



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA
E BIOLOGIA MOLECULAR**

JAKELINE SOARES FORTES

**OBESIDADE PEDIÁTRICA E POLIMORFISMOS GENÉTICOS: REVISÃO DA
PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO GENE FTO E ESTUDO OBSERVACIONAL DE
ASSOCIAÇÃO ENTRE GENÓTIPO-FENÓTIPO DE MÚLTIPLOS GENES**

©Goiânia, 2026



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese Outro*: _____

*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

2. Nome completo do autor

JAKELINE SOARES FORTES

3. Título do trabalho

“Obesidade pediátrica e polimorfismos genéticos: Revisão da produção científica do gene FTO e estudo observacional de associação entre genótipo-fenótipo de múltiplos genes”

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Aparecido Divino da Cruz, Usuário Externo**, em 10/04/2026, às 11:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jakeline Soares Fortes, Discente**, em 23/04/2026, às 14:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **6121665** e o código CRC **9CF38AF4**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA
E BIOLOGIA MOLECULAR**

JAKELINE SOARES FORTES

**OBESIDADE PEDIÁTRICA E POLIMORFISMOS GENÉTICOS: REVISÃO DA
PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO GENE FTO E ESTUDO OBSERVACIONAL DE
ASSOCIAÇÃO ENTRE GENÓTIPO-FENÓTIPO DE MÚLTIPLOS GENES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, do Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Goiás como requisito obrigatório para o título de Doutora em Genética e Biologia Molecular.

Área de concentração: área de concentração em Genética e Biologia Molecular

Orientador: Aparecido Divino da Cruz
Co-orientadora: Lysa Bernardes Minasi

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Fortes, Jakeline Soares
OBESIDADE PEDIÁTRICA E POLIMORFISMOS GENÉTICOS: REVISÃO
DA PRODUÇÃO CIENTÍFICA DO GENE FTO E ESTUDO OBSERVACIONAL DE
ASSOCIAÇÃO ENTRE GENÓTIPO-FENÓTIPO DE MÚLTIPLOS GENES
[manuscrito] / Jakeline Soares Fortes. - 2026.
CXX, 130 f.: 2026

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz; co-orientadora: Dra. Lysa Bernardes Minasi
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Goiânia, 2026.

1. Obesidade Infantil. 2. Variantes Genéticas. 3. Dislipidemia. 4. Resistência a Insulina. 5. FTO.

I. da Cruz, Aparecido Divino, orient. II. Minasi, Lysa Bernardes, co-orient. III. Título.

CDU 575



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata Nº 71 da sessão de Defesa de Tese de **JAKELINE SOARES FORTES** que confere o título de Doutor(a) em **GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR**, na área de concentração em **GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR**.

Ao/s **dez dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e seis**, a partir da(s) **14h00**, no(a) **Sala de Defesa da PUC-GO**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada “**Obesidade pediátrica e polimorfismos genéticos: Revisão da produção científica do gene FTO e estudo observacional de associação entre genótipo-fenótipo de múltiplos genes**”. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Orientador(a), Professor(a) Doutor(a) **APARECIDO DIVINO DA CRUZ (PUC-GO)** com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professor(a) Doutor(a) **MARC ALEXANDRE DUARTE GIGONZAC (PUC-GO)**, membro titular externo; Professor(a) Doutor(a) **IRENE PLAZA PINTO (UFG)**, membro titular interno; Professor(a) Doutor(a) **FLÁVIA MELO RODRIGUES (PUC-GO)**, membro titular externo; Professor(a) Doutor(a) **IANE DE OLIVEIRA PIRES PORTO (UNIRV)**, membro titular externo; Professor(a) Doutor(a) **PEDRO PAULO CHAVES DE SOUZA (FO/UFG)**, membro titular interno; Professor(a) Doutor(a) **LYSA BERNARDES MINASI (PUC-GO)**, membro titular externo. Durante a arguição os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do **trabalho**. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido(a) o(a) candidato(a) **aprovado(a)** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo(a) Professor(a) Doutor(a) **APARECIDO DIVINO DA CRUZ**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, ao(s) **dez dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte e seis**.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Iane de Oliveira Pires Porto**, **Usuário Externo**, em 11/02/2026, às 18:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Flávia Melo Rodrigues**, **Usuário Externo**, em 11/02/2026, às 18:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Irene Plaza Pinto, Professora do Magistério Superior**, em 11/02/2026, às 19:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aparecido Divino da Cruz, Usuário Externo**, em 12/02/2026, às 09:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marc Alexandre Duarte Gigonzac, Usuário Externo**, em 12/02/2026, às 16:00, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lysa Bernardes Minasi, Usuário Externo**, em 13/02/2026, às 16:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Pedro Paulo Chaves De Souza, Professor do Magistério Superior**, em 09/04/2026, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5977980** e o código CRC **823B62E8**.

Referência: Processo nº 23070.001333/2026-75

SEI nº 5977980

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me proteger e guiar diante de todos os meus desafios, fazendo com que estes, se tornassem conquistas ao longo de toda minha vida pessoal e profissional. Agradeço ainda, à Nossa Senhora por estar sempre me protegendo, e à toda a minha família com o seu manto de amor.

Agradeço aos meus pais Sérgio Adriano Pereira Fortes e Luciana Soares da Silva por se fazerem sempre presentes em minha vida, e por serem os grandes incentivadores de todo o meu processo formativo. Sei que em determinados momentos ao longo da jornada, eles sempre me mantiveram firme no propósito, doando as horas, dias para que eu pudesse conquistar meus objetivos, que hoje também são deles.

Agradeço ao meu irmão, Vitor Hugo Soares Fortes, por ser sempre meu ponto de alegria, de amor e de distração. Sem ele, eu tenho certeza de que a caminhada seria mais difícil. Sei que nossa relação de irmão hoje, com todo o orgulho recíproco, tem se tornado cada vez mais forte.

Agradeço às minhas avós Joana Maria da Silva e Doracina Pereira Fortes, assim como minhas tias Maria Soares da Silva, Adriana Rosa e Abadia Soares da Silva, por estarem sempre ao meu lado me ajudando a ser esposa, filha e sobrinha. Sei que em muitos momentos, o trabalho e os estudos acabam nos ocupando o suficiente para esquecermos que também precisa existir algo além dos livros, do computador e do laboratório. Elas sempre se colocaram na posição de me lembrar disto.

Agradeço imensamente ao meu marido, Gabriel Rodrigues do Prado, que além de companheiro e amigo, tem se tornado um grande alicerce em minha vida. Agradeço por todas as noites mal dormidas me acompanhando, por toda a disposição para me ajudar a encontrar os erros e a alternativa para consertá-los, por ter sido meus olhos quando me sentia insegura e até mesmo me manter motivada a fazer o que eu gosto e seguir os meus sonhos, mesmo que isso custasse nosso tempo e energia.

Agradeço também ao meu filho, Bento Fortes do Prado, que chegou à minha vida como a concretização de muitos sonhos. Veio no tempo certo, transformando profundamente minha existência e resignificando meus planejamentos. Em tão pouco tempo, ensinou-me que a vida precisa ser vivida com mais intensidade, com menos apego a cronogramas e agendas, e com maior presença, carinho, amor e dedicação que dão verdadeiro sentido aos meus dias.

Agradeço também aos meus amigos do Núcleo de Pesquisas Replicon da PUC Goiás, Calebe Bertolino Marins de Campos, Elza Maria Gonçalves Santos Uchoa, Victor Cortázio do Prado Santos, Samara Socorro Silva Pereira, Juliana Ferreira da Silva, Kairo Ceciliano Silva, Rafael Carneiro Silva e Nayara Lopes de Souza, que sempre tornaram os dias de trabalho uma

verdadeira reunião de família, onde todos se preocupam, se ajudam e crescem juntos. Sei que se eu sou capaz de desenvolver meu trabalho porque me sinto mais confiante ao lado deles.

Agradeço aos professores Flávia Melo Rodrigues, Daniela de Melo e Silva e Alex Silva da Cruz que me formaram, que me auxiliaram e auxiliam até hoje sempre que necessário. Agradeço também, à minha coorientadora Lysa Bernardes Minasi que sempre se fez presente em minhas decisões, que buscou ser apaziguadora e maternal sempre que me senti assustada e insegura. Agradeço por ela ter acreditado em mim e por ter me ajudado a construir meu amor pela pesquisa e pelo meu projeto. Sei que tenho sorte por ter tido a oportunidade de aprender tanto com ela.

Agradeço à professora Irene Plaza Pinto, que sempre se disponibilizou, foi amável e rígida com todas as contribuições que fez no meu trabalho. Sei que meu trabalho se torna melhor, após suas considerações e análises, agradeço muito por isso. Agradeço ao meu orientador Aparecido Divino da Cruz por depositar tamanha confiança em mim, por sempre ser a alegria e o som do aconchego no meu café da tarde. Independe de onde eu esteja, sei que minha alegria ao trabalhar vem do exemplo que ele me deu todos os dias que estivemos juntos.

Agradeço também aos amigos que fiz no Centro Universitário Alfredo Nasser como Rafael Cosme Machado, Nara Rúbia Rodrigues do Nascimento-Silva, Aline Rodrigues Gama, Sabrina Fonseca Ingênito Moreira Dantas, Tatienny Aparecida Martins da Costa, Leila Medeiros Melo, Gabriela Lopes Santos e Menandes Alves de Souza Neto, por estarem sempre me auxiliando, me ensinando e construindo a professora que hoje me tornei.

Agradeço à Dra. Renata Machado Pinto, por estar sempre disponível e animada para desenvolver este projeto e todos aqueles que surgiram ao longo destes últimos 6 anos (serão 8 no final!). Aprendi e aprendo muito com a forma como ela tem feito ciência, e sei que isto é um diferencial em minha vida.

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/MS), Programa de Pesquisa para o SUS (PPSUS), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Apoio à Pesquisa da PUC Goiás, por todo o incentivo na presente pesquisa, tanto no que diz respeito ao valor investido no projeto quanto a bolsa que fui contemplada ao longo do doutorado. Sei que sem ela, não seria possível executar o trabalho e contribuir com a compreensão da obesidade pediátrica.

Agradeço a todas as famílias que participaram do presente estudo. Sei que a ciência depende de uma comunidade acessível e que está disposta a contribuir com o avanço da fronteira do conhecimento para melhorar a assistência em saúde.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	9
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	12
CAPÍTULO I.....	14
1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS.....	19
3 METODOLOGIA.....	20
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÕES	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
CAPÍTULO II.....	40
1 INTRODUÇÃO.....	43
2 OBJETIVOS.....	45
3 METODOLOGIA.....	46
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
5 CONCLUSÕES	57
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
CAPÍTULO III	66
1 INTRODUÇÃO.....	69
2 OBJETIVOS.....	71
3 METODOLOGIA.....	72
4 RESULTADOS	77
5 DISCUSSÃO	100
6 CONCLUSÕES	110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
ANEXOS	118
Anexo 1 – Registro Prospero.....	118

Anexo 2– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	123
Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética.....	124
Anexo 4 - Ficha de Atendimento da Criança e Adolescente.....	125
PRODUÇÕES	127

RESUMO GERAL

A obesidade tem atingido números epidêmicos em todo mundo, sendo vista em indivíduos de diversas faixas etárias, ambos os sexos, independentemente de seu *status* econômico. É responsável por ocasionar modificações no metabolismo do indivíduo, que tem como resultado o excesso de gordura no corpo e o comprometimento da saúde. O presente estudo busca contribuir para a compreensão sobre os mecanismos, genes e polimorfismos envolvidos no desenvolvimento da obesidade pediátrica. Para tal, foram realizadas uma cienciometria e uma revisão sistemática sobre o gene *FTO*, além de um estudo observacional caso e controle para investigação de polimorfismos associados à obesidade pediátrica. Devido ao caráter multifatorial da obesidade, diversos genes estão sendo associados a gênese desta doença, como: *BDNF*, *LEPR*, *MC4R*, *ANKKI* e *FTO*. Dentre todos, o gene *FTO* tem sido estudado com maior frequência devido a comprovação de sua influência na população de caucasianos. No estudo de associação, foi observado que a prevalência de resistência à insulina foi significativamente maior entre os obesos (66,9%) em comparação aos eutróficos (17,3%; $p < 0,001$), associada a níveis mais elevados de insulina sérica e hiperinsulinemia compensatória. No perfil lipídico, os obesos apresentaram triglicerídeos e LDL aumentados e HDL reduzido, compondo um padrão de dislipidemia aterogênica ($p < 0,001$). Entretanto, a prevalência global de dislipidemia foi elevada em ambos os grupos, sem diferença significativa ($p = 0,473$). Na análise genética, a maioria dos polimorfismos não demonstrou associação significativa com obesidade, RI ou dislipidemia. Entretanto, o polimorfismo rs1467568 do gene *SIRT1*, apresentou associação significativa com a obesidade (OR = 2,07; IC95%: 1,03–4,15; $p = 0,041$) e o rs3751812 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os achados confirmam que a obesidade pediátrica está fortemente associada a alterações metabólicas precoces, principalmente à resistência à insulina e ao perfil lipídico aterogênico.

Palavras-chave: Obesidade infantil. Variantes genéticas. Dislipidemia. Resistencia a insulina. *FTO*

OVERVIEW

Obesity has reached epidemic proportions worldwide, affecting individuals of various age groups, both sexes, and regardless of their economic status. It is responsible for causing changes in an individual's metabolism, resulting in excess body fat and compromised health. This study aims to contribute to the understanding of the mechanisms, genes, and polymorphisms involved in the development of pediatric obesity. To this end, a scientometric analysis and a systematic review of the FTO gene were conducted, in addition to a case-control observational study to investigate polymorphisms associated with pediatric obesity. Due to the multifactorial nature of obesity, several genes are being associated with the genesis of this disease, such as: BDNF, LEPR, MC4R, ANKK1, and FTO. Among all of them, the FTO gene has been studied most frequently due to the proven influence in the Caucasian population. In the association study, it was observed that the prevalence of insulin resistance was significantly higher among obese individuals (66.9%) compared to eutrophic individuals (17.3%; $p < 0.001$), associated with higher serum insulin levels and compensatory hyperinsulinemia. In the lipid profile, obese individuals presented increased triglycerides and LDL and reduced HDL, composing a pattern of atherogenic dyslipidemia ($p < 0.001$). However, the overall prevalence of dyslipidemia was high in both groups, with no significant difference ($p = 0.473$). In the genetic analysis, most polymorphisms did not show a significant association with obesity, insulin resistance, or dyslipidemia. However, the rs1467568 polymorphism of the SIRT1 gene showed a significant association with obesity (OR = 2.07; 95% CI: 1.03–4.15; $p = 0.041$), and rs3751812 showed a statistically significant difference between the groups. The findings confirm that pediatric obesity is strongly associated with early metabolic alterations, mainly insulin resistance and an atherogenic lipid profile.

Keywords: Childhood obesity. Genetic variants. Dyslipidemia. Insulin resistance. FTO

INTRODUÇÃO GERAL

A obesidade é considerada uma doença crônica, de caráter multifatorial e aspecto complexo, apresentando manifestações heterogêneas, responsável por promover modificações no metabolismo do indivíduo, que resulta no excesso de gordura corporal e no comprometimento da saúde (Cardel et al., 2020; WHO, 1998).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2025), mais de 390 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos estavam com sobrepeso e obesidade em 2022 e 35 milhões de crianças menores de 5 anos estavam com sobrepeso e obesidade em 2024. As projeções indicam que, até 2030, quase 3 bilhões de adultos estarão com excesso de peso, dos quais mais de 1,1 bilhão apresentarão obesidade com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Além disso, estima-se que cerca de 400 milhões de adultos ultrapassem o limiar de obesidade grave ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), refletindo um aumento expressivo em relação às estimativas de anos anteriores (*World Obesity Federation, 2025*).

No Brasil, a pesquisa Vigitel Brasil (2023) reportou que a frequência de excesso de peso entre adultos das capitais brasileiras sofreu significativas variações regionais, variando de 50,0% em Teresina a 65,2% no Rio de Janeiro, enquanto a obesidade oscilou entre 17,7% em Goiânia e 30,4% em Macapá. Esses achados evidenciam números expressivos de indivíduos acometidos por esta condição, reforçando a necessidade de compreender tanto os determinantes ambientais quanto os fatores genéticos e epigenéticos que contribuem para a obesidade no Brasil (BRASIL, 2023).

A obesidade é capaz de acarretar problemas fisiológicos permanentes no corpo do indivíduo e, quando observada na infância, pode ser responsável por se tornar irreversível durante a vida adulta. Estas alterações são responsáveis por promover a hipertensão, gerar o desequilíbrio energético, alterar o metabolismo da glicose e, em casos mais graves, ocasionar cânceres renais, Gonodais e colorretais (Wannmacher, 2016). Ademais, a obesidade está associada, na maioria dos casos, a complicações no sistema endócrino, pulmonar, gastrointestinal, muscular e cardiovascular (Ma et al., 2020).

Com o desenvolvimento da obesidade precoce, doenças crônicas vão sendo estabelecidas, como o Diabetes *Mellitus* do tipo II (DM2), Doenças Cardiovasculares e Renais. Estas doenças quando presentes na infância podem ser responsáveis por gerar comprometimentos irreversíveis a saúde do indivíduo e por impactar na expectativa de vida do indivíduo (Wannmacher, 2016).

A obesidade é considerada multifatorial, portanto, se faz necessário compreender todos os fatores associados ao seu desenvolvimento, destacando a influência da informação genética. Desse modo, o mapeamento dos genes envolvidos na regulação das vias associadas ao acúmulo de peso vem sendo continuamente investigado (De Luis et al., 2016). Através do conhecimento sobre influência genética no desenvolvimento da obesidade, se torna possível desenvolver um acompanhamento eficaz da criança até a vida adulta e um direcionamento correto em relação aos procedimentos que devem ser adotados, para melhorar o prognóstico do paciente e impedir que a doença se mantenha durante a vida adulta (Wang et al., 2011).

Diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) têm sido investigados pela sua associação com o risco aumentado de obesidade em crianças e adolescentes, incluindo variantes nos genes *LEPR*, *ADRB2*, *ENPP1*, *SIRT1*, *BDNF*, *FTO*, *MC4R* e *UCP3*, que atuam em processos de regulação do apetite, gasto energético, metabolismo de lipídios e glicose, além da homeostase insulínica (Fall, 2014; Singh; Kumar; Mahalingam, 2017) Estudos de associação ampla do genoma (*GWAS*) já identificaram mais de 250 genes relacionados ao fenótipo da obesidade, evidenciando a contribuição de múltiplos loci na suscetibilidade à doença (Sanghera et al., 2019; Littleton; Berkowitz; Grant, 2020).

