

OS POLIMORFISMOS DOS GENES APOA5, FTO, MC4R E PPARY2 E SUAS ASSOCIAÇÕES COM A SÍNDROME METABÓLICA

Nicole Moura da Costa Alves (IC) e Ana Paula Pimentel Costa (Orientador)

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SMet) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores que englobam risco cardiovascular, distúrbios lipídicos e diabetes. Esta condição deve ter destacada a sua importância do ponto de vista epidemiológico, uma vez que essa síndrome, antes restrita a um grupo populacional adulto, está passando a originar também problemas de saúde pública em uma população mais jovem, fator este que implicará em graves problemas no futuro. Demonstra-se, portanto, a necessidade de estudos que se evidenciem nos campos genéticos da SMet, para, assim, predizer a suscetibilidade de um indivíduo vir a desenvolver essa condição, realizando, antecipadamente, intervenções eficazes em pessoas predispostas e, dessa forma, melhorar sua qualidade de vida. Dado este contexto, esta revisão bibliográfica analisou as prováveis correlações entre os polimorfismos dos genes PPARY2 (rs1801282), FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313) e APOA5 (rs662799) com os parâmetros descritores da Síndrome Metabólica (SMet), verificando as associações destes polimorfismos com riscos aumentados de desenvolvimento de SMet. Os resultados demonstraram claras associações dos polimorfismos estudados com a Síndrome Metabólica e suas comorbidades. Este trabalho visa produzir um banco de dados sobre esta temática, assim como gerar subsídios para a elaboração de futuros estudos, além de demonstrar a importância da análise e aplicação de estudos de polimorfismos genéticos relacionados com a Síndrome Metabólica.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Polimorfismos Genéticos. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MetS) is a complex disorder represented by a series of factors that include cardiovascular risk, lipid disorders, and diabetes. This condition should be highlighted for its importance from an epidemiological point of view, since this syndrome, previously restricted to an adult public group, is also starting to cause health problems in a younger population, a factor that will lead to serious problems in the future. Therefore, it is demonstrated the need for studies that are evidenced in the genetic fields of MetS, to, thus, predict the susceptibility of an individual developing this condition, performing, in advance, effective

intervention in predisposed people and improving their quality of life. Given this context, this bibliographic review analyzed the probable correlations between the polymorphisms of the PPAR γ 2 (rs1801282), FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313), and APOA5 (rs662799) genes with the descriptor parameters of the Metabolic Syndrome (MetS), verifying the associations of these polymorphisms with increased risks of developing MetS. The results showed clear associations of the studied polymorphisms with the Metabolic Syndrome and its comorbidities. This work aims to produce a database on this theme, as well as generate subsidies for the development of future studies, in addition to demonstrating the importance of analyzing and applying studies of genetic polymorphisms related to Metabolic Syndrome.

Keywords: Metabolic Syndrome. Genetic Polymorphisms. Risk Factors.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome Metabólica (SMet) é definida como uma associação de situações clínicas que incluem hipertensão arterial, dislipidemias, alterações do metabolismo da glicose e obesidade, especialmente abdominal, com depósitos intra-abdominais de gordura. Esse conjunto de diversos fatores coletivamente aumentam o risco e a gravidade de doenças crônicas, particularmente diabetes tipo II e doenças cardiovasculares (SAMSON e GARBER, 2014; SHERLING *et al.*, 2017). Essa síndrome, que até alguns anos atrás era observada apenas em adultos, hoje em dia já está originando também problemas de saúde pública em uma população jovem, fator este que implicará em graves problemas no futuro (SAKLAYEN, 2018; WITTCOPP e CONROY, 2017; BUSSLER *et al.*, 2017; POYRAZOGLU *et al.*, 2014).

Ainda assim, apesar da SMet possuir fatores relacionados aos estilos de vida modernos, como o sedentarismo e a má alimentação, intervenções que abrangem mudanças relacionadas a hábitos de dieta e exercícios físicos nem sempre possuem eficácia com determinada parte da população, dessa forma nota-se que algumas pessoas são geneticamente mais suscetíveis ao excesso de peso e doenças relacionadas a este fator do que outros indivíduos (MELANSON *et al.*, 2013).

Assim, demonstra-se que a etiologia desta síndrome é multifatorial, ou seja, decorrente da combinação de diversos fatores patogênicos e as respostas variáveis são atribuídas, em grande parte, a fatores genéticos (FANNING e O'SHEA, 2018). Estima-se que a herdabilidade da SMet varie de 20-60%, sugerindo que a genética desempenha um importante papel na patogênese desta condição (KHAN *et al.*, 2015; ROCHLANI *et al.*, 2017).

