respectivos pontos de corte propostos pela *World Health Organization*¹⁹ para indivíduos de 10 a 19 anos e para os jovens acima de 19 seguiu-se a classificação da *World Health Organization*.²⁰

A avaliação da gordura corporal total foi feita pelo método PDA no aparelho Bod Pod® Gold Standard da marca Cosmed. Estimou-se o %GC pela equação de Siri.²¹ Segundo a classificação de Williams et al.,²² considerou-se com excesso os meninos que apresentaram percentual acima de 25% e as meninas acima de 30%.

Polimorfismo do gene *FTO*

Foram coletadas amostras de 5 mL de sangue total da veia cubital e conservadas sob refrigeração. Para extração do DNA genômico, usou-se o DNA Blood Mini Kit (Qiagen, CA, USA), através do extrator automático (QIAcube, CA, USA), conforme recomendações do fabricante. Em seguida, foram armazenadas em freezer a -20 °C por período indeterminado a fim de evitar possível perda de material ou contaminações.

Para a quantificação do DNA extraído usou-se um espectrofotômetro do tipo NanoDrop (Termo Scientific, USA), de acordo com as instruções do fabricante.

A análise do SNP rs9939609 do gene *FTO* foi feita através do ensaio rhAmp™ SNP Genotyping System (IDT Biotechnology) em um equipamento de PCR em tempo real 7500 Fast System (Applied Biosystems, CA, USA). Os reagentes foram adquiridos comercialmente e usados de acordo com as normas do fabricante.

Análise estatística

Foi feita no programa STATA14.0. A normalidade das medidas antropométricas (IMC, CC, RCE e %GC) foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. As variáveis em estudo do grupo caso foram comparadas com as do grupo controle pelo teste qui-quadrado.

Para os dados genéticos, foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg.²³ Para a comparação das médias das medidas antropométricas estratificadas pelos diferentes genótipos do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* foi usado o teste de Kruskal-Wallis. Em todos os testes, o nível de significância adotado de 5%.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão

(Nº 1.302.489), de acordo com a Resolução CNS nº. 466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS.

Resultados

A amostra total é composta por 461 meninas e 297 meninos, com média de 18,34 anos. O grupo caso foi caracterizado por 80,95% indivíduos do sexo feminino; 61,64% com 18 anos ou menos; 61,33% pardos; 95,77% solteiros; 71,43% estavam no ensino médio ou no superior; 85,45% afirmaram não trabalhar; 26,46% tinham renda familiar de um a dois salários mínimos; 52,91% tinham pais não separados e 65,87% foram classificados como pertencentes à classe social B. Em relação ao estilo de vida, observou-se que 60,32% eram sedentários, 96,03% não fumavam e 58,47% não consumiam bebida alcoólica (tabela 1).

No grupo controle, 58,99% dos indivíduos são do sexo masculino; 70,63% com 18 anos; 62,43% declararam-se pardos; 96,03% solteiros; 64,81% dos adolescentes concluíram o ensino médio ou estavam no ensino superior; 85,45% não trabalhavam; 29,89% tinham renda familiar de um a dois salários mínimos no mês anterior à entrevista; 51,06% tinham pais separados e 64,19% estavam na classe B. Quanto ao estilo de vida, 49,47% eram sedentários, 97,07% não fumavam e 57,60% não ingeriam bebidas alcoólicas. Apenas as variáveis sexo, idade e atividade física apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p < 0,001$) (tabela 1).

Os grupos caso e controle estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p = 0,0515$). A distribuição do rs9939609 não foi estatisticamente diferente em relação às frequências genotípicas ($p = 0,719$) e alélicas ($p = 0,812$) (tabela 2).

Em relação às medidas antropométricas da amostra total segundo o genótipo dos adolescentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre as médias de IMC ($p = 0,3337$), CC ($p = 0,3473$), %GC ($p = 0,7096$) e RCE ($p = 0,2584$) quando se comparam os diferentes genótipos (tabela 3).