Dentre os genes mais investigados, destaca-se o *FTO*, que apresenta polimorfismos associados de forma consistente à obesidade infantil e adulta, com impacto sobre o controle do apetite e do balanço energético (Sanghera et al., 2019; Danaie et al., 2024). Além disso, aspectos epigenéticos, como alterações em padrões de metilação do DNA e modificações em histonas, vêm sendo descritos como mecanismos que modulam a expressão de genes relacionados ao metabolismo, podendo contribuir para a maior suscetibilidade de indivíduos geneticamente predispostos (Lurbe, 2021; Keller et al., 2025).

A compreensão do impacto das mutações no genoma para o desenvolvimento da obesidade e dos processos metabólicos envolvidos nessa patogênese, são responsáveis por influenciar em longo prazo na diminuição dos gastos públicos com comorbidades associadas a essa doença como DM2, doenças cardiovasculares, hipertensão e problemas renais, doenças essas que estão presentes significativamente na população brasileira e que podem ser evitadas desde a infância.

Para tal finalidade, essa tese foi dividida em três capítulos. O primeiro capítulo é uma revisão cienciométrica sobre o gene *FTO* e sua contribuição na obesidade pediátrica. O segundo capítulo trata de uma revisão sistemática sobre as variantes do gene *FTO* e sua associação ao risco de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes. Por fim, o terceiro capítulo refere-se a um estudo de caso-controle que investiga polimorfismos genéticos associados à obesidade

pediátrica, dislipidemia e resistência à insulina. Desta maneira, o presente estudo busca contribuir para a compreensão sobre os mecanismos, genes e polimorfismos envolvidos no desenvolvimento da obesidade pediátrica. Além disto, inova ao analisar os dados clínicos e antropométricos dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023.
- CARDEL, M. I.; ATKINSON, M. A.; TAVARES, E. M. Obesity treatment among adolescents: a review of current evidence and future directions. **JAMA Pediatrics**, v. 74, n. 6, p. 609-617, 2020.
- DANAIE, M. et al. The interaction of breastfeeding and genetic factors on childhood obesity. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**: X, v. 23, p. 100334, 2024.
- DE LUIS, D.; DOMINGO, J. C.; IZAOLA, O. Effect of DHA supplementation in a very low-calorie ketogenic diet in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. **Endocrine**, v. 54, n. 1, p. 111-122, 2016.
- FALL, T.; INGELSSON, E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2014.
- KELLER, M. et al. Epigenetics of childhood obesity. *Hormone Research in Paediatrics*, 2025.
- LITTLETON, S. H.; BERKOWITZ, R. I.; GRANT, S. F. A. Genetic determinants of childhood obesity. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 24, n. 6, p. 653-663, 2020.
- LURBE, E.; INGELFINGER, J. Developmental and early life origins of cardiometabolic risk factors: novel findings and implications. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 308-318, 2021.
- MA, X. et al. Skipping breakfast is associated with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2020.
- PAHO. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade**. 4 mar. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>
- SÁMANO, R. et al. Association between UCP polymorphisms and adipokines with obesity in Mexican adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 31, n. 5, p. 561-568, 2018.
- SANGHERA, D. K. et al. Obesity genetics and cardiometabolic health: potential for risk prediction. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, 2019.
- SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. **Comptes Rendus Biologies**, 2017.
- WANG, K.; LI, W. D.; ZHANG, C. K. et al. A genome-wide association study on obesity and obesity-related traits. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e18939, 2011.
- WANNMACHER, L. **Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas**. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) no Brasil, v. 1, n. 7, 2016.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight [online]. Geneva: World

Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/

WORLD OBESITY FEDERATION. **Atlas Mundial da Obesidade 2025**. Londres: World Obesity Federation, 2025.

CAPÍTULO I

ANÁLISE CIENCIOMÉTRICA SOBRE ASSOCIAÇÃO ENTRE O GENE FTO E A OBESIDADE PEDIÁTRICA: TENDÊNCIAS DE PUBLICAÇÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

RESUMO

Estudos cienciométricos do gene *FTO* associado à obesidade pediátrica foram conduzidos para compreender a produção científica ao longo do tempo. Esses resultados podem orientar o desenvolvimento de novas iniciativas de pesquisa focadas em investigar e compreender a contribuição dos polimorfismos do gene *FTO* para a suscetibilidade à obesidade. Neste estudo, investigamos e analisamos publicações científicas disponíveis no banco de dados Scopus® sobre a influência dos polimorfismos do gene *FTO* na obesidade pediátrica. Incluímos artigos originais revisados por pares publicados até 2023. Palavras-chave foram usadas para filtrar estudos sem critérios de seleção adicionais, resultando na avaliação e posterior análise de todos os artigos identificados usando o pacote Bibliometrix. Dos 825 artigos inicialmente identificados, 184 foram selecionados após a análise. Uma revisão desses artigos revelou um pico na frequência de publicação entre 2013 e 2014. Os Estados Unidos, a China e o Brasil, respectivamente, foram identificados como países com o maior número de publicações, enquanto os autores citados global e localmente incluíram aqueles desses respectivos países. Os polimorfismos genéticos mais frequentemente estudados abrangeram rs9939609, rs1421085, rs1558902, rs17817449 e rs8050136, sendo a qPCR a técnica de genotipagem predominante. A análise cienciométrica facilitou a identificação de tendências de publicação em obesidade pediátrica relacionadas ao gene *FTO*, bem como a identificação de autores, instituições, colaborações de pesquisa, principais polimorfismos investigados e técnicas de genotipagem prevalentes empregadas pelos pesquisadores.

Palavras-chave: Polimorfismos. Obesidade infantil. Massa gorda e obesidade associada. Criança. Sobrepeso.

ABSTRACT

Sciencimetric studies of the *FTO* gene associated with pediatric obesity have been conducted to comprehend scientific production over time. These results can guide the development of new research initiatives focused on investigating and understanding the contribution of *FTO* polymorphisms to obesity susceptibility. In this study, we investigated and analyzed available scientific publications in the Scopus® database regarding the influence of *FTO* gene polymorphisms on pediatric obesity. We included original peer-reviewed articles published up to 2023. Keywords were used to filter studies without additional selection criteria, resulting in the evaluation and subsequent analysis of all identified articles using the Bibliometrix package. Out of 825 articles initially identified, 184 were selected after analysis. A review of these articles revealed a peak in publication frequency between 2013 and 2014. The United States, China, and Brazil, respectively, were identified as countries with the highest number of publications, while globally and locally cited authors included those from these respective countries. The most frequently studied genetic polymorphisms encompassed rs9939609, rs1421085, rs1558902, rs17817449, and rs8050136, with qPCR being the predominant genotyping technique. Sciencimetric analysis facilitated the identification of publication trends in pediatric obesity related to the *FTO* gene as well as the identification of authors, institutions, research collaborations, major polymorphisms investigated, and prevalent genotyping techniques employed by researchers.

Keywords: Polymorphisms. Childhood obesity. Fat Mass and Obesity Associated. Child. Overweight.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma condição multifatorial complexa, resultante da interação de fatores genéticos e ambientais, que leva a um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto energético pelo organismo. Na obesidade, o excesso de calorias é armazenado, resultando no aumento da produção de tecido adiposo (Bradfield et al., 2019). A obesidade pediátrica tem efeitos negativos significativos na saúde, podendo resultar em doenças cardiovasculares, problemas ósseos, distúrbios metabólicos, problemas renais, distúrbios psicológicos e, em alguns casos, câncer. Além disso, a obesidade infantil aumenta o risco de obesidade que persiste na idade adulta (Corrêa et al., 2020).

A obesidade pediátrica pode ser classificada como síndrômica ou não síndrômica, e a obesidade síndrômica está associada a condições clínicas de doenças genéticas de início precoce, como a Síndrome de Prader-Willi, a Síndrome de Down e alguns transtornos do desenvolvimento intelectual. Por outro lado, a obesidade não síndrômica pode ser categorizada como monogênica ou poligênica (Littleton et al., 2020). A obesidade monogênica não síndrômica está relacionada a variantes patogênicas em genes que regulam o apetite e o gasto de energético no sistema leptina-melanocortina, sendo seu principal fenótipo a obesidade precoce e grave de início na infância (Chamarthi; Daley, 2025).

A obesidade poligênica é uma condição multifatorial influenciada por variações em diversos genes, combinadas com fatores ambientais obesogênicos, como dietas ultraprocessadas, gasto energético diário reduzido e fatores socioeconômicos e culturais que afetam a disponibilidade de alimentos. A interação entre fatores genéticos e ambientais modula a suscetibilidade à obesidade. Esta forma de apresentação da obesidade é a mais comum na população (Romeo-Corral et al., 2008; Mayoral et al., 2020).

No Brasil, em 2023, a prevalência de sobrepeso na população adulta ultrapassou 50% na maioria dos estados, com aproximadamente 30% da população do país classificada como obesa (Brasil, 2023). De acordo com estimativas da Federação Mundial da Obesidade (2023), até 2035, a proporção de adultos obesos em todo o mundo deverá aumentar em 41%, e aproximadamente 400 milhões de crianças de 5 a 19 anos serão obesas (Lobstein et al., 2023).

O gene *FTO* (Fat Mass and Obesity-associated - *alpha-ketoglutarate dependent dioxygenase*), localizado no cromossomo 16q12.2, compreende nove éxons e oito íntrons, regiões fortemente associadas a variações de peso, circunferência do quadril (CQ), circunferência da cintura (CC) e ingestão alimentar em adultos e crianças (Dina et al., 2007; Frayling et al., 2007; Scuteri et al., 2007). O *FTO* é expresso significativamente nos tecidos

adiposos, músculos esqueléticos e no hipotálamo, região do cérebro responsável pelo controle energético por meio da regulação do apetite e do metabolismo energético (Frayling et al., 2007).

Diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) estão correlacionados com variações no índice de massa corporal (IMC). Em diferentes grupos étnicos, os alelos polimórficos identificados nos SNPs do gene *FTO* têm sido associados ao ganho de peso, à redução da sensação de saciedade e ao aumento da circunferência abdominal em adultos e crianças (Dina et al., 2007; Scuteri et al., 2007; Haupt et al., 2008; Cauchi et al., 2009; Ahmad et al., 2011; Poll et al., 2020; Li et al., 2012). No Brasil, estudos investigaram a associação do polimorfismo rs9939609 do *FTO* com a obesidade em crianças e encontraram associação significativa entre a presença do alelo A e o aumento do IMC-Z das crianças na coorte estudada (Lourenço; Gimeno; Cardoso, 2014).

Para melhor compreender a influência dos polimorfismos do gene *FTO* na obesidade pediátrica, este estudo avaliou publicações científicas disponíveis na base de dados Scopus® utilizando análise cienciométrica com métodos quantitativos, qualitativos e computacionais.

2 OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar a produção científica sobre a influência do gene *FTO* na obesidade pediátrica disponível na base de dados Scopus®.

Objetivos Específicos

- Descrever os avanços científicos acumulados ao longo dos anos para investigação da influência do gene *FTO* na obesidade pediátrica;
- Identificar os principais autores e suas respectivas instituições filiadas que publicavam artigos de investigação do gene *FTO*;
- Listar as palavras-chave usadas com maior frequência nos artigos levantados;
- Relatar os países com maior índice de publicação na área, considerando o número de publicações e de citações;
- Descrever os principais SNPs que são investigados nos estudos científicos para obesidade pediátrica;
- Identificar as técnicas de análise genômica usadas em cada estudo.

3 METODOLOGIA

Este estudo incluiu artigos de pesquisa originais revisados por pares, indexados na Scopus e publicados até 2023. Os dados foram extraídos em 31 de maio de 2024 e, em seguida, revisados e verificados por outro autor. Para reunir dados bibliográficos abrangentes sobre a associação entre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica, empregamos uma estratégia de busca utilizando as seguintes palavras-chave: TITLE-ABS-KEY ("fat mass" OR "obesity associated gene" OR *FTO*) AND (polymorphism OR variant OR variation OR genotype) AND (children OR adolescents) AND (obesity OR overweight).

Não houve restrições de idioma, apenas a exigência de artigos originais. Os critérios de exclusão incluíram estudos envolvendo exclusivamente adultos, pesquisas sobre obesidade síndrome, estudos que relacionassem a obesidade a outras patologias e estudos sem uma especificação clara do grupo estudado. Após a aplicação desses critérios e a filtragem inicial, os artigos selecionados foram submetidos à leitura completa.

A análise bibliométrica foi conduzida utilizando o pacote bibliometrix em ambiente RStudio (versão 4.1.1 para Windows®, Microsoft Corporation – EUA). Os dados coletados foram exportados e processados utilizando o Microsoft Excel® no formato .csv.

Os dados bibliométricos incluíram contagens anuais de publicações, autores com as maiores frequências de publicações, periódicos com o maior número de publicações com base em suas classificações, polimorfismos genéticos investigados, faixa etária das populações estudadas, tamanho amostral, afiliações e países de origem dos autores, e as palavras-chave mais frequentemente utilizadas nos artigos.

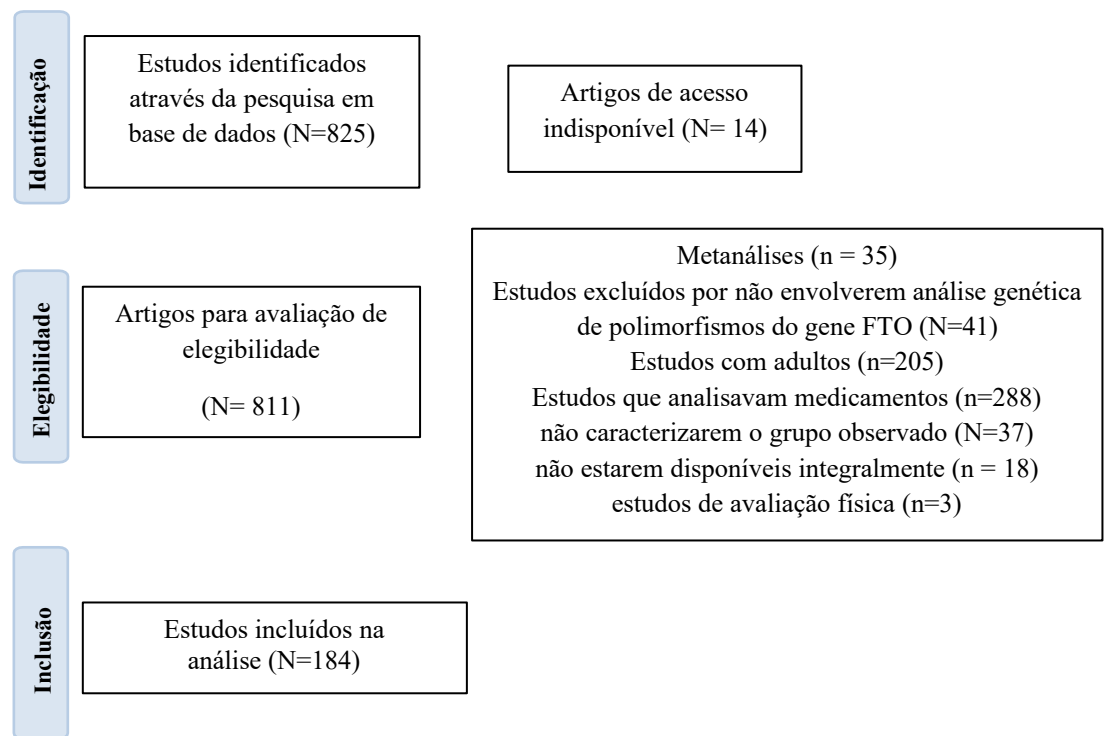
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 825 artigos, publicados entre 1985 e 2023. Destes, 787 (95,4%) estavam em inglês, 13 (1,6%) em russo, 10 (1,2%) em chinês e 15 (1,8%) em outros idiomas. Os achados indicaram que o inglês foi o idioma predominante nas publicações científicas sobre a influência do polimorfismo *FTO* na obesidade pediátrica, conforme registrado na base de dados Scopus®. Dentre os artigos analisados, 532 (64,5%) eram de acesso aberto.

A preferência pelo inglês como idioma principal para publicações científicas foi estabelecida para facilitar a disseminação e expansão global rápida e eficaz dos resultados de pesquisas. Essa escolha tem promovido a consolidação do conhecimento, garantindo uma disponibilidade de publicações mais ampla e acessível para um número maior de pesquisadores e leitores, além de aumentar a visibilidade e o impacto do documento (Finardi; França, 2016).

Após a aplicação dos critérios de seleção, 77,7% (641/825) dos artigos recuperados foram excluídos da análise. Os critérios de exclusão foram duplicatas, revisões científicas, meta-análises, estudos com foco no gene *FTO* sem abordar a obesidade pediátrica, estudos envolvendo exclusivamente adultos e estudos que avaliaram o gene *FTO* em modelos animais. Consequentemente, 22,3% (184/825) dos artigos foram selecionados e formaram a base para a análise cienciométrica conduzida neste estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma de inclusão dos artigos na análise cienciométrica



Nesse contexto, 22,3% dos artigos que investigaram os impactos da obesidade concentraram-se especificamente na população pediátrica. Isso ressalta a ênfase global no manejo, controle e redução de risco dessa condição, dado o aumento alarmante das taxas globais de obesidade, que atingiram proporções epidêmicas.

Os artigos selecionados para este estudo foram publicados entre 2007 e 2023. A publicação mais antiga relacionando o gene *FTO* com a obesidade pediátrica foi realizada por Frayling e colaboradores (2007), que concluíram que variantes do gene *FTO* predispõem crianças e adultos à obesidade.

Os anos de 2013 e 2014 destacaram-se por apresentarem o maior número acumulado de publicações sobre o tema, com 21 (11,4%) e 18 (9,8%) artigos publicados anualmente, respectivamente (Figura 2). O número de publicações aumentou de 2008 a 2013, refletindo a crescente necessidade de elucidar o impacto desse gene na suscetibilidade à obesidade em diversas populações. No entanto, após 2013, observou-se um declínio no número de publicações sobre o tema, que atingiu seu menor número em 2022, com o registro de apenas 6 artigos publicados envolvendo a contribuição do gene *FTO* na obesidade pediátrica.