As alterações causadas pela SMet estão relacionadas a doenças habituais encontradas na população brasileira, como a hipertensão, alterações no metabolismo da glicose e no colesterol (SABOYA *et al.*, 2016; NEGRÃO *et al.*, 2005). Globalmente, 20% a 25% da população adulta apresenta esta condição (SOUZA *et al.*, 2015) e, em território brasileiro, pesquisas epidemiológicas isoladas indicaram frequências semelhantes às observadas mundialmente, variando em torno de 30% entre pessoas com idade entre 19 e 64 anos em diferentes regiões do país (RAMIRES *et al.*, 2018).

Assim, nota-se a importância de estudos que enfoquem nos campos genéticos da SMet, especificamente em polimorfismos de genes possivelmente relacionados a esta condição, e das interações entre os genes e o ambiente. Desta forma, através dessas pesquisas torna-se possível prever a suscetibilidade de um indivíduo vir a desenvolver essa síndrome, além de realizar antecipadamente intervenções eficazes em pessoas predispostas antes que seus tecidos e órgãos sejam danificados permanentemente, prevenindo e, assim,

melhorando a qualidade de vida (HOFFMAN *et al.*, 2015; YAMAGISHI e ISSO, 2017; JANCEY *et al.*, 2019).

A base genética da síndrome metabólica foi investigada em diversos estudos, como estudos familiares, estudos de gêmeos (VAN DONGEN *et al.*, 2013), estudos de associação de genes candidatos (ROCHE *et al.*, 2005) e estudos de associação em genoma completo (BROWN e WALKER, 2016). Diversas pesquisas revelaram que os polimorfismos dos genes APOA5 (rs662799), FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313) e PPAR γ 2 (rs1801282) possuem associações com riscos aumentados de desenvolvimento de SMet (KHAN *et al.*, 2015).

A apolipoproteína A5 (APOA5) é expressa principalmente no fígado e desempenha um papel fundamental na síntese e remoção de triglicerídeos (TG). Estudos recentes demonstraram que polimorfismos no gene APOA5, que codifica a proteína apoAV, levam à alterações da estrutura dessas moléculas, resultando em níveis lipídicos anormais e susceptibilidade à aterosclerose e demais doenças cardiovasculares. Das diversas variantes existentes em APOA5, o polimorfismo rs662799 (também conhecido como -1131T>C), acarreta em níveis aumentados de TG e mudanças nos tamanhos e concentrações de subpartículas altas de LDL e baixas de HDL, fatores estes que acabam por determinar outras comorbidades como a aterosclerose, a doença arterial coronariana e a DM2 (GUARDIOLA *et al.*, 2015).

O gene FTO é o gene responsável pela síntese da enzima desoxigenase dependente de alfa-cetoglutarato, fundamental no reparo e manutenção do DNA e do RNA. Essa enzima é principalmente ativa em áreas do cérebro associadas ao comportamento alimentar, relacionado à compulsão alimentar, a escolha de alimentos mais calóricos e à sensação de fome e saciedade (DA FONSECA *et al.*, 2019). Este gene vem sendo indicado como um potencial candidato à síndrome metabólica, sendo principalmente associado com uma de suas variantes genéticas, o polimorfismo rs9939609, localizado no íntron 1 do gene FTO e constituído pelos alelos T e A. Esta variante é um dos polimorfismos mais comumente replicados associados à obesidade em crianças e adultos, contudo, sua ação biológica em humanos ainda precisa ser totalmente estabelecida (AL-SERRI *et al.*, 2018).

O receptor de melanocortina 4 é uma proteína que em humanos é codificada pelo gene MC4R e é expresso em regiões do cérebro envolvidas na regulação da ingestão de alimentos e na regulamentação do apetite. Este gene vem sendo considerado um dos fatores hereditários conhecidos da obesidade através de, principalmente, uma de suas variantes genéticas, o polimorfismo rs17782313. Esta variante vem sendo indicada como causadora de alterações do sistema do controle de saciedade, entretanto, os resultados relatados não estão claros sobre como esta variante desempenha um papel na obesidade (YU *et al.*, 2020). Além

de seu papel na genética da obesidade, esta mutação também foi associada a fatores de risco cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e hipertensão (MARCADENTI, 2013).

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são fatores de transcrição pertencentes à família dos receptores nucleares que regulam o metabolismo de lipídeos, a homeostase da glicose e a inflamação. O gene PPAR- γ possui uma importante função na modulação da expressão de genes envolvidos na regulação da diferenciação do tecido adiposo e no metabolismo lipídico, bem como desempenha um papel fundamental na adipogênese (HSIAO e LIN, 2015). Ademais, estudos recentes sugerem que a ativação do PPAR- γ , pode determinar o risco de SMet, além de ter sido implicado como um modulador negativo na patologia de inúmeras doenças, incluindo obesidade, DM2, aterosclerose e câncer (RODRIGUES, 2018). Um polimorfismo de nucleotídeo único frequente encontrado nesse gene, rs1801282, tem atraído o foco de muitas pesquisas relacionadas com a Síndrome Metabólica e as comorbidades relacionadas a ela, como a obesidade, riscos cardiovasculares, DM2 e distúrbios lipídicos (CHEN *et al.*, 2015).