Para fins de comparação, são apresentados resultados de estudos que avaliaram associação entre obesidade e polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*. Foram usados IMC ou DXA como critério de definição de obesidade. Diferentes prevalências de obesidade foram observadas, bem como as frequências alélicas (FA) e genômicas (FG) (tabela 4).

Neste estudo, a FG do gene *TT* foi superior à frequência apresentada no estudo de Pereira et al.⁴ e Reuter et al.,²⁴ porém inferior ao estudo de Flores et al.²⁵ e Xi et al.²⁶ Com relação ao gene *AT*, a FG foi superior aos demais estudos considerados na tabela 4. Já o gene *AA* apresentou menor frequência quando comparado com os estudos de Pereira et al.⁴ e Reuter et al.,²⁴ porém maior do que o estudos de Flores et al.²⁵ e Xi et al.²⁶ Em relação à FA de *T*, encontramos maior frequência do que Pereira et al.⁴ e Reuter et al.²⁴ e para o alelo *A* menor FA.

Discussão

O SNP rs9939609 do gene *FTO* é amplamente estudado no meio científico, principalmente em relação à sua influência sobre o organismo. Wahlén et al.,²⁷ ao estudar a relação

Tabela 1 Características socioeconômicas, demográficas e de estilo de vida dos participantes da Coorte RPS de São Luís, Maranhão, Brasil, 2019

Variáveis	Total		Não obesos		Obesos		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
<i>Sexo</i>							
Masculino	295	39,02	223	58,99	72	19,05	< 0,001
Feminino	461	60,98	155	41,01	306	80,95	
<i>Idade (anos)</i>							
18	500	66,14	267	70,63	233	61,64	0,009
19	256	33,86	111	29,37	145	38,36	
<i>Cor da pele</i>							
Branca	166	22,05	78	20,63	88	23,47	0,585
Preta	121	16,07	64	16,93	57	15,20	
Parda	466	61,89	236	62,43	230	61,33	
<i>Situação conjugal</i>							
Solteiro(a)	725	95,90	363	96,03	362	95,77	0,640
Casado(a)	8	1,06	5	1,32	3	0,79	
União consensual	23	3,04	10	2,65	13	3,44	
<i>Escolaridade</i>							
A/ FI-i	1	0,13	0	0,00	1	0,26	0,120
FI-c/ FII-i	1	0,13	1	0,26	0	0,00	
FII-c/ M-i	239	31,61	132	34,92	107	28,31	
M-c/ S-i	515	68,12	245	64,81	270	71,43	
<i>Trabalho</i>							
Não	646	85,45	323	85,45	323	85,45	1,000
Sim	110	14,55	55	14,55	55	14,55	
<i>Renda familiar (salário mínimo)</i>							
< 1	129	17,06	72	19,05	57	15,08	0,118
1 < 2	213	28,17	113	29,89	100	26,46	
2 < 3	118	15,61	57	15,08	61	16,14	
3 < 4	75	9,92	37	9,79	38	10,05	
≥ 4	118	15,61	60	15,87	58	15,34	
Ignorado	103	13,62	39	10,32	64	16,93	
<i>Pais separados</i>							
Não	393	51,98	193	51,06	200	52,91	0,610
Sim	363	48,02	185	48,94	178	47,09	
<i>CCEB</i>							
Classe A	63	8,34	27	7,16	36	9,52	0,237
Classes B	491	65,03	242	64,19	249	65,87	
Classes C	199	26,36	106	28,12	93	24,60	
Classes D-E	2	0,26	2	0,53	0	0,00	
<i>Atividade física</i>							
Sedentário	373	49,47	145	38,56	228	60,32	<0,001
Baixo	93	12,33	49	13,03	44	11,64	
Moderado	167	22,15	101	26,86	66	17,46	
Alto	121	16,05	81	21,54	40	10,58	
<i>Tabagismo</i>							
Não	728	96,55	365	97,07	363	96,03	0,433
Sim	26	3,45	11	2,93	15	3,97	
<i>Etilismo</i>							
Não	437	58,03	216	57,60	221	58,47	0,810
Sim	316	41,97	159	42,40	157	41,53	

A, analfabeto; FI-ib, fundamental I incompleto; FI-c, fundamental I completo; FII-i, fundamental II incompleto; FII-c, fundamental II completo; M-i, médio incompleto; M-c, médio completo; S-i, superior incompleto; CCEB, Critério de Classificação Econômica Brasil. p-valor: significativo quando inferior a 0,05.