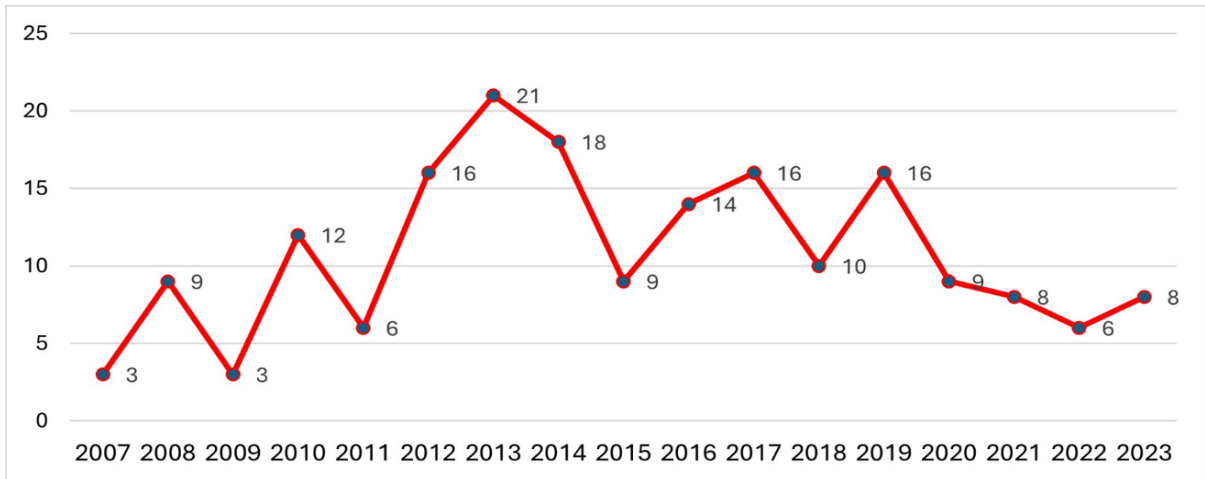


Figura 2. Produção anual de publicações de artigos científicos de 2007 a 2023 investigando a associação entre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica, indexados na base de dados da Scopus.

O declínio no volume de publicações é atribuído à identificação de genes adicionais envolvidos nas mesmas vias regulatórias do gene *FTO*, ou aqueles previamente associados à obesidade pediátrica, como *MC4R*, *BDNF* e *LEPR*. Nos últimos anos, esses genes têm sido o foco de diversos estudos científicos com o objetivo de elucidar as interações entre outros loci e o *FTO* na manifestação da obesidade em humanos (Bryl et al., 2023). Provável aumento nos estudos de GWAS diminui a ênfase de um ou poucos genes, para estudar polimorfismos em grande escala.

Para classificar os periódicos científicos com base em sua produtividade, a Lei de Espalhamento de Bradford (Bradford, 1934), utilizando a distribuição de Pareto, foi aplicada aos 184 artigos analisados. Essa análise revelou que a *PLOS One* publicou 19 artigos, posicionando-a como a revista mais influente na Zona 1, com foco em polimorfismos genéticos do *FTO* e sua associação com a obesidade pediátrica (Figura 2).

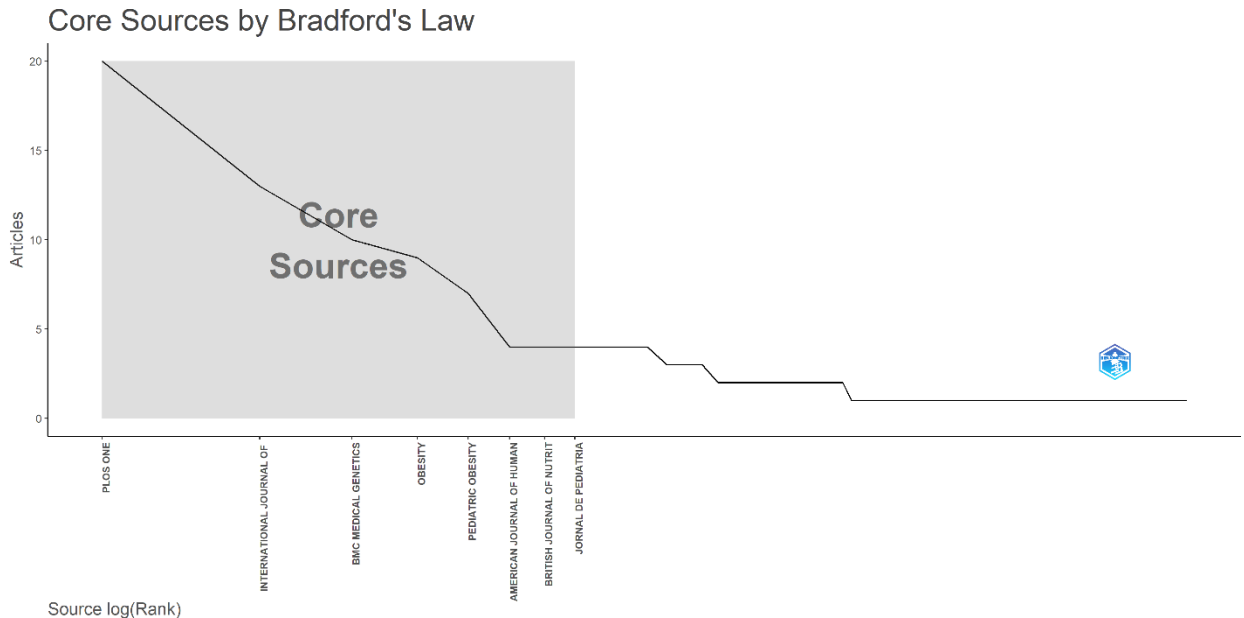


Figura 3. O gráfico ilustra a Lei de Bradford, representando os periódicos com o maior número de publicações sobre o gene FTO e obesidade pediátrica.

Os periódicos com maior impacto que serviram como fontes primárias de informação sobre o tema na Zona 1 da LB foram PLOS One, BMC Medical Genetics, International Journal of Obesity e American Journal of Human Biology. De acordo com os fatores de impacto reportados no ano anterior, a PLOS One apresentou um fator de impacto de 3,752 (Journal Searches, 2024).

Esses dados permitiram estabelecer uma correlação entre o fator de impacto do periódico e o número de artigos publicados, ressaltando sua visibilidade e ampla divulgação na comunidade científica. Por outro lado, a *PLOS One* tem se destacado como um periódico de amplo escopo, de acesso aberto e boa acessibilidade aos pesquisadores de países em desenvolvimento. Isso reflete a conjunção entre a relevância do tema e seu interesse global com a política editorial inclusiva do periódico.

Entre os artigos analisados, observou-se uma média de cerca de 60,0 citações por artigo. A classificação dos artigos mais citados globalmente diferiu das citações locais, visto que as citações globais abrangeram todas as citações registradas na base de dados Scopus®, enquanto as citações locais referem-se exclusivamente àquelas encontradas nos artigos selecionados para este estudo (ver Tabela 1).

Tabela 1. Os artigos mais citados da base de dados Scopus® examinaram a associação entre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica.

Artigos mais citados globalmente		Artigos mais citados localmente	
Autor, ano	n°	Autor, ano	n°
FRAYLING TM, 2007	3.536	FRAYLING TM, 2007	108
DINA C, 2007	1.307	DINA C, 2007	62
CECIL JE, 2008	557	CECIL JE, 2008	48
HINNEY A, 2007	435	WARDLE J, 2008	25
WARDLE J, 2008	405	JACOBSSON JA, 2008	21
TIMPSON NJ, 2008	222	HINNEY A, 2007	21
HARDY R, 2009	209	ZHAO J, 2009	20
GRANT SFA, 2008	166	GRANT SFA, 2008	20
LAWLOR DA, 2008	161	XI B, 2010	17
ZHAO J, 2009	153	HAWORTH CMA, 2008	17

O artigo mais citado globalmente foi o de Frayling et al. (2007), com 3.536 citações, conforme mostrado na Tabela 1. Este estudo, que analisou uma coorte de 38.759 indivíduos com 7 anos ou mais, foi pioneiro na associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade em adultos e crianças. O segundo artigo mais citado globalmente foi o de Dina et al. (2007), que também contribuiu significativamente para elucidar a associação entre os polimorfismos rs1421085 e rs17817449 do gene *FTO* e a obesidade em populações pediátricas e adultas.

Nos artigos selecionados para este estudo, foram identificados um total de 1.196 autores, com uma média de 8,96 autores por publicação. Esse alto número de autores por publicação reflete uma rede colaborativa estabelecida entre pesquisadores de vários grupos e países focados no estudo dos polimorfismos do gene *FTO* e sua associação com a obesidade pediátrica. Essa colaboração avançou significativamente o conhecimento científico, principalmente com o aumento da acessibilidade da internet nos últimos anos, o que facilitou um maior intercâmbio entre pesquisadores (Reuter et al., 2016).

Entre os autores analisados, C.P. Reuter foi o mais prolífico, tendo publicado 11 artigos sobre o gene *FTO* e obesidade pediátrica, seguido por J. Mi e Y. Shen, cada um com 9 artigos, conforme mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Classificação dos autores com base no número de artigos publicados sobre o gene *FTO* e obesidade pediátrica de 2007 a 2023.

Autores	Artigos
REUTER, C.P.	11
MI, J	9
SHEN, Y	9
CHENG, H	7
GRANT, S.F.A	7

As pesquisas de Reuter elucidaram o impacto do gene *FTO* na obesidade entre crianças e adolescentes no Sul do Brasil. A Autora e seus colaboradores estão atualmente envolvidos em diversos projetos para investigar essa população por meio de estudos longitudinais e de coorte. Em contraste, Mi e Shen conduziram pesquisas sobre a população chinesa ao longo dos anos, fornecendo dados sobre diversos grupos étnicos que aprimoram a compreensão da influência do gene em diversas populações expostas a diferentes ambientes.

Os dez principais autores contribuíram com 73 artigos, representando 39,7% das publicações discutidas neste estudo. Segundo Rorstad e Aksnes (2015), um pequeno número de pesquisadores frequentemente gera a maioria das publicações científicas, influenciado por fatores como financiamento, condições de trabalho e disponibilidade de pesquisadores dedicados à pesquisa científica.

Entre os autores com maior número de publicações sobre o tema, seus países de origem foram identificáveis, conforme ilustrado na Figura 4. Esta figura ilustra a distribuição geográfica dos países com maior número de publicações sobre a influência do gene *FTO* na obesidade pediátrica. A análise dos dados revelou que os cinco países que mais contribuíram com artigos sobre a associação entre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica foram os Estados Unidos (176), o Reino Unido (144), China (80), Brasil (78) e a Espanha (72).

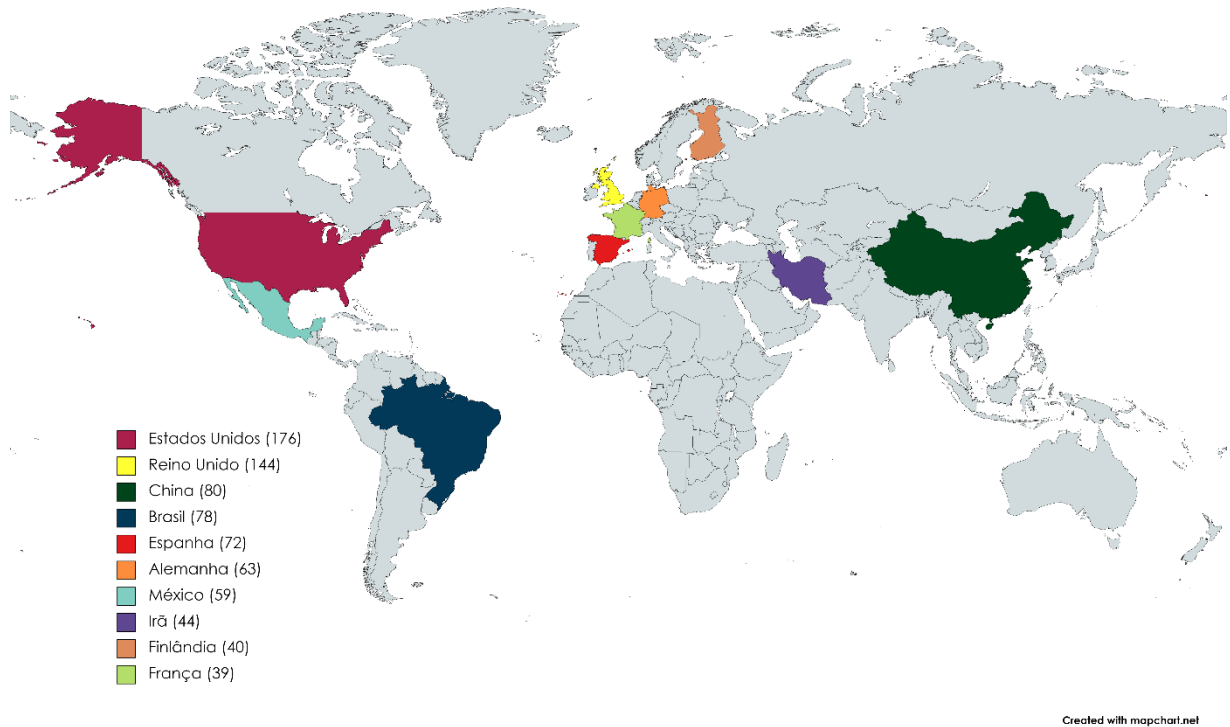


Figura 4. Mapa mostrando os dez países com maior produção de publicações sobre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica, com base no país de origem dos autores e coautores.

As instituições com as maiores contribuições para a publicação de artigos foram o Centro de Genômica Aplicada, na Filadélfia, Estados Unidos, seguido pelo Instituto de Pediatria da Capital, na China, e a Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC), no Brasil, conforme detalhado na Tabela 3. Esses achados corroboram os dados sobre os países com maior produção de publicações sobre o tema.

Tabela 3. Ranking das cinco instituições com maior número de publicações sobre o gene *FTO* e obesidade pediátrica de 2007 a 2023.

Ranking	Instituições	Artigos
1º	CENTER FOR APPLIED GENOMICS	35
2ª	CAPITAL INSTITUTE OF PEDIATRICS UNIVERSITY OF SANTA CRUZ DO SUL (UNISC)	24
3º	SHAHID BEHESHTI UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES	23
4º	UNIVERSITY OF BRISTOL	22
5º	SHANGHAI JIAOTONG UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE UPPSALA UNIVERSITY	22

Países com elevado Produto Interno Bruto (PIB), como Estados Unidos e China, aumentaram significativamente seus investimentos em pesquisa em saúde e são reconhecidos

como centros globais de produção científica. No Brasil, embora os investimentos em pesquisa em saúde tenham aumentado nos últimos anos, ainda existem desafios consideráveis para o país garantir recursos adicionais para estudos sobre a variabilidade genética de polimorfismos associados a doenças e para ampliar sua produção científica (Statista, 2023).

A crescente prevalência de sobrepeso em crianças no Brasil tem gerado grande preocupação e se tornado um foco central de pesquisa, especialmente entre médicos, farmacêuticos e nutricionistas. Pesquisadores brasileiros têm feito contribuições substanciais, posicionando o país como líder em publicações sobre o tema e destacando-o como um grande produtor de pesquisa científica na América do Sul. Esse reconhecimento é reforçado pela colaboração internacional que abrange tanto a hospedagem de jovens cientistas em laboratórios de prestígio quanto o envolvimento de pesquisadores estrangeiros em instituições latino-americanas (Editorial, 2011).

Os países que colaboraram mais extensivamente foram China e Estados Unidos. A Figura 3 mostra uma alta frequência de colaborações entre os países com o maior número de publicações, sugerindo que essa tendência decorre de interações contínuas entre pesquisadores de diversas instituições da mesma área. Essa colaboração facilita a troca de informações, fomenta o avanço científico e contribui para o aumento das publicações (Alvarez; Caregnato, 2021).

Além disso, a colaboração entre os Estados Unidos e a China ilustra sua capacidade de reunir recursos financeiros, laboratoriais e intelectuais para alcançar descobertas científicas e consolidar o conhecimento na área. Esses países conseguem recuperar seus investimentos em ciência e fomentar o desenvolvimento de novas pesquisas, não apenas para elucidar a associação entre o gene *FTO* e a obesidade pediátrica, mas também para explorar como fatores sociais e ambientais podem influenciar essa suscetibilidade genética (Forscher et al., 2023).

Um total de 265 palavras-chave distintas foram identificadas nos artigos analisados, sendo as mais frequentes “masculino” e “feminino”. Esses termos refletem a caracterização dos grupos estudados e reforçam o foco dos estudos em explorar a associação entre sexo e suscetibilidade à obesidade pediátrica. O terceiro termo mais comum foi “criança”, o que é esperado dado o foco demográfico da população analisada.

A Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR) foi a técnica mais utilizada nos estudos analisados. Essa técnica oferece diversas vantagens em relação a outras metodologias de identificação de SNPs (Figura 4), incluindo custos mais baixos em comparação com as técnicas de sequenciamento e array, mantendo a sensibilidade e a rápida execução dos procedimentos laboratoriais (Lima Licínio; Ayres, 2021). No entanto, o delineamento da reação

se estruturar em apenas uma sonda por polimorfismo impede a descoberta de novos polimorfismos, ou até mesmo aumenta o tempo de reação. Em contraste, os *arrays* genômicos proporcionam alto rendimento, permitindo a análise de múltiplas variantes genéticas em uma única reação. No entanto, seu alto custo limita sua acessibilidade para a maioria dos grupos de pesquisa (Cortés-Martin et al., 2020; Costa-Urrutia et al., 2020).

As técnicas de sequenciamento genômico são cruciais para identificar novas variantes associadas a IMC-Z elevado. Comparado aos métodos de qPCR, amplamente utilizados em muitos estudos, o sequenciamento genômico oferece uma cobertura mais abrangente e pode ser usado para investigar um número maior de polimorfismos. Essa abordagem fornece uma referência essencial para a identificação de novas variantes, avançando significativamente o conhecimento genético em diversas condições e permitindo descobertas mais detalhadas e abrangentes. Estudos publicados utilizando sequenciamento genômico identificaram novas variantes do gene *FTO* associadas à obesidade pediátrica (Kalantari et al., 2018; Goulet et al., 2021).