Portanto, dada a gravidade das comorbidades decorrentes da síndrome é preferível a prevenção desta, ao tratamento posterior. Deste modo, tornam-se fundamentais estudos relacionados que investiguem a correlação destas variantes com a síndrome metabólica, e sua possível associação com uma maior ou menor suscetibilidade à síndrome metabólica. Estas informações possibilitariam a detecção precoce e prováveis intervenções que terão um impacto significativo na saúde futura do adulto. Além disso, é necessário salientar que são poucos os levantamentos realizados sobre a SMet, seus descritores e fatores genéticos e/ou metabólicos de suscetibilidade em populações de adolescentes e jovens adultos, principalmente em território brasileiro.

Dado o volume de estudos e pesquisas sobre os polimorfismos genéticos associados à SMet, torna-se importante a realização de revisões bibliográficas cientificamente embasadas, uma vez que, para o melhor delineamento de futuras pesquisas dentro deste tema, é imprescindível a síntese, sistematização e análise das informações já disponíveis na literatura. Neste contexto, esta revisão bibliográfica investigou as possíveis correlações entre os polimorfismos dos genes PPARY2 (rs1801282), FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313) e APOA5 (rs662799) com os parâmetros descritores da Síndrome Metabólica (SMet) e analisou as associações destes polimorfismos com riscos aumentados de desenvolvimento de SMet.

2. DESENVOLVIMENTO DO ARGUMENTO

A Síndrome Metabólica compõe um conjunto de diversos fatores que coletivamente aumentam o risco e a gravidade de doenças crônicas. Ao longo dos últimos anos, essa síndrome passou a originar problemas de saúde em uma população mais jovem. Logo, dada a gravidade das comorbidades decorrentes da síndrome é preferível a sua prevenção ao seu futuro tratamento, principalmente em uma faixa etária jovem.

Em vista destes fatores e a magnitude das comorbidades decorrentes dessa condição, a investigação da associação de polimorfismos genéticos poderia surtir efeito na prevenção, através da detecção precoce de fatores de riscos permitindo intervenções que terão um impacto significativo na saúde do indivíduo. Neste contexto foi realizado um levantamento bibliográfico, entre janeiro de 2010 a dezembro de 2020, compreendendo a sistematização e análise dos artigos, visando uma maior compreensão do tema. Deve-se destacar que a partir dos dados obtidos novas propostas de investigação podem ser definidas para maior entendimento das associações entre este polimorfismo e fatores envolvidos na susceptibilidade à síndrome metabólica, com o foco em uma população jovem. Assim, este estudo se baseou em 34 artigos selecionados segundo critérios elegibilidade (a partir de um levantamento inicial de 1024 artigos) que avaliaram a associação entre os polimorfismos dos genes APOA5, PPAR γ 2, FTO e MC4R com o risco do desenvolvimento de Síndrome Metabólica e seus parâmetros em uma população de jovens adultos.

2.1 Polimorfismo do gene APOA5

No que tange ao gene da apolipoproteína A5 (APOA5), diversos estudos relataram uma associação significativa entre a SMet e polimorfismos encontrados nesse gene (FALLAH *et al.*, 2016). Nos últimos anos, pesquisas demonstram que membros dessa família desempenham um importante papel na determinação do perfil lipídico de um indivíduo e que, alterações da estrutura dessas moléculas, poderia acarretar em níveis lipídicos anormais e susceptibilidade a doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (GUARDIOLA *et al.*, 2015).

O gene APOA5 está localizado no grupo de genes da apolipoproteína dispostos no cromossomo 11q23, ele compreende 3 exons que codificam 366 aminoácidos. O principal mecanismo pelo qual este gene exerce sua atividade modificadora está relacionado com sua interação com a lipoproteína lipase, enzima central envolvida na regulação dos níveis circulantes de triglicerídeos. Em recentes pesquisas, um polimorfismo encontrado nesse gene têm sido amplamente explorado em relação aos níveis de lipídios plasmáticos em diferentes grupos étnicos e em ambos os sexos, o polimorfismo rs662799 (também conhecido como -

1131T> C), onde ocorre uma transição de T para C localizada no início do promotor deste gene (LIN *et al.*, 2017).