Tabela 2 Frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* na Coorte RPS de São Luís, Maranhão, Brasil, 2019

Gene (SNP)	Genótipo	Não obesos (%GC)		Obesos (%GC)		p-valor ^a
		N: 378	FG (%)	N: 378	FG (%)	
<i>FTO</i> (rs9939609)	TT	146	38,62	153	40,48	0,719
	AT	181	47,88	170	44,97	
	AA	51	13,49	55	14,55	
	Alelos	N: 378	FA (%)	N: 378	FA (%)	0,812
	T	473	62,57	480	63,16	
A	283	37,43	280	36,84		

SNP, polimorfismo de substituição simples; GC, percentual de gordura corporal; FG, frequência genotípica; *FTO*, *Fat Mass and Obesity Associated*; FA, frequência alélica; A, alelo de risco para a obesidade.

^a Teste qui-quadrado.

Tabela 3 Comparação entre as médias das medidas antropométricas e o genótipo na amostral total de adolescentes da Coorte RPS de São Luís, Maranhão, Brasil, 2019 (n = 756)

Medida	<i>FTO</i> rs9939609						p-valor ^a
	A/A		A/T		T/T		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
IMC	23,56	4,26	23,03	4,24	23,47	4,40	0,3337
CC	84,16	7,98	83,75	9,27	84,92	9,87	0,3473
%GC	26,15	11,30	25,41	11,86	26,25	11,44	0,7096
RCE	0,50	0,05	0,50	0,05	0,51	0,06	0,2584

FTO, *fat mass and obesity associated*; DP, desvio-padrão; IMC, índice de massa corporal (kg/m²); CC, circunferência da cintura (cm); %GC, percentual de gordura corporal; RCE, relação cintura-estatura (cc/a).

^a Teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 Prevalência de obesidade, frequências alélicas e genômicas de diferentes estudos

Tipo de estudo	Obesos (%)	FG ^a (%)			FA ^b (%)		Referências
		TT	AT	AA	T	A	
Caso-controle	53,3	20,0	23,1	22,6	46,9	49,5	Pereira et al. ⁴
Transversal	34,5	33,1	28,9	57,4	59,3	40,7	Reuter et al. ²⁴
Transversal	12,0	77,0	22,0	1,0	87,0	13,0	Flores et al. ²⁵
Transversal	35,1	74,4	23,4	2,1	86,2	13,8	Xi et al. ²⁶

^a Frequência genotípica.

^b Frequência alélica.

entre metabolismo celular de gordura e esse SNP, chegaram à conclusão de que indivíduos heterozigotos (AT) para esse polimorfismo teriam uma capacidade maior de deterioração de lipídeos devido a uma elevada concentração de um composto orgânico chamado glicerol. Outro dado relevante acerca desse SNP é a possível relação dele com o hábito alimentar. Acredita-se que os portadores do alelo A, tanto em homozigose quanto em heterozigose, teriam maior preferência por comidas gordurosas e pouco controle para evitar o consumo delas.

Neste estudo, o SNP analisado não foi associado à obesidade. Além disso, é importante ressaltar que os valores de IMC foram próximos em relação aos diferentes genótipos (AA, AT e TT), o que pode enfatizar a ausência da relação desse genótipo com o IMC.

A relação desse polimorfismo com a obesidade tem conclusões bastante diversificadas na literatura e a frequência é bastante variada de acordo com o grupo étnico estudado ou ainda quando os estudos são feitos em populações adultas, adolescentes ou crianças.