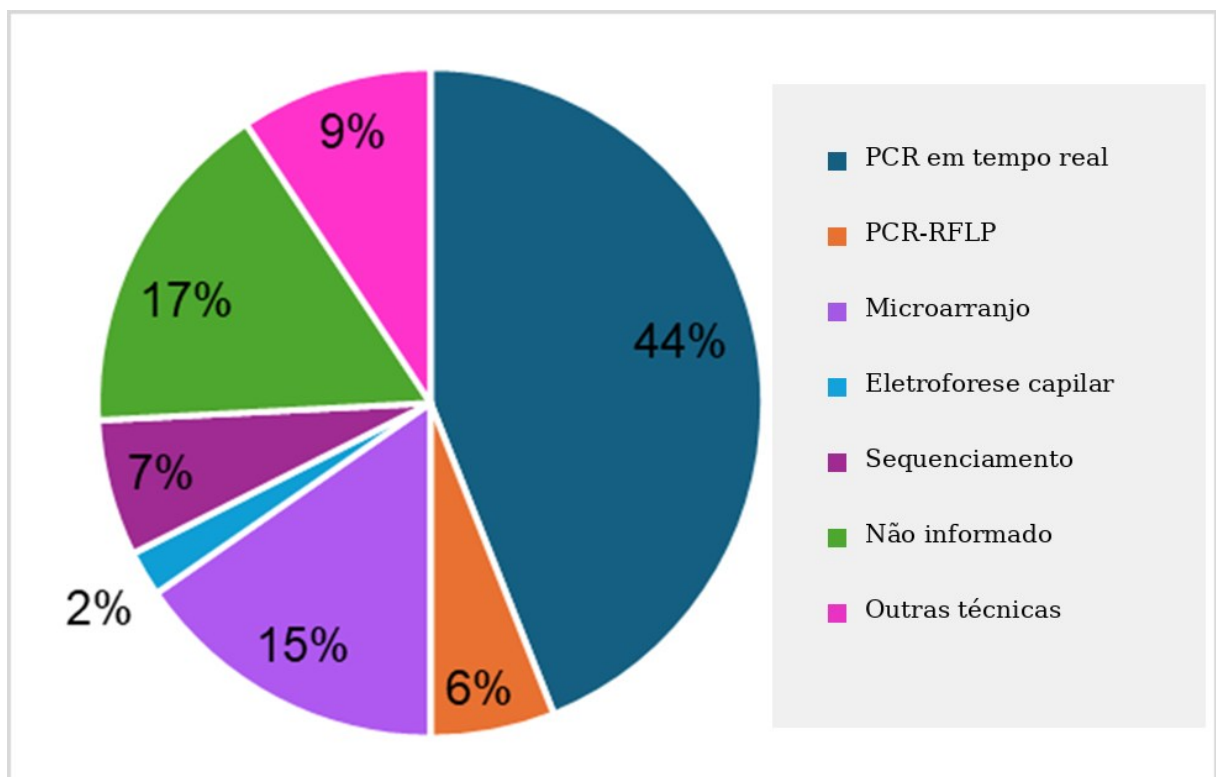


Figura 5. Distribuição das técnicas utilizadas para analisar polimorfismos do gene *FTO* associados à obesidade pediátrica em estudos cientométricos selecionados.

Utilizando as técnicas destacadas na Figura 5, estudos investigaram a associação entre vários polimorfismos genéticos. Nos 184 estudos incluídos, 46 polimorfismos foram

analisados, dos quais 8 estavam localizados no íntron 1 do gene *FTO*, conforme mostrado na Figura 6.

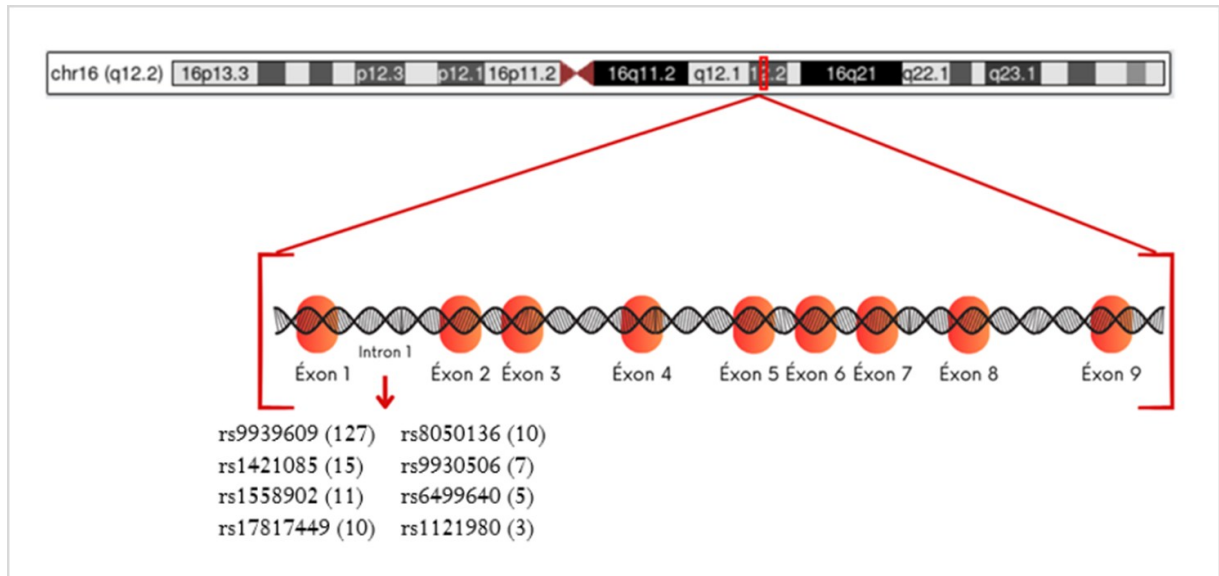


Figura 6. Distribuição dos íntrons e éxons identificados no gene *FTO*, juntamente com os principais polimorfismos estudados e a quantidade de vezes em que o polimorfismo foi investigado nos artigos incluídos nesta análise.

O polimorfismo mais extensivamente investigado foi o rs9939609 (T/A), com aproximadamente 69% das publicações analisando essa variante de forma independente ou em combinação com outros polimorfismos. O primeiro estudo a identificar a associação entre o polimorfismo rs9939609 e a obesidade em adultos e crianças foi conduzido por Frayling et al. em 2007. Além disso, estudos subsequentes, como os de Reuter et al. (2023), observaram que indivíduos homocigotos para o alelo A têm maior probabilidade de permanecer em categorias menos favoráveis para peso e circunferência abdominal do que aqueles com os genótipos TT e TA.

Bryl et al. (2023) descobriram que a presença de duas cópias do alelo A está associada a um aumento no IMC em crianças. Além disso, Silva et al. (2023) observaram que indivíduos com um ou mais polimorfismos (rs9939609, rs17782313 e rs2293855) no escore de risco genético apresentavam níveis mais baixos de colesterol HDL e uma relação colesterol total/colesterol HDL mais alta. Mier-Mota et al. (2023) sugeriram que o alelo T homocigoto (TT) pode servir como um fator de proteção contra o ganho de peso na primeira infância. Ochoa-Rosales et al. (2023) destacaram que variações relacionadas ao polimorfismo rs9939609 no gene *FTO* podem explicar, em parte, os menores níveis de adiponectina associados à

adiposidade corporal.

No estudo de Costa-Urrutia et al. (2020), variantes do polimorfismo rs9939609 foram associadas à obesidade em crianças do México Central. Todendi et al. (2019) também identificaram que o rs9939609 influencia as características de adiposidade em adolescentes do Sul do Brasil. Em contraste, um estudo de Lubis et al. (2017) não encontrou associação significativa entre esses polimorfismos e a obesidade em crianças indonésias. No entanto, Ursu et al. (2016) relataram que o alelo A do *FTO* rs9939609 estava mais fortemente associado à obesidade em adultos romenos do que em crianças.

Finalmente, Qi et al. (2015) propuseram que o alelo variante rs9939609 predispõe os indivíduos à obesidade principalmente quando associado a uma maior ingestão total de energia e que a redução da ingestão de proteína na dieta pode atenuar a associação entre o genótipo *FTO* e a adiposidade em crianças e adolescentes. Esses achados ressaltam a complexidade das interações genéticas e ambientais no desenvolvimento da obesidade, enfatizando a necessidade de mais pesquisas para elucidar esses mecanismos em diferentes populações.

O segundo polimorfismo mais estudado foi o rs1421085 (T/C). Em um estudo realizado por Rana e Bhatti (2021), foi observada uma associação entre esse polimorfismo e o aumento da ingestão energética, combinado com uma maior frequência de refeições diárias. Além disso, os autores observaram que esse polimorfismo está ligado a um maior tamanho dos adipócitos, à redução da atividade oxidativa mitocondrial e ao aumento do acúmulo de triglicerídeos.

O terceiro polimorfismo mais frequentemente investigado foi o rs1558902. Pesquisa conduzida por Shinozaki et al. (2014) na população europeia e por Fu et al. (2017) na população do Leste Asiático identificaram uma associação entre o polimorfismo 1558902 e o aumento da obesidade infantil. Esses achados sugerem que certos polimorfismos estão associados a uma maior suscetibilidade à obesidade infantil em diferentes etnias e grupos populacionais. Além disso, estudos adicionais relataram que a expressão de polimorfismos específicos varia dependendo da etnia de uma população (Natalla et al., 2013; Granell et al., 2014).

Os SNPs localizados no íntron 1 contribuem para um desequilíbrio energético, que pode levar ao acúmulo excessivo de peso tanto na infância quanto na idade adulta. No entanto, alguns estudos incluídos nesta análise não encontraram uma associação significativa entre essas variantes polimórficas e um aumento da suscetibilidade à obesidade pediátrica. O que pode ser justificado pelo número limitado de estudos envolvendo esses SNPs (Bryl et al., 2023).

Além dos SNPs mencionados na Figura 5, os seguintes SNPs também foram investigados como mostra a tabela 4 (Vilella et al., 2017; Xu et al., 2014; Wu et al., 2014; Olza et al., 2013; Sallman et al., 2013; Mei et al., 2010; Joshi et al., 2017; Scott et al., 2010).

Tabela 4. Variantes investigadas nos estudos selecionados para análise cienciométrica

ID	Localização	Clinvar	Variante
rs9935401	Intrônica	Não reportada	G/A
rs62048402	Intrônica	Não reportada	G/A
rs7206790	Intrônica	Não reportada	C/G
rs8057044	Intrônica	Não reportada	G/A
rs9926289	Intrônica	Não reportada	G/A
rs9930333	Intrônica	Não reportada	T/G
rs9940128	Intrônica	Não reportada	G/A
rs1123817	Intrônica	Não reportada	G/A
rs115530394	Intrônica	Não reportada	A/G
rs115662052	3 UTR	Não reportada	A/G
rs11644943	Intrônica	Não reportada	T/A
rs16952624	Intrônica	Benigna	C/T
rs16952649	Intrônica	Não reportada	C/T
rs16952663	Intrônica	Não reportada	G/A
rs17820875	Intrônica	Não reportada	A/G
rs2003583	Intrônica	Não reportada	C/T
rs3751812	Intrônica	Não reportada	G/T
rs62033400	Intrônica	Não reportada	A/G
rs62034079	Intrônica	Não reportada	C/T
rs62048379	Intrônica	Não reportada	C/A
rs7190492	Intrônica	Não reportada	A/G
rs7499606	5UTR	Não reportada	T/A
rs75066479	3 UTR	Não reportada	T/G
rs79149291	Intrônica	Não reportada	G/A
rs8044769	Intrônica	Não reportada	T/C
rs8051591	Intrônica	Não reportada	A/G
rs8053966	Intrônica	Não reportada	T/C
rs8054364	3 UTR	Não reportada	C/G
rs860713	Intrônica	Não reportada	A/G
rs9921255	3 UTR	Não reportada	T/C
rs9929152	Intrônica	Não reportada	G/A
rs9930501	Intrônica	Não reportada	A/G
rs8061518	Intrônica	Não reportada	A/G

5 CONCLUSÕES

A análise cienciométrica realizada sobre a produção científica relacionada à obesidade pediátrica e aos polimorfismos do gene FTO revelou um progresso significativo nessa área de estudo. Desde os estudos pioneiros iniciais em 2007, houve um aumento exponencial na atividade de pesquisa até 2013, indicando um crescente interesse em compreender o papel dos polimorfismos do gene FTO na etiologia da obesidade pediátrica. No entanto, o declínio gradual nas publicações desde 2013 sugere que a associação entre o gene FTO e a obesidade está bem estabelecida, levando as pesquisas atuais a uma abordagem mais funcional que explora as interações com fatores ambientais e sociais.

No Brasil, a Dra. C.P. Reuter se destacou por publicar o maior número de artigos analisando a associação entre polimorfismos do gene FTO e obesidade pediátrica. O periódico PLOS One emergiu como a principal fonte de divulgação, provavelmente devido à sua política mais inclusiva e de acesso aberto. As palavras-chave mais citadas nos artigos refletiram a caracterização dos grupos de estudo, enfatizando o propósito de elucidar a associação entre polimorfismos do gene FTO e obesidade em população pediátrica.

A análise desses estudos permitiu a identificação de fontes primárias de pesquisa sobre a contribuição do gene FTO para a obesidade pediátrica, bem como os polimorfismos mais extensivamente investigados associados à condição. Além disso, a reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) emergiu como a técnica mais frequentemente utilizada para identificar polimorfismos do gene FTO, demonstrando sua eficácia e aplicabilidade na detecção de polimorfismos genéticos.

O crescente interesse científico global na investigação de variantes genômicas associadas à obesidade reflete a crescente prevalência dessa condição. Os resultados do presente estudo fornecem uma visão geral abrangente e atualizada dos dados disponíveis sobre FTO e obesidade pediátrica, com o objetivo de orientar pesquisas futuras. Especificamente, destaca-se a necessidade de mais investigações para melhor compreender a associação entre esta doença e variantes do FTO com potencial patogênico, particularmente aquelas raramente estudadas e que apresentam expressão gênica variável em diferentes populações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHMAD, T. et al. Lifestyle interaction with fat mass and obesity-associated (FTO) genotype and risk of obesity in apparently healthy U.S. women. **Diabetes Care**, v. 34, n. 3, p. 675–680, 2011.
- ALVAREZ, G. R.; CAREGNATO, S. E. Financiamento nas publicações brasileiras com agradecimentos indexadas na Web of Science. Encontros Bibli: **Revista Eletrônica de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 26, n. esp., p. 1–21, 2021.
- BRADFIELD, J. P. et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. **Human Molecular Genetics**, v. 28, n. 19, p. 3327–3338, 2019.
- BRADFORD, S. C. **Sources of information on specific subjects. Engineering: An Illustrated Weekly Journal**, v. 137, p. 85-86, 26 jan. 1934.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2023: por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2023. 131 p.
- BRYL, E. et al. FTO and MC4R polymorphisms, and selected pre-, peri- and postnatal factors as determinants of body mass index and fatness in children: a thorough analysis of the associations. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 42, n. 1, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40101-023-00344-1>. Acesso em: 11 set. 2025.
- CAUCHI, S. et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. **Journal of Molecular Medicine (Berlin)**, v. 87, n. 5, p. 537–546, 2009.
- CECIL, J. E. et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 24, p. 2558–2566, 2008.
- CHAMARTHI, V. S.; DALEY, S. F. **Genetic and syndromic causes of obesity: diagnosis and management**. In: STATPEARLS [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424641/>. Acesso em: 5 de Outubro de 2025.
- CORRÊA, V. P. et al. O impacto da obesidade infantil no Brasil: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Obesidade, **Nutrição e Emagrecimento**, v. 14, n. 85, p. 177–183, 2020. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1208/949>. Acesso em: 11 set. 2025.
- CORTÉS-MARTÍN, A. et al. Genetic polymorphisms, Mediterranean diet and microbiota-associated urolithin metabotypes can predict obesity in childhood-adolescence. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 7850, 2020.
- COSTA-URRUTIA, P. et al. Effect of 15 BMI-associated polymorphisms... in Mexican Children. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, 2020.
- DELIARD, S. et al. The missense variation landscape of FTO, MC4R, and TMEM18 in obese children of African ancestry. **Obesity**, v. 21, n. 1, p. 159–163, 2013.
- DINA, C. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. **Nature Genetics**, v. 39, n. 6, p. 724–726, 2007.
- EDITORIAL. This week editorials. **Nature**, v. 470, p. 2011–2011, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307892>. Acesso em: 11 set. 2025.
- FINARDI, K. R.; FRANÇA, C. O inglês na internacionalização da produção científica

brasileira: evidências da subárea de linguagem e linguística. **Intersecções**, n. 19, p. 234–250, 2016. Disponível em: <https://blog.ufes.br/kyriafinardi/files/2017/08/O-Ingl%C3%AAs-na-Internacionaliza%C3%A7%C3%A3o-da-Produ%C3%A7%C3%A3o-Cient%C3%ADfica-Brasileira-Evid%C3%A4ncias-da-Sub%C3%A1rea-de-Linguagem-e-Lingu%C3%ADstica-2016.pdf>. Acesso em: 11 set. 2025.

FINARDI, K.; PREBIANCA, G. V. V.; SCHMITT, J.; DE, D. F. **Technology, English Language Teaching and Internationalization at a Crossroad: insights from the analysis of a virtual learning environment**. 2014. p. 4295–4304.

FORSCHER, P. S. et al. The benefits, barriers, and risks of Big-Team Science. **Perspectives on Psychological Science**, v. 18, p. 607–623, 2023.

FRAYLING, T. M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17434869/>. Acesso em: 11 set. 2025.

FU, J. et al. The role of established East Asian obesity-related loci on pediatric leptin levels... the BCAMS study. **Oncotarget**, v. 8, n. 55, p. 93593–93607, 2017.

FU, J. et al. The role of established East Asian obesity-related loci on pediatric leptin levels... **Oncotarget**, v. 8, n. 55, p. 93593–93607, 2017.

GOULET, D.; O'LOUGHLIN, J.; SYLVESTRE, M.-P. Association of genetic variants with body-mass index and blood pressure in adolescents: a replication study. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635973869&from=export>. Acesso em: 11 set. 2025.

GRANELL, R. et al. Effects of BMI, fat mass, and lean mass on asthma in childhood: a Mendelian randomization study. **PLoS Medicine**, v. 11, n. 7, 2014. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L373686447&from=export>. Acesso em: 11 set. 2025.

GRANT, S. F. et al. Association analysis of the FTO gene with obesity in children of Caucasian and African ancestry reveals a common tagging SNP. **PLoS One**, v. 3, n. 3, e1746, 2008.

HARDY, R. et al. Life course variations in the associations between FTO and MC4R gene variants and body size. **Human Molecular Genetics**, v. 19, n. 3, p. 545–552, 2010.

HAUPT, A. et al. Impact of variation in the FTO gene on whole body fat distribution, ectopic fat, and weight loss. **Obesity**, v. 16, n. 8, p. 1969–1972, 2008.

HAWORTH, C. M. et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. **Obesity**, v. 16, n. 12, p. 2663–2668, 2008.

HINNEY, A. et al. Genome-wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. **PLoS One**, v. 2, n. 12, e1361, 2007.

JACOBSSON, J. A. et al. Novel genetic variant in FTO influences insulin levels and insulin resistance in severely obese children and adolescents. **International Journal of Obesity**, v. 32, n. 11, p. 1730–1735, 2008.

JOSHI, P. K. et al. Genome-wide meta-analysis associates HLA-DQA1/DRB1 and LPA and lifestyle factors with human longevity. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 910, 2017.

JOURNAL SEARCHES. **PLoS ONE impact factor, indexing, ranking (2024)**. Disponível em: <https://journalsearches.com/journal.php?title=PLoS%20ONE>. Acesso em: 11 set. 2025.