Segundo estudos caso-controle de diversas pesquisas, notou-se que, em pacientes hiperlipidêmicos, a variante de APOA5 rs662799 define uma predisposição genética à hipertrigliceridemia, sendo associadas a níveis aumentados de TG e mudanças nos tamanhos e concentrações de subpartículas altas de LDL e baixas de HDL (GUARDIOLA *et al.*, 2015), bem como está significativamente associado com a doença cardíaca coronariana (DAC) em chineses da etnia Han (YE *et al.*, 2015). Além disso, também foi demonstrada uma associação de risco significativa do alelo C de rs662799 com a SMet, dislipidemia e obesidade (FIAZ *et al.*, 2019).

Ademais, diversos estudos também correlacionaram o polimorfismo do gene APOA5 com o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Em uma recente metanálise, que englobava 15.137 indivíduos de diversos estudos da Europa e da Ásia, foram demonstradas associações significativas entre o polimorfismo APOA5 rs662799 e risco de diabetes mellitus do tipo 2 (DM2), particularmente na população asiática (YIN *et al.*, 2014).

2.2 Polimorfismo do gene FTO

Outro gene que também vem sendo implicado como um potencial gene relacionado com a etiologia da Síndrome Metabólica, é o gene FTO. Este é o gene responsável pela síntese da enzima desoxigenase dependente de alfa-cetoglutarato, principalmente atuante em áreas do cérebro associadas ao comportamento alimentar, sendo relacionado à compulsão alimentar, a escolha de alimentos mais calóricos e à sensação de fome e saciedade (DA FONSECA *et al.*, 2019).

O gene FTO é altamente polimórfico e vem sendo associado com a SMet através de uma de suas variantes genéticas, o polimorfismo rs9939609 (MAČEKOVÁ *et al.*, 2012). Este polimorfismo que está localizado no íntron 1 do gene é constituído pelos alelos T e A. Esta variante é uma das mais comumente associadas à obesidade em crianças e adultos, contudo, sua ação biológica em humanos ainda precisa ser totalmente estabelecida (AL-SERRI *et al.*, 2018).

Recentes estudos caso-controle demonstraram que este gene é um fator de risco para a SMet em uma população feminina egípcia (KHELLA *et al.*, 2017), bem como está ligado ao risco de obesidade e preferências em alimentos densos em energia (DAYA *et al.*, 2019) em adultos indonésios. Liguori *et al.* (2014) também conduziu um estudo onde investigou-se se as variantes comuns do gene FTO estão associadas à síndrome metabólica (SMet) no sul da Itália, demonstrando que o polimorfismo rs9939609 foi associado à presença de SMet nessa

população. Ainda assim, também foi associado à um aumento significativo na suscetibilidade à SMet em chineses em uma metanálise produzida a partir de 5345 casos e 9523 controles (WANG *et al.*, 2020) e ao aumento do risco de SMet em populações europeias e asiáticas (ZHOU *et al.*, 2012).

Além disso, na avaliação de parâmetros antropométricos, indivíduos com genótipo AA foram associados a maiores medidas de adiposidade, incluindo IMC, massa corporal, circunferência da cintura e relação cintura-quadril, bem como maiores níveis de colesterol total em uma população da Eslováquia (MAČEKOVÁ *et al.*, 2012) e da Mongólia (ZHANG *et al.*, 2018).

Dentre diversos estudos, uma associação significativa entre o polimorfismo rs9939609 com sobrepeso / obesidade foi indicada, ademais o efeito mais significativo da variante de FTO de risco rs9939609 foi observado nos portadores do alelo A, como assim também demonstrado na metanálise conduzida por Gholamalizadeh *et al.* (2020), em um outro estudo mediado por Al-serri *et al.* (2018) na população do Kuwait, na pesquisa realizada por Ağagündüz e Gezmen-karadağ (2019) em adultos turcos e no estudo conduzido por Mozafarizadeh *et al.* (2019), em uma população do Irã. Além disso, também desempenha um papel significativo na predisposição à obesidade grave na população brasileira (DA FONSECA *et al.*, 2019).

Além da obesidade, o papel dos estados metabólicos nos riscos cardiovasculares entre indivíduos com graus de obesidade ainda é desconhecido. Um estudo transversal por Abolnezhadian *et al.* (2020) identificou uma associação significativa entre o fenótipo metabólico obeso não saudável e alguns marcadores de FTO, onde há um maior risco de doenças cardiovasculares do que em indivíduos obesos com estado metabólico saudável.