No estudo de Pereira et al.⁴ com o objetivo de avaliar a relação entre polimorfismos dos genes *FTO*, *AKT1* e *AKTIP* com a obesidade infantil foi estudada em uma amostra composta por crianças brasileiras, 195 obesas e 153 não obesas, mas também não foi encontrada associação entre os polimorfismos e a obesidade/sobrepeso. Segundo os autores, embora diversas variações do gene *FTO* tenham sido associadas à obesidade em populações com histórico europeu, seus efeitos em outras etnias ainda devem ser estabelecidos e a mistura étnica brasileira pode ser um motivo para a

inexistência de associação desde polimorfismo com a obesidade.

Ainda no Brasil, outro estudo apontou ausência de associação entre parâmetros metabólicos e antropométricos e os polimorfismos no gene *FTO*, em uma amostra composta por crianças e adolescentes. A explicação dos autores para esse resultado relaciona-se ao fato de a população brasileira ser miscigenada e heterogênea.¹³

Entretanto, existem outros estudos, como o de Reuter et al.,²⁴ que encontraram uma associação significativa entre o alelo A do SNP rs9939609 do gene *FTO* e indivíduos obesos e/ou com sobrepeso classificados com o uso do IMC como parâmetro principal. Liu et al.²⁸ constataram que independentemente do local de origem da amostra, nesse caso 289 jovens europeus e negros americanos de 6 a 19 anos, a presença de ao menos um alelo A estava diretamente relacionada com o desenvolvimento da obesidade.

Corroborando nossos achados o estudo de Flores et al.²⁵ feito no México. Além de não terem encontrado uma relação significativa entre o genótipo e a composição corporal em escolares, tanto a frequência alélica de A quanto a genotípica de AA foram inferiores em relação às demais, com 13% e 1%, respectivamente. Contudo, o método usado por esses pesquisadores para a avaliação da composição corporal foi a técnica de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA).

Na literatura é muito comum o uso de IMC como forma de avaliar a composição corporal. Neste estudo usou-se a técnica de PDA para classificação de obesidade, que é considerada padrão-ouro para tal função. Cabe destacar que essa técnica apresenta mais sensibilidade e robustez, classifica um número maior de indivíduos como obesos quando comparado ao IMC.²⁹

A composição corporal varia muito em adolescentes e depende de idade, sexo, etnia, altura e maturação sexual.³⁰ Conforme apresentado na [tabela 4](#), diferentes prevalências de obesidade em adolescentes são encontradas na literatura. Dessa forma, as divergências apresentadas na literatura em relação à associação do gene *FTO* e obesidade pode ser explicada pelos diferentes métodos usados para classificação de obesidade em adolescentes.

Os resultados deste estudo indicam ainda que adolescentes apresentaram medidas antropométricas (IMC, CC, RCE, %GC) semelhantes, independentemente do genótipo. Xi et al.²⁶ fizeram um estudo com crianças e adolescentes obesos e não obesos de Pequim (China) com o intuito de investigar a associação entre o polimorfismo do gene *FTO* (rs9939609) com RCE, CC, %GC, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica, glicemia em jejum, entre outras variáveis relacionadas, e encontraram forte associação das medidas antropométricas com o polimorfismo.

Nesse contexto, mostra-se o quão discrepantes podem ser os achados referentes a essa temática, o que leva a diversas interpretações. Uma delas refere-se às diferentes prevalências dos alelos em relação a cada população.

As prevalências alélicas do nosso estudo foram muito semelhantes, visto que no grupo de não obesos foram de 37,43% e 62,57% e no grupo de obesos foram de 36,84% e 63,16% para os alelos A e T, respectivamente. Para toda a amostra as frequências foram de 37,23% para o alelo A e de 62,76% do alelo T. Isso indica a ausência de uma possível

associação entre as frequências alélicas e o grupo ao qual pertencem, categorizado pelo percentual de gordura corpórea.