- KALANTARI, N. et al. A complete linkage disequilibrium in a haplotype of three SNPs in FTO... **BMC Medical Genetics**, v. 19, n. 1, p. 146, 2018.
- LAWLOR, D. A. et al. Exploring the developmental overnutrition hypothesis using parental–offspring associations and FTO as an instrumental variable. **PLoS Medicine**, v. 5, n. 3, e33, 2008.
- LI, H. et al. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. **Diabetologia**, v. 55, n. 4, p. 981–995, 2012.
- LIMA, L. C. O.; AYRES, F. M. The use of real time PCR for arboviruses diagnostics: integrative review. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 57, p. 1–9, 2021.
- LITTLETON, S. H.; BERKOWITZ, R. I.; GRANT, S. F. A. Genetic determinants of childhood obesity. **Molecular Diagnosis & Therapy**, v. 24, n. 6, p. 653–663, 2020.
- LOBSTEIN, T. et al. **World Obesity Atlas 2023**. London: World Obesity Federation, 2023. Disponível em: <https://www.johnclarksondesign.co.uk>. Acesso em: 11 set. 2025.
- LOURENÇO, B. H.; GIMENO, S. G. A.; CARDOSO, M. A. BMI gain and insulin resistance among school-aged children: a population-based longitudinal study in the Brazilian Amazon. **British Journal of Nutrition**, v. 112, n. 11, p. 1905–1910, 2014.
- LUBIS, S. M.; FATTAH, M.; DAMANIK, H. A.; BATUBARA, J. R. L. Association of FTO rs9939609 variant with early onset obesity among Bataknese and Chinese children in Indonesia: a case-control study. **Indonesian Biomedical Journal**, v. 9, n. 3, p. 147–152, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18585/inabj.v9i3.322>. Acesso em: 11 set. 2025.
- MAYORAL, L. P. C. et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. **Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 1, p. 11–21, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7055173/>. Acesso em: 11 set. 2025.
- MEI, H. et al. FTO influences on longitudinal BMI over childhood and adulthood and modulation on relationship between birth weight and longitudinal BMI. **Human Genetics**, v. 128, n. 6, p. 589–597, 2010.
- MIER-MOTA, J. et al. Longitudinal effects of FTO gene polymorphism... “The UP & DOWN study.” **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 33, n. 11, p. 2261–2272, 2023.
- MITCHELL, J. A.; HAKONARSON, H.; REBBECK, T. R.; GRANT, S. F. Obesity-susceptibility loci and the tails of the pediatric BMI distribution. **Obesity**, v. 21, n. 6, p. 1256–1260, 2013.
- MORAES, G. G. et al. Genotypic carriers of the obesity-associated FTO polymorphism exhibit different cardiometabolic profiles after an intervention. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 88, p. 2331–2339, 2016.
- NTALLA, I. et al. Replication of established common genetic variants for adult BMI and childhood obesity in Greek adolescents: the TEENAGE study. **Annals of Human Genetics**, v. 77, n. 3, p. 268–274, 2013.
- OCHOA-ROSALES, C. et al. Body adiposity partially mediates the association between FTO rs9939609 and lower adiponectin levels in Chilean children. **Children (Basel)**, v. 10, n. 3, 2023.
- OLZA, J. et al. Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. **BMC Medical Genetics**, v. 14, p. 123, 2013.

- POLL, F. A. et al. Impact of intervention on nutritional status, consumption of processed foods, and quality of life of adolescents with excess weight. **Jornal de Pediatria (Rio J.)**, v. 96, n. 5, p. 621–629, 2020.
- QI, Q. et al. Dietary intake, FTO genetic variants, and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents. **Diabetes**, v. 64, n. 7, p. 2467–2476, 2015.
- QUEVEDO ALVES, F. et al. Relationship between rs9939609 FTO polymorphism with waist circumference and body fat is moderated by ponderal index at birth in youth. **American Journal of Human Biology**, v. 34, n. 1, e23575, 2022.
- RANA, S.; BHATTI, A. A. Predicting anthropometric and metabolic traits with a genetic risk score for obesity in a sample of Pakistanis. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 8320, 2021.
- REUTER, C. P. et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 493–498, 2016.
- REUTER, C. P. et al. FTO polymorphism, cardiorespiratory fitness, and obesity in Brazilian youth. **American Journal of Human Biology**, v. 28, n. 3, p. 381–386, 2016.
- REUTER, C. P. et al. Overweight and obesity in schoolchildren: hierarchical analysis of associated demographic, behavioral, and biological factors. **Journal of Obesity**, v. 2018, p. 1–6, 2018.
- REUTER, É. M. 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**, v. 180, n. 11, p. 3325–3333, 2021.
- REUTER, É. M. et al. The genetic predisposition increases the chances of schoolchildren maintaining higher adiposity levels after three years. **BMC Pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 57, 2023.
- ROMERO-CORRAL, A. et al. Accuracy of body mass index to diagnose obesity in the US adult population. **International Journal of Obesity (London)**, v. 32, n. 6, p. 959–966, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877506/>. Acesso em: 11 set. 2025.
- RØRSTAD, K.; AKSNES, D. W. Publication rate expressed by age, gender and academic position: a large-scale analysis of Norwegian academic staff. **Journal of Informetrics**, v. 9, n. 2, p. 317–333, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joi.2015.02.003>. Acesso em: 11 set. 2025.
- SÄLLMAN ALMÉN, M. et al. Determination of obesity-associated variants within the entire FTO gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children. **International Journal of Obesity (London)**, v. 37, n. 3, p. 424–431, 2013.
- SCOTT, R. A. et al. FTO genotype and adiposity in children: physical activity levels influence the effect of the risk genotype in adolescent males. **European Journal of Human Genetics**, v. 18, n. 12, p. 1339–1343, 2010.
- SCUTERI, A. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS Genetics**, v. 3, n. 7, e115, 2007.
- SHINOZAKI, K. et al. Fat-mass and obesity-associated gene variant and changes of BMI from ages 3 to 13 years. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 8, n. 4, p. e382–e387, 2014.
- SILVA, M. A. et al. Higher atherogenic risk in schoolchildren is associated with MTMR9 rs2293855 gene polymorphism and genetic score., v. 48, n. 4, p. 559–571, 2023. **Nutrition Bulletin**

- STATISTA. **Gross domestic product of the United States from 1990 to 2023**. Disponível em: <https://www.statista.com/statistics/188105/annual-gdp-of-the-united-states-since-1990/>. Acesso em: 11 set. 2025.
- TIMPSON, N. J. et al. The fat mass–and obesity-associated locus and dietary intake in children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 4, p. 971–978, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.971>. Acesso em: 11 set. 2025.
- TODENDI, P. F. et al. Genetic risk score... associated with anthropometric characteristics in South Brazilian children and adolescents. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 1, p. 93–99, 2019.
- TODENDI, P. F. et al. Influence of FTO gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents' adiposity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 33, n. 8, p. 975–982, 2020.
- TODENDI, P. F. et al. Physical fitness attenuates the genetic predisposition to obesity in children and adolescents. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**, v. 31, n. 4, p. 894–902, 2021.
- TODENDI, P. F. et al. The role of the genetic variants IRX3 rs3751723 and FTO rs9939609 in the obesity phenotypes of children and adolescents. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 13, n. 2, p. 137–142, 2019.
- URSU, R.-I. et al. Frequency study of the FTO and ADRB3 genotypes in a Romanian cohort of obese children. **Romanian Biotechnological Letters**, v. 21, n. 3, p. 11610–11620, 2016. Disponível em: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84984891652>. Acesso em: 11 set. 2025.
- VILELLA, M. et al. Effect of dietary consumption as a modifier on the association between FTO variants and excess body weight in Brazilian children: the SCAALA cohort. **British Journal of Nutrition**, v. 117, n. 11, p. 1503–1510, 2017.
- WARDLE, J. et al. Obesity-associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3640–3643, 2008.
- WU, J. et al. Association of FTO polymorphisms with obesity and metabolic parameters in Han Chinese adolescents. **PLoS One**, v. 9, n. 6, e98984, 2014.
- WU, L. et al. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3085–3089, 2010.
- XI, B. et al. Impact on the risk of obesity due to interactions between FTO rs9939609 variants and behavioral factors in Chinese school-aged children. **Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi**, v. 31, n. 7, p. 737–741, 2010.
- XI, B. et al. Study of 11 BMI-associated loci identified in GWAS for associations with central obesity in Chinese children. **PLoS One**, v. 8, n. 2, e56472, 2013.
- XI, B. 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 Medical Genetics**, v. 11, p. 1–8, 2010.
- XI, B. et al. The common SNP (rs9939609) in the FTO gene modifies the association between obesity and high blood pressure in Chinese children. **Molecular Biology Reports**, v. 40, p. 773–778, 2013.
- XU, Y. et al. Rs7206790 and rs11644943 in FTO gene are associated with risk of obesity in

- Chinese school-age population. **PLoS One**, v. 9, n. 9, e108050, 2014.
- YOUNG, K. L. et al. Influence of SNP*SNP interaction on BMI in European American adolescents: findings from Add Health. **Pediatric Obesity**, v. 11, n. 2, p. 95–101, 2016.
- ZHANG, M. et al. Age- and sex-dependent association between FTO rs9939609 and obesity-related traits in Chinese children and adolescents. **PLoS One**, v. 9, n. 5, e97545, 2014.
- ZHANG, M. et al. Age- and sex-dependent association between FTO rs9939609 and obesity-related traits in Chinese children and adolescents. **PLoS One**, v. 9, n. 5, e97545, 2014.
- ZHANG, M. et al. Impact of obesity-related gene polymorphism on risk of obesity and metabolic disorder in childhood. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi (Chinese Journal of Preventive Medicine)*, v. 48, n. 9, p. 776–783, 2014.
- ZHAO, J. et al. Role of BMI-associated loci identified in GWAS meta-analyses in the context of common childhood obesity in European Americans. **Obesity**, v. 19, n. 12, p. 2436–2439, 2011.
- ZHAO, J. et al. The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. **Obesity**, v. 17, n. 12, p. 2254–2257, 2009.
- ZHAO, X. Y. et al. Risk of obesity-related gene polymorphism on the incidence and duration of childhood obesity. **Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi**, v. 34, n. 6, p. 560–565, 2013.

CAPÍTULO II

REVISÃO SISTEMÁTICA DA ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO RS9939609 DO GENE *FTO* AO RISCO DE SOBREPESO E OBESIDADE PEDIÁTRICA

RESUMO

A obesidade pediátrica tem aumentado de forma expressiva nas últimas décadas, configurando-se como um desafio para a saúde pública em razão de seus impactos físicos, metabólicos e psicossociais desde a infância. Considerando o caráter multifatorial da doença, os fatores genéticos têm sido reconhecidos como determinantes relevantes, com destaque para o gene *FTO*, associado ao metabolismo energético e ao acúmulo de gordura corporal. Este estudo teve como objetivo identificar, por meio de uma revisão sistemática, as evidências científicas disponíveis sobre a influência da variante rs9939609 do gene *FTO* na obesidade pediátrica. A busca foi realizada nas bases PubMed, Scopus e Embase, em agosto de 2025, resultando em 2.374 registros. Após aplicação dos critérios de elegibilidade e exclusão, 90 artigos foram incluídos na análise qualitativa, contemplando estudos caso-controle, transversal e de coorte. Os resultados demonstraram associação consistente do polimorfismo rs9939609 com maior Índice de Massa Corporal, circunferência da cintura, percentual de gordura corporal e, em alguns contextos, alterações metabólicas precoces, como resistência insulínica e perfil lipídico desfavorável. Observou-se ainda que fatores como idade, sexo, dieta, atividade física, peso ao nascer e ancestralidade genética modulam a expressão fenotípica da variante, evidenciando a interação entre predisposição genética e ambiente. Conclui-se que o gene *FTO*, particularmente o rs9939609, constitui importante marcador genético para a obesidade pediátrica, mas seu impacto é heterogêneo e dependente de fatores contextuais. Tais achados reforçam a necessidade de estudos multicêntricos e padronizados, bem como apontam para o potencial da genética como ferramenta no desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas mais personalizadas em saúde infantil.

Palavras-chaves: SNP; Prospero; IMC; Escore-z

ABSTRACT

Pediatric obesity has increased significantly in recent decades, posing a public health challenge due to its physical, metabolic, and psychosocial impacts beginning in childhood. Given the multifactorial nature of the disease, genetic factors have been recognized as relevant determinants, particularly the FTO gene, which is associated with energy metabolism and body fat accumulation. This study aimed to identify, through a systematic review, the available scientific evidence on the influence of the rs9939609 variant of the FTO gene on pediatric obesity. The search was conducted in PubMed, Scopus, and Embase in August 2025, yielding 2,374 records. After applying the eligibility and exclusion criteria, 90 articles were included in the qualitative analysis, including case-control, cross-sectional, and cohort studies. The results demonstrated a consistent association of the rs9939609 polymorphism with higher body mass index, waist circumference, body fat percentage, and, in some contexts, early metabolic alterations such as insulin resistance and an unfavorable lipid profile. Factors such as age, sex, diet, physical activity, birth weight, and genetic ancestry were also observed to modulate the phenotypic expression of the variant, highlighting the interaction between genetic predisposition and environment. The conclusion is that the FTO gene, particularly rs9939609, constitutes an important genetic marker for pediatric obesity, but its impact is heterogeneous and dependent on contextual factors. These findings reinforce the need for multicenter and standardized studies and highlight the potential of genetics as a tool in developing more personalized preventive and therapeutic strategies in child health.

Keywords: SNP; Prospero; BMI; Z-score

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como um fenótipo complexo e multifatorial, resultante da interação entre fatores ambientais e genéticos, que em conjunto contribuem para o desequilíbrio entre a ingestão e a utilização de energia, levando ao acúmulo excessivo de tecido adiposo (Littleton; Berkowitz; Grant, 2024). Quando presente na infância, a obesidade impacta negativamente a expectativa de vida, além de estar relacionada a complicações metabólicas, problemas psicossociais e redução significativa da qualidade de vida (Swinburn et al., 2011; Kumah et al., 2015; Danquah et al., 2020; Boreli et al., 2024).

No diagnóstico pediátrico, o critério mais utilizado é o percentil do índice de massa corporal (IMC) ajustado para sexo e idade. Considera-se sobrepeso quando o IMC se encontra entre os percentis 85 e 96, e obesidade quando atinge valores iguais ou superiores ao percentil 97 (Garrido-Miguel et al., 2019). Os valores de Z-IMC representam um marcador de risco precoce para doenças metabólicas e cardiovasculares, desenvolvimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), como doença hepática, doença renal e distúrbios musculoesqueléticos, incluindo osteoartrite e dor crônica (World Obesity Federation, 2025).

A influência genética na obesidade tem sido amplamente investigada, destacando-se o gene associado à massa gorda (*fat mass and obesity-associated gene* – FTO), identificado como o primeiro e mais fortemente relacionado à obesidade em diferentes populações. Localizado no cromossomo 16q12.2, o FTO compreende aproximadamente 417 kb distribuídos em nove éxons e codifica uma desmetilase dependente de Fe (II)/2-oxoglutarato, pertencente à família AlkB (Yin et al., 2023).

Essa enzima atua na remoção de grupos metil tanto do DNA quanto do RNA e apresenta alta expressão no núcleo arqueado do hipotálamo, região cerebral fundamental no controle da ingestão alimentar e do gasto energético (Sharma; Badaruddoza, 2024). Além de sua associação com a obesidade, o *FTO* tem sido implicado em diversas condições relacionadas, como Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), Síndrome Dos Ovários Policísticos (SOP) e alguns tipos de câncer (Yin et al., 2023).

Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) identificaram múltiplos Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) no *FTO* relacionados ao aumento do IMC e ao risco de obesidade, sendo o rs9939609 o mais investigado (Gasgues et al., 2023; Bradfield et al., 2019; Vogelesang et al., 2020). Esta variante intrônica é caracterizada pela substituição de timina (T) por adenina (A) no íntron 1 do gene. Diversas investigações evidenciaram que o alelo de risco (A) está associado a maior propensão ao ganho ponderal, maior ingestão calórica e elevação do escore-Z do IMC em crianças e adolescentes (Moleres et al., 2012; Da Silva et

al., 2013).

Diante da natureza multifatorial da obesidade e da relevância do componente genético, compreender a influência do polimorfismo rs9939609 sobre a obesidade pediátrica é essencial para identificar crianças em maior risco, possibilitando intervenções preventivas e estratégias de tratamento mais precoces e personalizadas. Nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo reunir, por meio de uma revisão sistemática, as principais evidências disponíveis na literatura acerca da associação entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade em crianças e adolescentes, avaliando a consistência dos achados e suas implicações para a saúde pública.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Identificar as evidências científicas que demonstram a influência do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* na obesidade pediátrica.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar os artigos científicos encontrados quanto a metodologia empregada, número de indivíduos integrantes na pesquisa, faixa etária estudada e resultados obtidos;
- Examinar o risco de viés entre os artigos científicos selecionados;
- Investigar a influência do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* na obesidade pediátrica dos estudos incluídos na revisão;
- Descrever a contribuição do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* no aumento da susceptibilidade da obesidade pediátrica;
- Caracterizar o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* nos artigos científicos selecionados na pesquisa;

3 METODOLOGIA

O presente trabalho constituiu em uma revisão sistemática de artigos científicos publicados que buscassem a influência do polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* no aumento da suscetibilidade da obesidade pediátrica. Essa revisão sistemática foi registrada e aprovada na plataforma PROSPERO (do inglês - *International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o código CRD42023390521 (Anexo 1).

3.1 Acrônimo da pesquisa

Para a estruturação do estudo, foi adotado o acrônimo PECO, no qual: (P) se refere à população de crianças e adolescentes com idades compreendidas entre 5 e 19 anos; (E) se refere a presença de alelos/genótipos de risco específicos de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *FTO* (rs9939609); (C) diz respeito aos estudos que encontraram ausência do alelo de risco e presença do alelo de referência (O) se refere aos valores de OR e RR significativos.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos completos; pesquisas realizadas em crianças com idade entre 2 e 19 anos; estudos que investigassem o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade pediátrica; artigos que apresentavam os valores de *odds ratio* (OR) e risco relativo (RR) ou que apresentavam os dados necessários para calculá-los.

Com intuito de garantir a especificidade da pesquisa, foram adotados os seguintes critérios de exclusão: estudos realizados em adultos ou que não informavam a média da idade da população analisada; artigos de revisão; estudos que abordavam a obesidade sindrômica; estudos que realizavam análise de medicamentos ou fatores que pudessem desencadear o aumento de peso do indivíduo; estudos que investigassem outras patologias.