2.3 Polimorfismo do gene MC4R

O gene MC4R também vem sendo muito associado com a SMet e principalmente com a obesidade. Este gene codifica o receptor de melanocortina 4 e pertence à família de sete receptores acoplados à proteína G transmembranar. Ele é expresso em regiões do cérebro envolvidas na regulação da ingestão de alimentos e possui 996 pares de bases localizadas no cromossomo 18q21.3, distribuindo-se principalmente no hipotálamo. Este gene está envolvido no processo de regulamentação do apetite, bem como está sendo considerado um dos fatores hereditários conhecidos da obesidade (YU *et al.*, 2020)

A variante genética rs17782313 do gene MC4R está sendo associada à obesidade. Este polimorfismo está localizado na região 3' não traduzida a 188 Kb da região codificadora do gene, e nele ocorre a troca do alelo C por um T. Esta mutação dos alelos poderia alterar a

capacidade de ligação ao ligante entre o MC4R e hormônio estimulador de melanócitos α (α -MSH) o peptídeo relacionado agouti (AgRP), o que, por sua vez, poderia causar alterações do sistema do controle de saciedade. Esse polimorfismo vem sendo identificado em estudos de associação por todo genoma (GWAS), contudo, os resultados relatados não estão claros sobre como ele desempenha um papel na obesidade (YU *et al.*, 2020). Além de seu papel na genética da obesidade, esta variante do gene também foi associada a fatores de risco cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensão (MARCADENTI *et al.*, 2013).

Em recentes estudos, foi identificado que este polimorfismo está altamente associado com maior risco de obesidade, fatores de risco cardiovascular como diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e hipertensão, além de que portadores do alelo C no local de rs17782313 possuem uma suscetibilidade à obesidade aumentada. Isso foi demonstrado em um estudo realizado em brasileiros hipertensos Marcadenti *et al.* (2013), nas populações Han do sul da China (Gao *et al.*, 2019), e em uma metanálise realizada envolvendo 3.133 casos obesos e 3.123 participantes da Europa e Ásia.

2.4 Polimorfismo do gene PPAR γ 2

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) são fatores de transcrição pertencentes à família dos receptores nucleares que regulam o metabolismo de lipídeos, a homeostase da glicose e a inflamação. O gene PPAR- γ codifica a proteína gama do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) e possui uma importante função na modulação da expressão de genes envolvidos na regulação da diferenciação do tecido adiposo e no metabolismo lipídico, bem como desempenha um papel fundamental na adipogênese (HSIAO e LIN, 2015).

Estudos recentes sugerem que a ativação do PPAR- γ , pode determinar o risco de SMet, além de diminuir a progressão da aterosclerose e aumentar a sensibilidade à insulina, podendo ser um potencial alvo terapêutico para o tratamento de diversas enfermidades, incluindo DM2 e dislipidemia. Todavia, este gene também tem sido implicado como um modulador negativo na patologia de inúmeras doenças, incluindo obesidade, DM2, aterosclerose e câncer (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) frequente, rs1801282 (Pro12Ala), onde ocorre a substituição de um aminoácido prolina pelo alanina, isto é, ocorre a troca de uma citosina (C) por uma guanina (G), localizado no códon 12 do exon B do gene PPAR- γ , tem atraído o foco de muitas pesquisas relacionadas com a Síndrome Metabólica e as comorbidades relacionadas a ela, como a obesidade, riscos cardiovasculares, DM2 e distúrbios lipídicos (CHEN *et al.*, 2015). Tal variante demonstrou promover menor afinidade

do PPAR- γ para o receptor e cerca de 50% menor capacidade de transcrição (RODRIGUES *et al.*, 2018).

Um estudo caso controle realizado por Hsiao e Lin (2015) em indivíduos taiwaneses demonstrou que o polimorfismo rs1801282 não exibiu nenhuma associação significativa com a obesidade na população de amostra completa, porém pode prever significativamente sobrepeso, IMC e colesterol total em mulheres, mas não em homens taiwaneses. Ainda assim, os portadores dos homozigotos CC tinham um nível de colesterol total mais alto e maior risco de sobrepeso. Não obstante, segundo a pesquisa realizada em pacientes gravemente obesos do Brasil por Rodrigues *et al.* (2018), demonstrou que os portadores Ala do polimorfismo Pro12Ala apresentaram maiores medidas de adiposidade e pressão arterial sistólica em comparação aos homozigotos Pro, bem como está potencialmente associado a um IMC mais alto.

Já em outro estudo do tipo transversal, realizado por Koohdani *et al.* (2019) em pacientes com DM2 do Irã, notou-se que os portadores de Ala tiveram um índice de massa corporal mais alto em comparação com os não portadores de Ala, além de uma interação significativa com a alta ingestão de ácidos graxos poli-insaturados nos níveis de triglicerídeos séricos. Todavia, em uma metanálise de 3927 casos de diabetes tipo 2 e 3364 controles, demonstrou-se que a variante rs1801282 não está associada à suscetibilidade para diabetes tipo 2 na população chinesa Han (GUO *et al.*, 2011). Já em uma revisão bibliográfica e metanálise realizada em uma população mais abrangente (América, Ásia, África e Europa) por Sarhangi *et al.* (2020), indicou que o alelo menor (G) da variante rs1801282 foi associado à diminuição do risco de DM2 em diferentes modelos genéticos. Além disso, o efeito protetor do alelo menor contra DM2 foi detectado como sendo significativamente maior em algumas etnias, incluindo a europeia (18%), o leste asiático (20%) e o sudeste asiático (18%). Já a redução do risco de DM2 foi mais forte em indivíduos do Norte da Europa.