Até este estudo, não havia dados acerca da prevalência dos alelos desse SNP na população do nordeste brasileiro, assim como não existem valores definidos que representem o Brasil para que se possa fazer uma comparação entre outros países ou continentes.

A literatura indica, portanto, que a relação desse SNP com a obesidade pode ter resultados bastante variados, até quando se compara com diferentes parâmetros antropométricos para classificação de obesidade ou indicadores de aumento de massa corpórea. Gupta et al.³¹ relatam que a composição étnica de uma população pode exercer forte influência sobre as frequências alélicas e genotípicas de polimorfismos e levar à necessidade de estudos que usem metodologias semelhantes em diferentes populações, a fim de validar os resultados com robustez e reprodutibilidade.

Nesse sentido, como ponto forte, este é o primeiro estudo feito com adolescentes do Nordeste brasileiro que usa diferentes medidas antropométricas, como o uso da técnica de PDA para classificar os grupos quanto à obesidade e, dessa forma, avaliar a relação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* com a obesidade. Como ponto fraco, há o elevado custo para executar o estudo.

Através da análise dos dados observou-se que não houve associação do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* com o desenvolvimento de obesidade, assim como não houve diferença entre as médias do IMC, CC, %GC e RCE com os diferentes genótipos.

Dessa forma, sugere-se que novos estudos de mesmo protocolo devam ser feitos. Tem-se em vista que existem controvérsias na literatura em relação à frequência desse SNP em relação ao grupo étnico estudado, assim como a discrepância dos achados em relação à faixa etária das populações analisadas.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (Fapema).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao CNPq, à FAPEMA, ao Hospital Universitário da UFMA, ao Laboratório de Genética e Biologia Molecular da UFMA, à coordenação do Consórcio Coorte RPS em São Luís e aos adolescentes que aceitaram participar do estudo.

Referências

1. Ribeiro CM. Investigação da atividade do fluoreno, naftaleno nonilfenol e procimidona sobre a adipogênese em cultura de células. Brasília: Universidade de Brasília: Dissertação; 2015.