3.3 Fontes de informação

A identificação dos artigos foi feita nas bases de dados eletrônicas Pubmed®, Embase® e Scopus®. Para realizar a busca dos artigos científicos, foram utilizadas as palavras-chaves: TITLE-ABS-KEY ("fat mass" OR "obesity associated gene" OR *FTO*) AND (polymorphism OR variant OR variation OR genotype) AND (children OR adolescents) AND (obesity OR overweight). Após a busca, foram avaliados os artigos considerando os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

3.4 Critérios de elegibilidade

Os artigos foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão por dois pesquisadores, que realizaram as análises às cegas usando a ferramenta *Rayyan* (Ouzzani et al., 2016). Em situações de divergência, um terceiro pesquisador auxiliou no processo de análise para evitar possíveis erros de seleção.

Depois de analisar e selecionar os artigos, foram realizadas análises qualitativas e quantitativas, com intuito de compreender a influência do gene *FTO* na suscetibilidade à obesidade e/ou sobrepeso infantil identificada até o momento. Em seguida, os dados quantitativos foram tabulados e coletados usando o *software* Microsoft Excel®.

3.5 Risco de viés

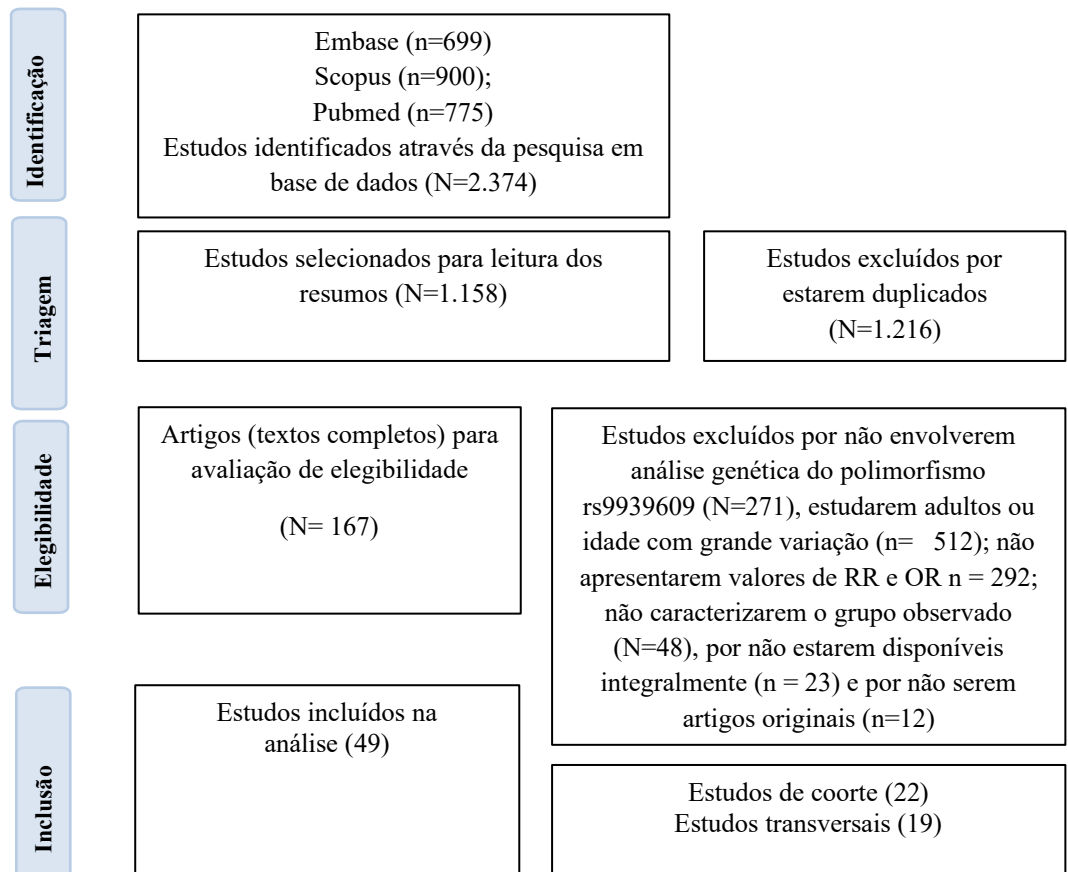
Com intuito de impedir o risco de viés, foi adotado como escala para análise da qualidade das publicações selecionadas no estudo o material disponibilizado pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de caso/controle. Esta escala é estruturada para garantir a fundamentação das evidências científicas e a eficácia das revisões sistemáticas.

3.6 Métodos de análise adicional

Os trabalhos foram divididos em subgrupos quanto ao delineamento do estudo adotado nos artigos científicos.

3.7 Fluxograma prisma

Figura 1. Fluxograma prisma de análise dos artigos encontrados na busca



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca sistemática realizada em agosto de 2025 resultou na identificação de 2.374 registros, distribuídos entre: Embase (n=699), Scopus (n=900) e PubMed (n=775). Após a exclusão de 1.216 duplicados, permaneceram 1.158 artigos únicos para avaliação. Na etapa de triagem por títulos e resumos, 167 estudos foram considerados potencialmente relevantes e selecionados para leitura na íntegra e um total de 90 estudos preencheram integralmente os critérios de elegibilidade e foram incluídos na análise final. Entre estes, foi possível proceder à extração de dados de 49 estudos de delineamento caso-controle (Tabela 1).

Os estudos selecionados apresentaram heterogeneidade quanto às populações investigadas, variando em etnia, faixa etária e número de indivíduos, estabelecendo como pertencentes ao grupo avaliado indivíduos com idade até 19 anos. No conjunto dos estudos incluídos, foram extraídos de maneira sistemática os seguintes dados: etnia da população, polimorfismos analisados, descrição do grupo caso, delineamento do estudo, quantidade de indivíduos pertencentes ao grupo caso e controle, total da amostra, média de idade da população investigada, se estas amostras estavam em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, estimativas de risco (OR ou RR) e intervalos de confiança associados (Tabela 1).

Ao todo, foram avaliados 56.425 indivíduos, dos quais 17.295 foram classificados como casos (obesos) e 26.071 (eutróficos) como controles, 2.403 com sobrepeso e 10.656 indivíduos não descritos quanto a grupo. Esses números evidenciam a robustez da amostra global, abrangendo uma diversidade de contextos populacionais e étnicos. No entanto, chama atenção a diferença entre o tamanho dos grupos avaliados, uma vez que nem todos os artigos descreveram detalhadamente o número de participantes em cada grupo.

Quanto ao tamanho amostral, observa-se grande variabilidade, desde investigações com amostras reduzidas (Parthsarthy, 2017; Bogdanova et al., 2023) até estudos com número expressivo de indivíduos avaliados (Graff et al., 2012; Yang et al., 2014; Xi et al., 2010; Zhang et al., 2014^a; Zhang et al., 2014b). Essa assimetria no número de indivíduos analisados comprometeu a representatividade e a comparabilidade entre os estudos, sendo um ponto crítico a ser considerado em análises subsequentes, especialmente na decisão sobre a viabilidade de uma metanálise. No entanto, a amplitude do total de participantes, confere ao conjunto evidências potenciais de grande relevância epidemiológica para o entendimento da associação entre o polimorfismo rs9939609 (*FTO*) e a obesidade pediátrica através de uma revisão sistemática.

Tabela 1. Características populacionais dos estudos caso-controle que investigaram a associação do polimorfismo rs9939609 (*FTO*) com Obesidade Pediátrica e variações no Z-IMC

Referência	País de origem	Nº de casos	Nº de sobrepeso	Nº de controles	Total de indivíduos	idade (anos)/ média
Hinney <i>et al.</i> , 2007	Alemão	487	NC	442	929	NC
Jacobsson <i>et al.</i> , 2008	Suecos	450	NC	512	962	NC
Lappalainen <i>et al.</i> , 2009	Finlandês	73	NC	97	170	NC
Xi <i>et al.</i> , 2010	Chinês	1229	NC	2274	3503	12,4 ± 3,1
Okuda <i>et al.</i> , 2011	Japonesa	NC	133	133	266	NC
Zavattari <i>et al.</i> , 2011	Italiano	700	NC	543	1243	NC
Dwivedi <i>et al.</i> , 2012	Indiano	896	NC	2.230	3.126	11 a 17
Graff <i>et al.</i> , 2012	Europeu		NC		8594	12 a 19
Riffo <i>et al.</i> , 2012	Chileno	238	NC	136	374	NC
Gonzalez <i>et al.</i> , 2012	Espanhol	202	NC	184	386	NC
Moleres <i>et al.</i> , 2012	Espanhol	208	NC	146	354	NC
Olza <i>et al.</i> , 2013	Espanhol	292	NC	242	534	9,6
Pyrzak <i>et al.</i> , 2013	Polonês	136	NC	24	160	12,5
Deliard <i>et al.</i> , 2013	Estadunidense	200	NC	200	400	5 a 18
Xi <i>et al.</i> , 2013	Chinesa	1196	NC	2306	3502	NC
Dusatkova <i>et al.</i> , 2013	Tcheca	476	194	773	1443	13,0 a 17,9
Albuquerque; Nobrega; Manco, 2013.	Portugal	154	320	256	730	9,1+/-1,7
Ibba <i>et al.</i> , 2013	Italiano	412	NC	543	955	NC
Vasan <i>et al.</i> , 2013	Italiano	181	181	1036	1217	17,1 ± 1,9
Zhang <i>et al.</i> , 2014 ^a	Chinesas	1229	655	1619	3503	6 a 18
Zhang <i>et al.</i> , 2014 ^b	Chinesas	757	NC	2746	3503	12,4 +- 3,1
Wu <i>et al.</i> , 2014	Chinesa	NC	178	223	401	
Sitek <i>et al.</i> , 2014	Polonês	51	NC	162	213	8.89±1.54
Meng <i>et al.</i> , 2014	Chinesa	1423	NC	607	2030	NC

Łuckzynski <i>et al.</i> , 2014	Polonesa	1237	NC	1015	2252	NC
Yang <i>et al.</i> , 2014	Chinesa	1348	NC	2576	3924	11.46 ± 2.5
Lazopoulou <i>et al.</i> , 2015	Grego	153	NC	151	304	NC
Muñoz Yáñez <i>et al.</i> , 2016	Mexicano	NC	NC	NC	NC	215
Pereira <i>et al.</i> , 2016	Brasileiro	195	NC	153	348	NC
Duicu <i>et al.</i> , 2016	Romenas	201	NC	186	387	NC
Tovar <i>et al.</i> , 2016	Espanhol	NC	NC	178		9
Rosset <i>et al.</i> , 2016	Polonesa	56	59	168	283	8,95±1,53
Abdelmajed <i>et al.</i> , 2017	Egipcio	100	NC	100	200	2 a 17
Parthsarthy, 2017	Indiano	NC	NC	NC	56	10,3 ± 2,2
Lubis <i>et al.</i> , 2017	Chinesa	105	NC	107	212	NC
Susmiati, Surono, 2018	Indonésia	128	NC	145	273	12 a 15
Gonzalez-Herrera <i>et al.</i> , 2019	Mexicano	318	NC	303	621	6 a 12
Yang <i>et al.</i> , 2019	China	170	NC	200	370	7 a 18
Manco <i>et al.</i> , 2019	Portuguesa	23	98	319	440	7.23 (1.63)
Todendi <i>et al.</i> , 2019	Brasileiro	162	219	489	871	12
Todendi <i>et al.</i> , 2019	Brasileiro	265	339	867	1471	11,9 ± 2,8
Rodrigues <i>et al.</i> , 2020	Brasileiro	378	NC	378	756	18 a 19
Todendi <i>et al.</i> , 2020	Brasileiro		NC		2364	6 a 17
Abd <i>et al.</i> , 2021	Russo	300	NC	200	500	3 a 17
Kulaeva <i>et al.</i> , 2021	Russo	153	NC	101	254	14 a 17
Bairova <i>et al.</i> , 2021	Russo	153	NC	101	254	14 a 17
Lubis, Fattah, Batubara, 2022	Asiático	105	NC	107	212	NC
Ali <i>et al.</i> , 2022	Russo	300	0	200	500	5 a 17
Bogdanova <i>et al.</i> , 2023	Russo	5	27	81	113	NC

NC: Não consta os dados disponibilizados nos artigos ou no documento disponível

Ao analisar os estudos, foi observado uma grande diversidade geográfica e metodológica entre as investigações que avaliaram a associação do polimorfismo rs9939609 no gene *FTO* com obesidade pediátrica ou variações no índice de massa corporal (IMC). As populações incluídas abrangeram continentes distintos, com predominância de estudos realizados na Europa, além de um número expressivo de pesquisas conduzidas na Ásia e Américas (Tabela 1).

A faixa etária dos participantes variou entre crianças de 2 anos até adolescentes de 19 anos. Em alguns estudos, a idade foi expressa como média acompanhada de desvio padrão (Albuquerque et al., 2013; Vasan et al., 2013; Todendi et al., 2019), enquanto outros apresentaram apenas intervalos etários. Essa diversidade de faixas etárias reforça a importância de estratificação etária em futuras análises.

No que se refere à composição dos grupos, a maioria dos estudos distingue entre casos de obesidade/sobrepeso e controles eutróficos, embora é possível notar que alguns trabalhos não realizam o detalhamento de baixo peso ou sobrepeso isolado. Além disso, é possível observar que é comum os artigos não apresentarem todos os dados como mostra na tabela 1. Essa limitação reflete a heterogeneidade na forma de apresentação dos dados entre os artigos e pode impactar diretamente a comparabilidade dos resultados.

A falta de padronização na descrição metodológica, observada em alguns estudos, compromete não apenas a análise qualitativa, mas também restringe a possibilidade de inclusão de determinados estudos em metanálises, uma vez que dados ausentes podem dificultar a construção de modelos estatísticos. Dessa forma, a alta frequência de informações não reportadas evidencia a necessidade de atenção na interpretação dos achados e reforça a importância de adotar critérios bem delimitados de inclusão e análise crítica dos estudos.

Entre os estudos de delineamento caso-controle incluídos, observou-se que 14 identificaram uma associação positiva entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade pediátrica, conforme detalhado na Tabela 2.

Tabela 2. Estudos caso-controle que identificaram associação positiva entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade pediátrica

Referência	Técnica adotada	Valor de p	OR (IC 95%)
Yang et al., 2019	qPCR	0,009	1,79 (1,16-2,77)
Zhang et al., 2014 ^a	qPCR	NC	1,386 (1,171-1,642)
Zhang et al., 2014b	qPCR	0,017	1,23 (1,04-1,46)
Pyrzak et al., 2013	qPCR	0,05	NC
Riffo et al., 2012	NC	0,015	1,422 (1,068-1,868)
Jacobsson et al., 2008	RT-PCR	0.0166	1.593 (1.115–2.275)
Abd Ali et al. 2021	NC	0,025	1,35 (1,05-1,75)

Todendi et al., 2020	RT-PCR	0,014	NC
Manco et al., 2019	RT-PCR	0,495	1,372 (1,001-1,882)
Sitek et al., 2014	PCR	0,004	NC
Meng et al., 2014	PCR, GWAS	0,011	1,322 (1,067-1,637)
Albuquerque; Nobrega; Manco, 2013	qPCR	0,026	1,97 (1,08-3,59)
Todendi et al., 2019	qPCR	0,003	2,65 (1,40-5,04)
Bogdanova et al., 2023	qPCR	< 0,05	2,81 (1,65-4,77)

NC: Não consta os dados disponibilizados nos artigos ou no documento disponível

Entre os estudos incluídos que identificaram associação positiva entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* e a obesidade pediátrica, foram observadas evidências consistentes de que o alelo de risco A está relacionado a parâmetros antropométricos elevados e alterações metabólicas.

Um estudo realizado na região de Rostov, Rússia, identificou diferenças significativas na frequência do genótipo AA ($p = 0,008$) e do alelo A ($p = 0,025$) do rs9939609 entre obesos e controles. Assim como, Yang (2019) observou, na população de análise, que indivíduos portadores do genótipo AA do rs9939609 apresentaram valores significativamente mais elevados de peso ($p < 0,05$), IMC, circunferência do quadril, percentual de gordura corporal e pressão arterial sistólica em comparação aos portadores dos genótipos TT ou TA.

Complementarmente, Ali e colaboradores (2022) demonstraram que mesmo a presença de uma única cópia do alelo de risco A já foi suficiente para promover aumento significativo no Z-IMC, reforçando a relevância desse marcador genético desde as fases iniciais da vida. Assim como, Meng e colaboradores (2012) identificaram que cada cópia do alelo A esteve associada a um aumento médio de 0,46 kg/m² no IMC ($p = 0,011$) e a um risco aumentado em 32% de sobrepeso/obesidade (OR = 1,32; IC95%: 1,06-1,63). Esses resultados reforçam a natureza aditiva do polimorfismo, cujo efeito se acumula conforme o número de cópias do alelo de risco.

De forma convergente, um estudo multicêntrico conduzido por Olza e colaboradores (2013), ao avaliar uma coorte pediátrica espanhola, confirmou a associação positiva do polimorfismo rs9939609 com o aumento do Z-IMC e identificou ainda associação semelhante em outras variantes do mesmo gene, como rs9935401, rs9928094 e rs9930333.

Ampliando essa perspectiva, González e colaboradores (2012) investigaram combinações de variantes e demonstraram, em uma população da Espanha ocidental, que a presença conjunta do alelo A do rs9939609 com o polimorfismo rs178117449 aumentou significativamente a predisposição à obesidade de início precoce e grave.

De forma consistente, Albuquerque, Nóbrega e Manco (2013), ao avaliarem crianças portuguesas, também identificaram associação significativa do rs9939609 com maior Z-IMC e observaram que combinações específicas dos polimorfismos rs9939609, rs1861868 e rs1421085 (ACA e GCA) elevaram o risco de obesidade em comparação ao haplótipo mais comum (GTT). Nesse estudo verificou-se ainda que os SNPs rs9939609 e rs1421085, estão fortemente ligados ($r^2=0,82$) e atuam no aumento do risco de obesidade. Esses achados reforçam que a análise isolada de polimorfismos pode não capturar toda a complexidade do risco genético associado à obesidade, enquanto a avaliação de haplótipos se mostra mais sensível para identificar indivíduos com maior susceptibilidade. Essa abordagem contribui para a compreensão da arquitetura poligênica da obesidade e aponta para a necessidade de considerar múltiplas variantes em análises futuras, sobretudo na definição de perfis de risco mais precisos em populações pediátricas.