Levando-se em consideração os riscos cardiovasculares, o gene PPAR γ foi implicado na etiologia da hipertensão e da obesidade em uma população do Paquistão (Rehman *et al.*, 2020). Além disso, indicou-se também que a variante Pro / Ala é mais aparente em uma população com redução da atividade física. Ainda assim, a existência de uma associação significativa do polimorfismo PPAR γ 2 rs1801282 com a suscetibilidade à hipertensão entre os asiáticos também foi demonstrada em estudos (WANG e LIU, 2012). Contudo, outra metanálise realizada por Wang *et al.* (2015), assim como uma metanálise produzida por Li, Zhu e Ding (2015) confirmaram os achados encontrados por metanálises anteriores, reforçando a hipótese de que o polimorfismo rs3856806 está associado a um risco diminuído de doença cardiovascular nos subgrupos asiáticos, porém há um risco aumentado nos subgrupos caucasianos.

Por fim, houve estudos que também correlacionaram o polimorfismo PPAR γ rs1801282 com a Síndrome Metabólica propriamente dita. Um estudo caso-controle por CHEN *et al.* (2015), realizado em indivíduos uigures e cazaques de Xinjiang na China, indicou que indivíduos com o alelo T apresentaram um risco maior de desenvolver SMet do que aqueles com o alelo C, além de estar relacionado a hipertensão e aos componentes da SMet, como aumento nos lipídios do sangue e obesidade.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A base genética da SMet foi investigada em diversos estudos, como estudos familiares, estudos de associação de genes candidatos e estudos de associação em genoma completo, conforme anteriormente apresentado.

Desta forma, a partir das análises bibliográficas realizadas observou-se que o polimorfismo rs662799 do gene APOA5, no enfoque geral dos estudos, contribuiu para o risco de SMet e seus componentes individuais, uma vez que define uma predisposição genética à hipertrigliceridemia por acarretar níveis aumentados de TG, fator este que acaba por determinar outras comorbidades como a doença arterial coronariana e a DM2. Além disso, observou-se que principalmente pacientes acima do peso e dislipidêmicos, bem como populações chinesas e homens, demonstraram possuir uma maior associação a SMet e suas principais comorbidades quando comparados a outros grupos populacionais.

Na análise dos artigos selecionados do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, foi demonstrada sua relação com a Síndrome Metabólica e seus parâmetros, principalmente a obesidade e como consequência dela, doenças cardiovasculares em diversas populações. Além disso, o alelo A de rs9939609 tem sido demonstrado em diversos estudos como o alelo de risco.

Os estudos sobre o polimorfismo rs17782313 do gene MC4R identificaram sua associação com a susceptibilidade à obesidade em diferentes populações. Essa variante está associada a maior risco de obesidade, bem como que pessoas com o alelo de risco C possuem maior propensão ao desenvolvimento desta comorbidade.

Sobre a interferência do polimorfismo rs1801282 (Pro12Ala) do gene PPAR γ , verificou-se que esta difere entre grupos étnicos distintos. Assim, estudos sobre o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ 2, indicam que o alelo Ala pode ser protetor para hipertensão entre os asiáticos, mas não entre caucasianos. Os resultados das meta-análises revelaram que o polimorfismo PPAR γ 2 Pro12Ala (rs1801282) foi correlacionado com um maior risco de doenças cardiovasculares em modelos alélicos e dominantes, enquanto nenhuma significância estatística foi encontrada em modelos homozigotos, heterozigotos ou recessivos.

Além disso, esta variante não está associada à suscetibilidade para diabetes tipo 2, mas pode causar um efeito protetor em diversas populações.

A metanálise de diversos os estudos revelaram que os polimorfismos dos genes PPARY2 (s1801282), FTO (rs9939609), MC4R (rs17782313) e APOA5 (rs662799) possuem associações com riscos aumentados de desenvolvimento de SMet. Através de um enfoque dos campos genéticos da SMet, especificamente em polimorfismos de genes possivelmente relacionados a esta condição, e das interações entre os genes e o ambiente, torna-se mais possível prever sua suscetibilidade e realizar antecipadamente intervenções eficazes nos indivíduos predispostos antes que tecidos e órgãos sejam danificados permanentemente, prevenindo e, assim, melhorando a qualidade de vida.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOLNEZHADIAN, Farhad et al. **Association metabolic obesity phenotypes with cardiometabolic index, atherogenic index of plasma and novel anthropometric indices: A link of FTO-rs9939609 polymorphism.** Vascular Health and Risk Management, v. 16, p. 249, 2020.