2. Teixeira F, Mascarenhas LP, Suzuki CS, Smouter L, Novello D. Prevalência de fatores antropométricos e bioquímicos sobre o estado nutricional de adolescentes. *RBONE*. 2018;12: S1067–77.
3. Chae SM, Yeo JY, Hwang JH, Lee JH, Lim J, Kwon I. Weight control in adolescents: Focus groups with Korean adolescents and their teachers. *J Pediatr Nurs*. 2017;33:4–9.
4. Pereira PA, Alvim-Soares AM Jr, Sandrim VC, Lanna CM, Souza-Costa DC, Belo VA, et al. Lack of association between genetic polymorphism of *FTO* AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92:521–7.
5. Afman L, Müller M. Nutrigenomics: from molecular nutrition to prevention of disease. *J Acad Nutr Diet*. 2006;106:569–76.
6. Reilly JJ. Childhood obesity: An overview. *Child Soc*. 2007;21:390–6.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. IBGE, Rio de Janeiro. 2010 [Cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>.
8. Jesus ÍC, Alle LF, Percegon CG, Purim KS, Leite N. Relação entre polimorfismos genéticos, lipólise, metabolismo de lipídeos e exercícios aeróbios. *Pensar a Prática*. 2016;19. Available from: <https://www.revistas.ufg.br/fef/article/view/37232>.
9. Phani NM, Vohra M, Rajesh S, Adhikari P, Nagri SK, D'Souza SC, et al. Implications of critical PPAR γ 2 ADIPOQ and *FTO* gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. *Mol Genet Genomics*. 2016;291:193–204.
10. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316:889–94.
11. Hunt SC, Stone S, Xin Y, Scherer CA, Magness CL, Iadonato SP, et al. Association of the *FTO* gene with BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:902–4.
12. Silva CF, Zandoná MR, Vitolo MR, Campagnolo PD, Rotta LN, Almeida S, et al. Association between a frequent variant of the *FTO* gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. *BMC Med Genet*. 2013;14:34.
13. Souza NS, Melo ME, Fujiwara CT, Reinhardt HL, Santos A, Cercato C, et al. rs9939609 in the *FTO* gene is not related to obesity and worst metabolic profile in a cohort of obese Brazilian children and adolescents. *Obesity*. 2011;19:S1–234.
14. Ramos CF, Magna LA, Mello MP, Silva R, Moura-Neto RS. Genetic variation and relationships at six VNTR loci in two distinct sample populations in Brazil. *Ann Hum Biol*. 2004;31:660–8.
15. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22:106–15.
16. Sallis JF, Strikmiller PK, Harsha DW, Feldman HA, Ehlinger S, Stone EJ, et al. Validation of interviewer- and self-administered physical activity checklists for fifth grade students. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:840–51.
17. Benedetti TR, Antunes PD, Rodriguez-Añez CR, Mazo GZ, Petroski EL. Reprodutibilidade e validade do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) em homens idosos. *Rev Bras Med Esporte*. 2007;13:11–6.
18. Ashwell M, Hsieh SD. Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *Int J Food Sci Nutr*. 2005;56:303–7.
19. WHO, World Health Organization. Growth reference 5-19 years. 2007 [acesso em 04 jan 2018]. Disponível em: http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/.
20. WHO, World Health Organization. BMI classification; 2006 [acesso em 03 mar 2018]. Disponível em: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
21. Siri WE. Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. *Techniques for Measuring Body Composition*. 1961;61:223–44.
22. Williams DP, Going SB, Lohman TG, Harsha DW, Snnivasan SR, Webber LS, et al. Body Fatness and Risk for Elevated Blood Pressure Total Cholesterol, and Serum Lipoprotein Ratios in Children and Adolescents. *Am J Public Health*. 1992:82.
23. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169:505–14.
24. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC, Tornquist D, Klinger EI, Borges TS, et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (*FTO*) and family history for obesity. *J Pediatr*. 2016;92:493–8.
25. Flores K, Garcia O, Caamaño MC, Ronquillo D, Martínez G, Rosado J, et al. The presence of rs9939609 of *FTO* and rs17782313 of *MC4R* may not be associated with obesity, elevated glucose or altered lipid profile in school children of Queretaro: preliminary analysis. *FASEB J*. 2014;28:LB336.
26. Xi B, Shen Y, Zhang M, Liu X, Zhao X, Wu L, et al. The common rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene is associated with obesity risk in children and adolescents of Beijing, China. *BMC Med Genet*. 2010;11:107.
27. Wahlén K, Sjölin E, Hoffsted J. The common rs9939609 gene variant of the fat mass and obesity-associated gene *FTO* is related to fat cell lipolysis. *J Lipid Res*. 2008;49:607–11.
28. Liu G, Zhu H, Lagou V, Gutin B, Stallmann-Jorgensen IS, Treiber FA, et al. *FTO* variant rs9939609 is associated with body mass index and waist circumference, but not with energy intake or physical activity in European- and African-American youth. *BMC Med Genet*. 2010;11:57.
29. Santos SK, Costa RM, Santos RA, Nunes KG, Santos JO, Cavalcanti V. Validação preliminar de equações antropométricas para a estimativa da gordura corporal em triatletas amadores. *EFDeportes.com*. 2015;20. Acesso em 03/07/. Disponível em: <https://www.efdeportes.com/efd206/equacoes-antropometricas-em-triatletas-amadores.htm>.
30. Vieira AC, Alvarez MM, Marins VM, Sichieri R, Veiga GV. Desempenho de pontos de corte do índice de massa corporal de diferentes referências na predição de gordura corporal em adolescentes. *Cad Saude Publica*. 2006;22:1681–90.
31. Gupta V, Vinay DG, Rafiq S, Kranthikumar MV, Janipalli CS, Giambartolomei C, et al. Association analysis of 31 common polymorphisms with type 2 diabetes and its related traits in Indian sib pairs. *Diabetologia*. 2012;55:349–57.