Em um estudo realizado por Munoz-Yanez e colaboradores (2022) com crianças mexicanas, foi possível observar que o polimorfismo genético esteve associado a aumento do Z-IMC ($\beta = 0,46$; $p = 0,03$), circunferência da cintura ($\beta = 0,03$; $p=0,02$), dobra cutânea tricípital ($\beta = 0,08$; $p = 0,03$) e razão cintura/estatura ($\beta = 0,03$; $p = 0,01$), elevação nos níveis de colesterol total ($\beta = 0,06$; $p = 0,02$) e LDL ($\beta = 0,12$; $p = 0,01$). Assim como o estudo realizado por Zhang e colaboradores (2014)^a que identificou a associação significativa entre a variante e o aumento nos níveis de colesterol total ($p = 0,02$) e LDL ($p = 0,01$).

Com estes estudos, foi possível observar o papel do rs9939609 não apenas na adiposidade, mas também na predisposição genética a alterações precoces no perfil lipídico, o que reforça a influência desse polimorfismo sobre marcadores de risco metabólico e cardiovascular em idades precoces.

Duicu e colaboradores (2016) observaram associação entre o genótipo AA com um risco aproximadamente duas vezes maior de obesidade quando comparado aos demais genótipos (AT; TT). Além disso, crianças com idade entre 5 e 9 anos apresentaram valores mais elevados de Z-IMC em relação às mais velhas, sugerindo que o efeito da variante tende a se manifestar de forma mais evidente em idades precoces, esta influência nos primeiros anos da fase infantil também foi confirmada por Lubis e colaboradores (2017).

De modo complementar, um estudo conduzido na China verificou que o impacto do polimorfismo rs9939609 também foi influenciado pela faixa etária, sendo mais expressivo entre 12 e 14 anos, além de apresentar modulação pelo sexo biológico, com maior efeito em meninas do que em meninos (Zhang et al., 2014b). Assim como foi observado por Jacobsson e

colaboradores (2008), que relaram um efeito dependente da variante em relação ao sexo em meninas e ausência de associação entre os meninos investigados.

Esses achados, quando analisados em conjunto, reforçam a hipótese de que o efeito do polimorfismo rs9939609 não é uniforme ao longo da infância e adolescência, mas pode variar em intensidade conforme fatores intrínsecos, como idade e sexo. Esta variabilidade sugere a existência de mecanismos de interação entre fatores genéticos e hormonais, possivelmente mediados por estágios do desenvolvimento puberal e diferenças fisiológicas entre meninos e meninas.

Além da influência sobre a adiposidade, Riffo e colaboradores (2012) identificaram que o alelo de risco A do rs9939609 esteve associado a maior resistência insulínica, avaliada pelo HOMA-IR, particularmente em meninas pré-púberes. Esse achado indica que a variante pode contribuir não apenas para o aumento do Z-IMC, mas também para alterações metabólicas precoces ligadas ao desenvolvimento futuro de DM2.

De forma complementar, um estudo conduzido na Índia demonstrou que o polimorfismo rs9939609 apresentou associação significativa não apenas com o aumento do Z-IMC, mas também com marcadores antropométricos adicionais de adiposidade central, como a circunferência da cintura (CC) e a circunferência do quadril (CQ) (Dwivedi et al., 2012). Estudos, analisados em conjunto, sugerem que o impacto da variante vai além do acúmulo de massa corporal total, alcançando também a distribuição da gordura, aspecto particularmente relevante por sua forte associação com risco cardiometabólico.

Além da identificação da associação do polimorfismo com o aumento do Z-IMC, Moleres e colaboradores (2012) observaram que esta variante esteve relacionada a um maior consumo de ácidos graxos em indivíduos obesos quando comparados ao grupo controle, sugerindo que o efeito do alelo de risco pode ser potencializado ou atenuado conforme o padrão dietético de lipídeos.

Em consonância com essa perspectiva, Xi e colaboradores (2010), ao investigarem uma população pediátrica de Pequim, identificaram que o polimorfismo rs9939609, além de associado ao aumento do Z-IMC, também esteve relacionado realização de uma rotina mais sedentária nesse grupo. Em contrapartida, Manco e colaboradores (2019) ao avaliarem crianças portuguesas, confirmaram a associação significativa do alelo A com Z-IMC, circunferência da cintura e razão cintura-estatura; entretanto, não observaram interação significativa com a prática de atividade física, sugerindo que o efeito da variante pode ser independente desse fator em determinadas populações.

A comparação entre esses estudos evidencia que a influência do rs9939609 sobre os fenótipos de obesidade pode variar de acordo com o contexto populacional e cultural, possivelmente modulada por diferenças ambientais, como padrões de atividade física e hábitos alimentares, bem como por características genéticas específicas de cada população. Esses achados reforçam a importância de considerar a heterogeneidade populacional na investigação de interações gene-ambiente, uma vez que, em alguns cenários, os fatores de estilo de vida parecem amplificar o risco genético, enquanto em outros, o impacto da variante se manifesta de forma independente.

Um estudo realizado por Lappalainen et al. (2009) observou que além da influência do polimorfismo com o aumento do *Z-IMC*, também foi possível identificar uma associação significativa entre esse polimorfismo e a altura dos indivíduos que apresentavam o alelo A, onde foi possível observar associação entre essa variante e o crescimento desfavorável do corpo desses indivíduos.

Ao analisar o conjunto de artigos, é possível reforçar que o polimorfismo rs9939609 do *FTO* é um marcador consistente de risco para obesidade pediátrica, mas seu impacto é influenciado por fatores externos, como dieta e atividade física, além de apresentar efeitos diferenciados conforme o sexo. Essa interação entre fatores genéticos e ambientais ajuda a explicar a heterogeneidade dos resultados observados entre diferentes populações e ressalta a importância de abordagens integrativas para compreender a obesidade pediátrica.

No contexto brasileiro, Todendi e colaboradores (2010) relataram associação entre o genótipo AA com elevado *Z-IMC* ($p = 0,006$), circunferência da cintura ($p = 0,001$) e triglicérides ($p = 0,033$), com risco duplicado de obesidade ($OR = 2,08$; $p < 0,001$). Além disso, o histórico de obesidade parental aumentou o risco infantil, sugerindo que o efeito genético do *FTO* se combina a predisposições familiares e ambientais, amplificando a vulnerabilidade.

Em relação à influência parental, Tovar e colaboradores (2016) também mostraram que crianças homocigotas AA apresentaram maior impacto da restrição alimentar sobre o *IMC*, reforçando a interação gene-ambiente, em que a influência das práticas parentais de controle alimentar foi mais acentuada em portadores do alelo de risco.

5 CONCLUSÕES

A presente revisão sistemática reuniu e analisou as evidências disponíveis sobre a relação entre o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO*, e a obesidade pediátrica. Os estudos incluídos, apesar de heterogêneos em seus delineamentos, populações e métodos, demonstraram de maneira consistente que a presença do alelo de risco A está associada a valores mais elevados de Z- IMC, CC, percentual de gordura corporal e, em alguns contextos, a alterações metabólicas precoces, como resistência Insulínica e perfil lipídico desfavorável. Tais resultados reforçam o papel do *FTO* como marcador genético importante, ainda que modulável por fatores ambientais, comportamentais e biográficos, incluindo idade, sexo, estágio puberal, peso ao nascer, dieta e prática de atividade física.

De modo geral, verificou-se que o impacto da variante não se manifesta de forma uniforme ao longo da infância e adolescência, mas apresenta intensidade variável conforme a interação entre fatores genéticos e contextuais. Evidências apontam ainda que a contribuição do rs9939609 pode ser cumulativa, de forma que cada cópia adicional do alelo de risco aumenta progressivamente a vulnerabilidade ao excesso de adiposidade. A análise longitudinal reforçou que o efeito genético tende a persistir ao longo do desenvolvimento, sugerindo que se trata de um determinante precoce e duradouro no risco de obesidade.

Embora a consistência das associações seja notável, a ausência de padronização em medidas e critérios metodológicos, bem como a variabilidade étnica e cultural das populações estudadas, limita comparações diretas e reforça a necessidade de pesquisas multicêntricas com delineamentos padronizados. Ainda assim, o conjunto de evidências confirma que o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* desempenha papel significativo no aumento da suscetibilidade à obesidade pediátrica.

Deste modo, é possível concluir que a obesidade pediátrica é resultado de um processo multifatorial, no qual o componente genético exerce influência expressiva, mas interdependente de fatores ambientais e comportamentais. O reconhecimento do *FTO* como biomarcador de risco durante a infância, abre perspectivas para estratégias de prevenção e intervenção personalizadas, capazes de considerar tanto a predisposição genética quanto os moduladores externos que moldam a expressão do fenótipo ao longo do desenvolvimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABD, Alaa H. A. et al. Investigation of the association of AGTR1 A1166C rs5186 and FTO rs9939609 polymorphisms with the obesity in children and adolescents. **Baghdad Science Journal**, v. 19, n. 6, p. 21, 2022.
- ABD ALI, Alaa Hashim et al. The association between the genes LPL Ser447Ter, CMA1-1903A> G, FTO rs9939609 and obesity in the Rostov region from Russia. **Gene Reports**, v. 25, p. 101324, 2021.
- ABDELMAJED, Samar Samir et al. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. **Genes & diseases**, v. 4, n. 3, p. 170-175, 2017.
- ALBUQUERQUE, David; NÓBREGA, Clévio; MANCO, Licínio. Association of FTO polymorphisms with obesity and obesity-related outcomes in Portuguese children. **PloS one**, v. 8, n. 1, p. e54370, 2013.
- ALMEIDA, Sílvia M. et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 466-478, 2018.
- ANG Y.N., WEE B.S., POH B.K., ISMAIL M.N.. Multifactorial influences of childhood obesity. **Curr Obes Rep**. 2013.
- BAIROVA, Tatyana Ananyevna et al. The relationship between the rs9939609 polymorphism of the FTO gene and clinical and metabolic parameters in girls with different fat deposition topography: a pilot study. **Pediatrics. Speransky Journal**, v. 100, n. 2, p. 211-218, 2021.
- BOGDANOVA, O. G. et al. Assessment of health risks caused by overweight in children depending on the FTO gene rs9939609 polymorphism. **Health Risk Analysis**, v. 1, p. 55-62, 2023.
- BOLLEPALLI, Sureka et al. Association of FTO gene variants with adiposity in African-American adolescents. **Obesity**, v. 18, n. 10, p. 1959-1963, 2010.
- BORDONI, Laura et al. Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. **IUBMB life**, v. 69, n. 2, p. 98-105, 2017.
- BORELI, Maria Eduarda Alves et al. Impactos da obesidade na autoestima e saúde infantil. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 15, p. e151691-e151691, 2024.
- BRADFIELD J.P. et al. A trans-ancestral meta-analysis of genome-wide association studies reveals loci associated with childhood obesity. **Hum Mol Genet**. 2019.
- BRYL, Ewa et al. FTO and MC4R polymorphisms, and selected pre-, peri-and postnatal factors as determinants of body mass index and fatness in children: a thorough analysis of the associations. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 42, n. 1, p. 29, 2023.
- CAMPOS, Bruna Tafuri Lobato et al. Obesidade infantil na atualidade: fatores de risco e complicações futuras. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 5838-5845, 2023.
- CECIL, Joanne E. et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake

in children. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 24, p. 2558-2566, 2008.

COSTA-URRUTIA, Paula et al. Effect of 15 BMI-associated polymorphisms, reported for Europeans, across ethnicities and degrees of Amerindian ancestry in Mexican children. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 2, p. 374, 2020.

DA SILVA, C.F. et al. Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC medical genetics**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2013.

DANQUAH, Frederick Inkum et al. Risk factors and morbidities associated with childhood obesity in sub-Saharan Africa: a systematic scoping review. **BMC nutrition**, v. 6, n. 1, p. 37, 2020.

DELIARD, Sandra et al. The missense variation landscape of FTO, MC4R, and TMEM18 in obese children of African Ancestry. **Obesity**, v. 21, n. 1, p. 159-163, 2013.

DUICU, Carmen et al. FTO rs 9939609 SNP is associated with adiponectin and leptin levels and the risk of obesity in a cohort of romanian children population. **Medicine**, v. 95, n. 20, p. e3709, 2016.

DUŠÁTKOVÁ, L. et al. Association of adenovirus 36 infection with obesity-related gene variants in adolescents. **Physiological Research**, v. 64, n. Suppl 2, p. S197-202, 2015.

DUSATKOVA, L. et al. Association of obesity susceptibility gene variants with metabolic syndrome and related traits in 1,443 Czech adolescents. **Folia Biologica**, v. 59, n. 3, p. 123, 2013.

DUŠÁTKOVÁ, Lenka et al. A common variant near BDNF is associated with dietary calcium intake in adolescents. **Nutrition Research**, v. 35, n. 9, p. 766-773, 2015.

DWIVEDI, Om Prakash et al. Common variants of FTO are associated with childhood obesity in a cross-sectional study of 3,126 urban Indian children. 2012.

FANG, Hongyun et al. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with body mass index among Chinese children. **BMC medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 136, 2010.

FELIX J.F. et al. Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. **HUM MOL GENET**. 2016.

FRAYLING, Timothy M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

GARCÍA-SOLÍS, Pablo et al. Fat mass obesity-associated (FTO)(rs9939609) and melanocortin 4 receptor (MC4R)(rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. **British Journal of Nutrition**, v. 116, n. 10, p. 1834-1840, 2016.

GARDNER, K. R.; SAPIENZA, C.; FISHER, J. O. Genetic and epigenetic associations to obesity-related appetite phenotypes among African–American children. **Pediatric obesity**, v. 10, n. 6, p. 476-482, 2015.

GARRIDO-MIGUEL, Miriam et al. Prevalence of overweight and obesity among European preschool children: a systematic review and meta-regression by food group consumption. *Nutrients*, v. 11, n. 7, p. 1698, 2019.

GASQUES, Luciano Seraphim et al. Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 26, n. 2, 2022.

GONZÁLEZ, Juan R. et al. FTO risk haplotype among early onset and severe obesity cases in a population of western Spain. *Obesity*, v. 20, n. 4, p. 909-915, 2012.

GONZÁLEZ-HERRERA, Lizbeth et al. Genetic variation of FTO: rs1421085 T> C, rs8057044 G> A, rs9939609 T> A, and copy number (CNV) in Mexican Mayan school-aged children with obesity/overweight and with normal weight. *American Journal of Human Biology*, v. 31, n. 1, p. e23192, 2019.

GRAFF, M. et al. Estimation of genetic effects on BMI during adolescence in an ethnically diverse cohort: The National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Nutrition & Diabetes*, v. 2, n. 9, p. e47-e47, 2012.

HALLMAN, D. Michael et al. The association of variants in the FTO gene with longitudinal body mass index profiles in non-Hispanic white children and adolescents. *International journal of obesity*, v. 36, n. 1, p. 61-68, 2012.

HAWORTH, Claire MA et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity*, v. 16, n. 12, p. 2663-2668, 2008.

HINNEY, Anke et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PloS one*, v. 2, n. 12, p. e1361, 2007.

HUANG, L. O. et al. Do genetic risk scores for childhood adiposity operate independent of BMI of their mothers? *International Journal of Obesity*, v. 45, n. 9, p. 2006-2015, 2021.

IBBA, Anastasia et al. The role of FTO genotype on eating behavior in obese Sardinian children and adolescents. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, v. 26, n. 5-6, p. 539-544, 2013.

IEVLEVA, K. D. et al. The effect of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in overweight adolescents of two ethnicities. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, v. 172, n. 4, p. 430-434, 2022.

ISKANDAR, Kristy et al. Effect of FTO rs9939609 variant on insulin resistance in obese female adolescents. *BMC Research Notes*, v. 11, n. 1, p. 300, 2018.

JACOBSSON, J. A. et al. Novel genetic variant in FTO influences insulin levels and insulin resistance in severely obese children and adolescents. *International journal of obesity*, v. 32, n. 11, p. 1730-1735, 2008.

JACOBSSON, Josefin A. et al. Major gender difference in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 368, n. 3, p. 476-482, 2008.

JIANG, Yanrui et al. Interaction effects of FTO rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. **Obesity research & clinical practice**, v. 13, n. 4, p. 352-357, 2019.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. *Critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews: checklist for case control studies*. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. Acesso em: 7 set. 2025.

KLIMENTIDIS, Yann C. et al. Associations of obesity genes with obesity-related outcomes in multiethnic children. **Archives of medical research**, v. 42, n. 6, p. 509-514, 2011.

KRISHNAN, Mohanraj et al. Analysis of association of gene variants with obesity traits in New Zealand European children at 6 years of age. **Molecular Biosystems**, v. 13, n. 8, p. 1524-1533, 2017.

KULAEVA, Elizaveta D. et al. Association of SNPs in lipid metabolism gene single nucleotide polymorphism with the risk of obesity in children. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 25, n. 6, p. 419-425, 2021.

KUMAH, D. B. et al. Prevalence of overweight and obesity among students in the Kumasi metropolis. *Journal of nutrition and metabolism*, v. 2015, n. 1, p. 613207, 2015.

LABAYEN, I. et al. Dietary fat intake modifies the influence of the FTO rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: The HELENA cross-sectional study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 26, n. 10, p. 937-943, 2016.
REUTER, Cézane Priscila et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 92, n. 5, p. 493-498, 2016.

LABAYEN, Idoia et al. Body size at birth modifies the effect of fat mass and obesity associated (FTO) rs9939609 polymorphism on adiposity in adolescents: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence (HELENA) study. **British journal of nutrition**, v. 107, n. 10, p. 1498-1504, 2012.

LAPPALAINEN, Saila et al. Genetic variation of FTO and TCF7L2 in premature adrenarche. **Metabolism**, v. 58, n. 9, p. 1263-1269, 2009.

LAURIA, Fabio et al. Prospective analysis of the association of a common variant of FTO (rs9939609) with adiposity in children: results of the IDEFICS study. **PLoS one**, v. 7, n. 11, p. e48876, 2012.

LAZOPOULOU, Natalia et al. The combined effect of MC4R and FTO risk alleles on childhood obesity in Greece. **Hormones**, v. 14, n. 1, p. 126-133, 2015.

LEE, Hye-Ja et al. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. **Clinica chimica acta**, v. 411, n. 21-22, p. 1716-1722, 2010.

LIEM, Eryn T. et al. Influence of common variants near INSIG2, in FTO, and near MC4R genes on overweight and the metabolic profile in adolescence: the TRAILS (TRacking Adolescents' Individual Lives Survey) Study. **The American journal of clinical nutrition**, v. 91, n. 2, p. 321-328, 2010.

LITTLETON, Sheridan H. **Investigating the FAIM2 locus in predisposition to childhood obesity**. 2024.

LIU, Gaifen 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 medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 57, 2010.

LUBIS, Siska Mayasari et al. Association of fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 variant with early onset obesity among Bataknese and Chinese children in Indonesia: a case-control study. **The Indonesian Biomedical Journal**, v. 9, n. 3, p. 147-52, 2017.