AĞAGÜNDÜZ, Duygu; GEZMEN-KARADAĞ, Makbule. **Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals.** Lipids in health and disease, v. 18, n. 1, p. 1-12, 2019.

AL-SERRI, Ahmad et al. **Association of FTO rs9939609 with obesity in the Kuwaiti population: a public health concern?** Medical Principles and Practice, v. 27, n. 2, p. 145-151, 2018.

BROWN, Audrey E.; WALKER, Mark. **Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome.** Current cardiology reports, v. 18, n. 8, p. 75, 2016.

BUSSLER, Sarah et al. **Novel insights in the metabolic syndrome in childhood and adolescence.** Hormone research in paediatrics, v. 88, n. 3-4, p. 181-193, 2017.

CHEN, J. et al. **Polymorphisms in the PPARY gene and their association with metabolic syndrome in Uyghurs and Kazakhs from Xinjiang, China.** Genetics and Molecular Research, v. 14, n. 2, p. 6279-6288, 2015.

DA FONSECA, Ana Carolina Proença et al. **The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population.** Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, v. 12, p. 667, 2019.

DAYA, Mulianah et al. **Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults.** Asia Pacific journal of clinical nutrition, v. 28, n. 1, p. 183-191, 2019.

FALLAH, Mohammad-Sadegh et al. **The relation between metabolic syndrome risk factors and genetic variations of apolipoprotein V in relation with serum triglyceride and HDL-C Level.** Archives of Iranian medicine, v. 19, n. 1, p. 0-0, 2016.

FANNING, Emma; O'SHEA, Donal. **Genetics and the metabolic syndrome**. Clinics in dermatology, v. 36, n. 1, p. 9-13, 2018.

FAIAZ, Muhammad et al. **Association study of Apolipoprotein A5 gene (APOA5 gene) variant with the metabolic syndrome in local Pakistani population**. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, v. 69, n. 3, p. 301-305, 2019.

GAO, Luying et al. **MC4R single nucleotide polymorphisms were associated with metabolically healthy and unhealthy obesity in Chinese northern Han populations**. International journal of endocrinology, v. 2019, 2019.

GHOLAMALIZADEH, Maryam et al. **Does the rs9939609 FTO gene polymorphism affect fat percentage? A meta-analysis**. Archives of physiology and biochemistry, p. 1-5, 2020.

GUARDIOLA, Montse et al. **APOA5 variants predispose hyperlipidemic patients to atherogenic dyslipidemia and subclinical atherosclerosis**. Atherosclerosis, v. 240, n. 1, p. 98-104, 2015.

GUO, Wu-Lan et al. **Meta-analysis of the association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator activated receptor gamma gene with type 2 diabetes in Chinese Han population**. Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae, v. 33, n. 6, p. 593-599, 2011.

HOFFMAN, Elizabeth L.; VONWALD, Tiffany; HANSEN, Keith. **The metabolic syndrome**. South Dakota Medicine, 2015.

HSIAO, Tun-Jen; LIN, Eugene. **The Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG) gene in relation to obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population**. Endocrine, v. 48, n. 3, p. 786-793, 2015.

JANCEY, Jonine et al. **Metabolic syndrome in rural Australia: An opportunity for primary health care**. Australian Journal of Rural Health, v. 27, n. 3, p. 210-215, 2019.

KHAN, R. J., S. Y. Gebreab, M. Sims, P. Riestra, R. Xu, and S. K. Davis. **Prevalence, associated factors and heritabilities of metabolic syndrome and its individual components in African Americans**. The Jackson heart study, 2015.

KHELLA, Mina S. et al. **The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: a case-control study**. BMC medical genetics, v. 18, n. 1, p. 1-8, 2017.

KOOHDANI, Fariba et al. **PPAR γ Pro12Ala Polymorphism Influences the Relationship between Dietary Fat Intake, Adiposity and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes**. International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 2019.

LI, Y.; ZHU, J.; DING, J. Q. **Association of the PPAR γ 2 Pro12Ala polymorphism with increased risk of cardiovascular diseases**. Genet Mol Res, v. 14, n. 144, p. 18662-18674, 2015.

LIGUORI, Rosario et al. **The FTO gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy**. Molecular and cellular probes, v. 28, n. 4, p. 195-199, 2014.

LIN, Eugene et al. **Detection of susceptibility loci on APOA5 and COLEC12 associated with metabolic syndrome using a genome-wide association study in a Taiwanese population**. Oncotarget, v. 8, n. 55, p. 93349, 2017.

MAČEKOVÁ, Soňa et al. **Association of the FTO rs9939609 polymorphism with obesity in Roma/Gypsy population.** American journal of physical anthropology, v. 147, n. 1, p. 30-34, 2012.

MARCADENTI, Aline et al. **Effects of FTO RS9939906 and MC4R RS17782313 on obesity, type 2 diabetes mellitus and blood pressure in patients with hypertension.** Cardiovascular diabetology, v. 12, n. 1, p. 1-8, 2013.

MELANSON, E. L., S. K. Keadle, J. E. Donnelly, B. Braun, and N. A. King. **Resistance to exercise-induced weight loss: Compensatory behavioral adaptations.** Medicine and Science in Sports and Exercise, 2013.

MOZAFARIZADEH, Mina et al. **Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: A population-based cross-sectional study.** Oman medical journal, v. 34, n. 1, p. 56, 2019.

NEGRÃO, C. E. et al. **I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 84, p. 3-28, 2005.

POYRAZOGLU, Sukran; BAS, Firdevs; DARENDELILER, Feyza. **Metabolic syndrome in young people.** Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, v. 21, n. 1, p. 56-63, 2014.

RAMIRES, Elyssia Karine Nunes Mendonça et al. **Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde-2013.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 110, n. 5, p. 455-466, 2018.

REHMAN, Kanwal et al. **Biochemical investigation of rs1801282 variations in PPAR- γ gene and its correlation with risk factors of diabetes mellitus in coronary artery disease.** Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, v. 47, n. 9, p. 1517-1529, 2020.

ROCHE, Helen M.; PHILLIPS, Catherine; GIBNEY, Michael J. **The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics.** Proceedings of the nutrition society, v. 64, n. 3, p. 371-377, 2005.

ROCHLANI, Yogita et al. **Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds.** Therapeutic advances in cardiovascular disease, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017.

RODRIGUES, Ana Paula dos Santos et al. **The single nucleotide polymorphism PPARG2 pro12ALA affects body mass index, fat mass, and blood pressure in severely obese patients.** Journal of obesity, v. 2018, 2018.

SABOYA, Patrícia Pozas et al. **Intervenção de estilo de vida na síndrome metabólica e seu impacto na qualidade de vida: um estudo controlado randomizado.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 108, n. 1, p. 60-69, 2017.

SAKLAYEN, Mohammad G. **The global epidemic of the metabolic syndrome.** Current hypertension reports, v. 20, n. 2, p. 1-8, 2018.

SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J. **Metabolic syndrome.** Endocrinology and Metabolism Clinics, v. 43, n. 1, p. 1-23, 2014.

SARHANGI, Negar et al. **PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis.** Scientific reports, v. 10, n. 1, p. 1-18, 2020.

SHERLING, Dawn Harris; PERUMAREDDI, Parvathi; HENNEKENS, Charles H. **Metabolic syndrome: clinical and policy implications of the new silent killer.** Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, v. 22, n. 4, p. 365-367, 2017.

SOUZA, Maíra Danielle Gomes de et al. **Prevalência de obesidade e síndrome metabólica em frequentadores de um parque.** ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), v. 28, p. 31-35, 2015.

VAN DONGEN, Jenny et al. **Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample.** Journal of lipid research, v. 54, n. 10, p. 2914-2923, 2013.

WANG, Dong et al. **Rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and metabolic syndrome susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis.** 2020.

WANG, Peijian et al. **Association between peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphisms and atherosclerotic diseases: a meta-analysis of case-control studies.** Journal of atherosclerosis and thrombosis, v. 22, n. 9, p. 912-925, 2015.

WANG, Yujun; LIU, Chibo. **Quantitative evaluation of common polymorphism (rs1801282) in the PPAR γ 2 gene and hypertension susceptibility.** Gene, v. 502, n. 2, p. 159-162, 2012.

WITTCOPP, Chrystal; CONROY, Rushika. **Metabolic Syndrome in Children and Adolescents.** Pediatrics in review, v. 37, n. 5, p. 193-202, 2016.

YAMAGISHI, Kazumasa; ISO, Hiroyasu. **The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan.** Epidemiology and health, v. 39, 2017.

YE, Huadan et al. **Positive association between APOA5 rs662799 polymorphism and coronary heart disease: a case-control study and meta-analysis.** PLoS One, v. 10, n. 8, p. e0135683, 2015.

YIN, Yan-Wei et al. **Genetic polymorphism of apolipoprotein A5 gene and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of 15,137 subjects.** PloS one, v. 9, n. 2, p. e89167, 2014.

YU, Keping et al. **Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis.** Gene, v. 733, p. 144372, 2020.

ZHANG, Qiang et al. **Relationship between fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms with obesity and metabolic syndrome in ethnic Mongolians.** Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, v. 24, p. 8232, 2018.

ZHOU, Donghao et al. **Common variant (rs9939609) in the FTO gene is associated with metabolic syndrome.** Molecular biology reports, v. 39, n. 6, p. 6555-6561, 2012.

Contatos: farm.nicolemoura@gmail.com e anapaula.costa@mackenzie.br