LUBIS, Siska Mayasari; FATTAH, Miswar; BATUBARA, Jose RL. The association between variant rs9939609 in the FTO gene with free leptin index and the risk of obesity in the Indonesian children population. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 23, n. 1, p. 108, 2022

ŁUCZYŃSKI, Włodzimierz et al. Disease associated clinical factors and FTO polymorphism: effect on body mass in children with type 1 diabetes mellitus. **Pediatric Diabetes**, v. 15, n. 5, p. 363-371, 2014.

ŁUCZYŃSKI, Włodzimierz et al. Polymorphism of the FTO gene influences body weight in children with type 1 diabetes without severe obesity. **International journal of endocrinology**, v. 2014, n. 1, p. 630712, 2014.

MANCO, Licínio et al. Physical activity and the association between the FTO rs9939609 polymorphism and obesity in Portuguese children aged 3 to 11 years. **American Journal of Human Biology**, v. 31, n. 6, p. e23312, 2019.

MENG, Xiang-Rui et al. Association study of childhood obesity with eight genetic variants recently identified by genome-wide association studies. **Pediatric research**, v. 76, n. 3, p. 310-315, 2014.

MOLERES, Adriana et al. Dietary fatty acid distribution modifies obesity risk linked to the rs9939609 polymorphism of the fat mass and obesity-associated gene in a Spanish case-control study of children. **British journal of nutrition**, v. 107, n. 4, p. 533-538, 2012.

MUÑOZ-YÁÑEZ, C. et al. Polymorphisms FTO rs9939609, PPARG rs1801282 and ADIPOQ rs4632532 and rs182052 but not lifestyle are associated with obesity related-traits in Mexican children. **Genetics and molecular biology**, v. 39, n. 4, p. 547-553, 2016.

OKUDA, Masayuki et al. Association between the FTO gene and overweight in Japanese children and adolescents. **Pediatric diabetes**, v. 12, n. 5, p. 494-500, 2011.

OLZA, Josune et al. Influence of FTO variants on obesity, inflammation and cardiovascular disease risk biomarkers in Spanish children: a case-control multicentre study. **BMC medical genetics**, v. 14, n. 1, p. 123, 2013.

OUZZANI, Mourad; HAMMADY, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 210, 2016.

PARTHASARTHY, Lavanya S. et al. Association of fat mass and obesity-associated gene

variant with lifestyle factors and body fat in Indian children. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 21, n. 2, p. 297-301, 2017.

PAUSOVA, Zdenka et al. A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. **Circulation: Cardiovascular Genetics**, v. 2, n. 3, p. 260-269, 2009.

PEREIRA, Patrícia de Araújo et al. Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 5, p. 521-527, 2016.

PYRZAK, Beata et al. Relation of fat-mass and obesity-associated gene polymorphism to fat mass content and body mass index in obese children. In: *Respiratory Regulation-The Molecular Approach*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2012. p. 255-262.

QUEVEDO ALVES, Fernanda et al. Relationship between rs9939609 FTO polymorphism with waist circumference and body fat is moderated by ponderal index at birth in youth. **American Journal of Human Biology**, v. 34, n. 1, p. e23575, 2022.

REUTER, Cézane Priscila et al. FTO polymorphism, cardiorespiratory fitness, and obesity in Brazilian youth. **American journal of human biology**, v. 28, n. 3, p. 381-386, 2016.

REUTER, E.M. 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**, v. 180, n. 11, p. 3325-3333, 2021.

REUTER, Éboni Marília et al. The genetic predisposition increases the chances of schoolchildren maintaining higher adiposity levels after three years. **BMC pediatrics**, v. 23, n. 1, p. 57, 2023.

RIFFO, Benilde et al. FTO gene is related to obesity in Chilean Amerindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. **Pediatric diabetes**, v. 13, n. 5, p. 384-391, 2012.

RODRIGUES, Liliane dos Santos et al. Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **Jornal de Pediatria**, v. 96, p. 630-637, 2020.

ROSSET, Iwona et al. Association of FTO and TMEM18 polymorphisms with overweight and obesity in the population of Polish children. **Anthropological review**, v. 79, n. 1, 2016.

RUTTERS, Femke et al. Associations between a single nucleotide polymorphism of the FTO Gene (rs9939609) and obesity-related characteristics over time during puberty in a Dutch children cohort. **The journal of clinical endocrinology & metabolism**, v. 96, n. 6, p. E939-E942, 2011.

SHARMA, Tanmayi; BADARUDDOZA, Badaruddoza. Genetic association of FTO gene polymorphisms with obesity and its related phenotypes: A case-control study. **Journal of Cardiovascular and Thoracic Research**, v. 16, n. 2, p. 102, 2024.

SITEK, Aneta et al. Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren. **Anthropological review**, v. 77, n. 1, 2014.

STYNE DM et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017.

SUSMIATI, Nur Indrawati Liputo; SURONO, I. S.; JAMSARI, J. Association of fat mass and obesity-associated rs9939609 polymorphisms and eating behaviour and food preferences in adolescent Minangkabau girls. **Pakistan Journal of Nutrition**, v. 17, n. 10, p. 471-479, 2018.

SWINBURN, Boyd A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The lancet*, v. 378, n. 9793, p. 804-814, 2011.

TANOFSKY-KRAFF, Marian et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. **The American journal of clinical nutrition**, v. 90, n. 6, p. 1483-1488, 2009.

TODENDI, Pâmela F. et al. Genetic risk score based on fat mass and obesity-associated, transmembrane protein 18 and fibronectin type III domain containing 5 polymorphisms is associated with anthropometric characteristics in South Brazilian children and adolescents. **British Journal of Nutrition**, v. 121, n. 1, p. 93-99, 2019.

TODENDI, Pâmela Ferreira et al. Influence of FTO (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 33, n. 8, p. 975-982, 2020.

TODENDI, Pâmela Ferreira et al. The role of the genetic variants IRX3 rs3751723 and FTO rs9939609 in the obesity phenotypes of children and adolescents. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 13, n. 2, p. 137-142, 2019.

TOVAR, Alison et al. An FTO gene variant moderates the association between parental restriction and child BMI. **Plos one**, v. 11, n. 5, p. e0155521, 2016.

ULLOA, Natalia et al. Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 91, n. 3, p. 371-378, 2020.

VASAN, S. K. et al. A common variant in the FTO locus is associated with waist–hip ratio in Indian adolescents. **Pediatric obesity**, v. 8, n. 3, p. e45-e49, 2013.

VOGELEZANG S et al. Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits. **PloS Genet.** 2020.

WANG, J. et al. Study of eight GWAS-identified common variants for association with obesity-related indices in Chinese children at puberty. **International journal of obesity**, v. 36, n. 4, p. 542-547, 2012.

WARDLE, Jane et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3640-3643, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Taking action on childhood obesity**. World Health Organization, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274792/WHO-NMH-PND-ECHO-18.1-eng.pdf>

WORLD OBESITY FEDERATION. Atlas Mundial da Obesidade 2025. Versão em português traduzida pelo Instituto Cordial. Londres: World Obesity Federation, 2025. Disponível em:

- <https://data.worldobesity.org/publications/PBO---Atlas-Mundial-da-Obesidade---WOF-2025-PT-BR.pdf>
- WU, Junqing et al. Association of FTO polymorphisms with obesity and metabolic parameters in Han Chinese adolescents. **PLoS One**, v. 9, n. 6, p. e98984, 2014.
- WU, Lijun et al. Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. **Diabetes**, v. 59, n. 12, p. 3085-3089, 2010.
- XI, Bo et al. Study of 11 BMI-associated loci identified in GWAS for associations with central obesity in the Chinese children. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e56472, 2013.
- XI, Bo 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 medical genetics**, v. 11, n. 1, p. 107, 2010.
- YANG, Min et al. The effects of genetic variation in FTO rs9939609 on obesity and dietary preferences in Chinese Han children and adolescents. **PLoS one**, v. 9, n. 8, p. e104574, 2014.
- YANG, Yang et al. Combined effect of FTO and MC4R gene polymorphisms on obesity in children and adolescents in Northwest China: a case-control study. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 28, n. 1, p. 177-182, 2019.
- YIN, Dan et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. **British Journal of Nutrition**, v. 130, n. 10, p. 1657-1664, 2023.
- ZAVATTARI, Patrizia et al. rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity but not with several biochemical parameters in Sardinian obese children. **Annals of human genetics**, v. 75, n. 6, p. 648-654, 2011.
- ZAVATTARI, Patrizia et al. The role of the rs9939609 FTO gene polymorphism on BMI is age-dependent. **HORMONE RESEARCH IN PAEDIATRICS**, v. 78, n. supp 1, 2012.
- ZHANG, Meixian et al. Age-and sex-dependent association between FTO rs9939609 and obesity-related traits in Chinese children and adolescents. **PloS one**, v. 9, n. 5, p. e97545, 2014.
- ZHANG, Meixian et al. Impact of obesity-related gene polymorphism on risk of obesity and metabolic disorder in childhood. **Zhonghua yu Fang yi xue za zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]**, v. 48, n. 9, p. 776-783, 2014.
- ZHAO, Xiao-Yuan et al. Risk of obesity-related gene polymorphism on the incidence and durative of childhood obesity. **Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi**, v. 34, n. 6, p. 560-565, 2013.
- ZOU, Z.-C. et al. Effect of exercise combined with dietary intervention on obese children and adolescents associated with the FTO rs9939609 polymorphism. **European Review for Medical & Pharmacological Sciences**, v. 19, n. 23, 2015.

CAPÍTULO III

ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA OBESIDADE PEDIÁTRICA

RESUMO

A obesidade pediátrica é um problema de saúde pública crescente, associada a complicações metabólicas precoces, como resistência à insulina e dislipidemia, que aumentam o risco de desenvolvimento futuro de Síndrome Metabólica e Doenças Cardiovasculares. Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre polimorfismos genéticos e a obesidade pediátrica, bem como avaliar sua relação com resistência à insulina (RI) e dislipidemia, a fim de identificar potenciais marcadores de risco metabólico nessa população. Trata-se de um estudo caso-controle composto por 228 crianças e adolescentes, sendo 124 classificados como obesos e 104 como eutróficos. Foram coletados dados clínicos, antropométricos e bioquímicos, incluindo glicemia, insulina e lipidograma. Adicionalmente, foi realizada a genotipagem por PCR em tempo real com ensaio Taqman, dos genes LEPR (rs11208659), ADRB2 (rs1042713, rs1042714), ENPP1 (rs7754561, rs997509), SIRT1 (rs33957861, rs1467568), BDNF (rs6265, rs4923461, rs10767664, rs2030323, rs988712), FTO (rs9930506, rs1121980, rs1421085, rs17817449, rs3751812, rs9930501, rs9940128, rs9932754), MC4R (rs2229616, rs6567160, rs17782313, rs476828) e UCP3 (rs1800849, rs15763, rs3781907, rs647126, rs1685354, rs11235972). A prevalência de resistência à insulina foi significativamente maior entre os obesos (66,9%) em comparação aos eutróficos (17,3%; $p < 0,001$), associada a níveis mais elevados de insulina sérica e hiperinsulinemia compensatória. No perfil lipídico, os obesos apresentaram triglicerídeos e LDL aumentados e HDL reduzido, compondo um padrão de dislipidemia aterogênica ($p < 0,001$). Entretanto, a prevalência global de dislipidemia foi elevada em ambos os grupos, sem diferença significativa ($p = 0,473$). Na análise genética, a maioria dos polimorfismos não demonstrou associação significativa com obesidade, RI ou dislipidemia. Entretanto, o polimorfismo rs1467568 do gene SIRT1, apresentou associação significativa com a obesidade (OR = 2,07; IC95%: 1,03–4,15; $p = 0,041$) e apenas o rs3751812 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Foi possível observar também uma tendência de associação do rs3751812 do gene FTO com resistência à insulina ($p = 0,047$) e do rs1042714 do gene ADRB2 com dislipidemia ($p = 0,025$). Todos os demais SNPs apresentaram distribuições semelhantes entre os grupos, sugerindo ausência de efeito isolado. Os achados confirmam que a obesidade pediátrica está fortemente associada a alterações metabólicas precoces, principalmente à resistência à insulina e ao perfil lipídico aterogênico. Apesar da ausência de associações consistentes para a maioria dos polimorfismos avaliados, as tendências observadas nos genes FTO e ADRB2 reforçam a necessidade de investigações adicionais em amostras maiores e em diferentes contextos populacionais.

Palavras-chaves: FTO; SNP; Caso-controle; Dislipidemia; Resistência à insulina

ABSTRACT

Pediatric obesity is a growing public health problem, associated with early metabolic complications such as insulin resistance and dyslipidemia, which increase the risk of future development of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. This study aimed to investigate the association between genetic polymorphisms and pediatric obesity, as well as to evaluate its relationship with insulin resistance (IR) and dyslipidemia, in order to identify potential metabolic risk markers in this population. This is a case-control study composed of 228 children and adolescents, 124 classified as obese and 104 as eutrophic. Clinical, anthropometric, and biochemical data were collected, including blood glucose, insulin, and lipid profile. In addition to these data, genotyping was performed by real-time PCR with Taqman assay for the genes LEPR (rs11208659), ADRB2 (rs1042713, rs1042714), ENPP1 (rs7754561, rs997509), SIRT1 (rs33957861, rs1467568), BDNF (rs6265, rs4923461, rs10767664, rs2030323, rs988712), FTO (rs9930506, rs1121980, rs1421085, rs17817449, rs3751812, rs9930501), rs9940128, rs9932754), MC4R (rs2229616, rs6567160, rs17782313, rs476828) and UCP3 (rs1800849, rs15763, rs3781907, rs647126, rs1685354, rs11235972). The prevalence of insulin resistance was significantly higher among obese individuals (66.9%) compared to eutrophic individuals (17.3%; $p < 0.001$), associated with higher serum insulin levels and compensatory hyperinsulinemia. In the lipid profile, obese individuals presented increased triglycerides and LDL and reduced HDL, composing a pattern of atherogenic dyslipidemia ($p < 0.001$). However, the overall prevalence of dyslipidemia was high in both groups, with no significant difference ($p = 0.473$). In the genetic analysis, most polymorphisms did not show a significant association with obesity, insulin resistance, or dyslipidemia. However, the rs1467568 polymorphism of the SIRT1 gene showed a significant association with obesity (OR = 2.07; 95% CI: 1.03–4.15; $p = 0.041$). A trend of association was also observed between the rs3751812 of the FTO gene and insulin resistance ($p = 0.047$) and between the rs1042714 of the ADRB2 gene and dyslipidemia ($p = 0.025$). All other SNPs showed similar distributions between the groups, suggesting the absence of an isolated effect. The findings confirm that pediatric obesity is strongly associated with early metabolic alterations, mainly insulin resistance and an atherogenic lipid profile. Despite the lack of consistent associations for most of the polymorphisms evaluated, the trends observed in the FTO and ADRB2 genes reinforce the need for further investigations in larger samples and in different population contexts.

Keywords: FTO; SNP; Case-control study; Dyslipidemia; Insulin resistance

1 INTRODUÇÃO

A obesidade tem se consolidado como um dos maiores desafios de saúde pública global, com repercussões não apenas no campo clínico, mas também na esfera econômica e social. Estimativas recentes apontam que o sobrepeso e a obesidade poderão custar à economia mundial mais de US\$ 4 trilhões até 2035, correspondendo a cerca de 3% do Produto Interno Bruto (PIB) global atual. As projeções de prevalência baseiam-se em séries históricas entre 1975 e 2016, indicando um crescimento contínuo e preocupante (World Obesity Federation, 2023).

Na América, estima-se que a prevalência de obesidade deve aumentar de 20% em 2020 para 33% em 2035 entre os meninos, e entre as meninas, de 16% para 26%. O período de 2020 a 2022, marcado pelas medidas restritivas relacionadas à pandemia de COVID-19, intensificou esse cenário ao limitar a prática de atividades físicas, favorecer comportamentos sedentários e reduzir o acesso a serviços de saúde. Além disso, programas de monitoramento antropométrico foram interrompidos, o que dificultou o acompanhamento adequado. Esses fatores contribuíram para um crescimento ainda mais acelerado da obesidade infantil, especialmente em populações vulneráveis, configurando um efeito colateral duradouro da pandemia e ampliando o desafio de conter a progressão da doença nas próximas décadas (World Obesity Federation, 2023; Tirthani; Said; Rehman, 2023).

A obesidade é estabelecida como uma doença crônica marcada pelo excesso de gordura corporal. Em crianças, a identificação da obesidade tem se tornado desafiadora em comparação com a obesidade adulta. A doença é diagnosticada pela análise dos dados antropométricos de peso e altura, que são utilizados para calcular o IMC em adultos e o percentil do IMC para crianças. Crianças são diagnosticadas como obesas quando os valores atingem um percentil do Z-IMC ≥ 97 (Daniels et al., 2012; Kumar; Kelly, 2017; SBP, 2019). A obesidade apresenta etiologia multifatorial, como resultado dos fatores ambientais, metabólicos, psicossociais, culturais, nutricionais e genéticos (Costa et al., 2020; Keller et al., 2025).

A obesidade é considerada como fator de risco para doenças crônicas como, dislipidemia, diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares. Quando presente na infância, estudos apontam que o risco do agravamento e manutenção das comorbidades é alto (Drozd et al., 2021; Hertiš Petek, Marčun Varda, 2024). Crianças nascidas de pais obesos apresentam aumento na probabilidade de desenvolver obesidade na infância, quando comparado às crianças nascidas de pais saudáveis (Pigeyre et al., 2016; Page et al., 2019).

A genética molecular oferece a oportunidade de identificar pontualmente as variações genéticas e compreender sua influência no funcionamento do organismo humano,

estabelecendo a correlação genótipo/fenótipo (Lurbe, 2021). Com o intuito de identificar os fatores etiológicos da obesidade, dados genômicos surgem como uma ferramenta promissora. Há mais de uma década, estudos de associação ampla do genoma (GWAS) têm desenvolvido com a finalidade de identificar variações genéticas associadas à obesidade pediátrica e adulta. De acordo as observações feitas por estes trabalhos, aproximadamente 250 genes já foram associados ao fenótipo clínico da obesidade (Fall, 2014; Singh; Kumar, Mahalingam, 2017; Sanghera et al., 2019; Littleton; Berkowitz; Grant, 2020).

Diversos genes são responsáveis por influenciar no desenvolvimento da obesidade, pois seus produtos atuam em inúmeras funções metabólicas, regulando o apetite, o gasto energético, a produção hormonal e a disposição de gordura pelo corpo. As variantes genômicas são responsáveis por aumentar a suscetibilidade à resistência a insulina, a dislipidemia, doenças hepáticas, a hipertensão e a deposição ectópica de gordura (Sanghera et al., 2019; Danaie et al., 2024).

O objetivo do presente estudo foi investigar a associação entre polimorfismos genéticos e a obesidade pediátrica, avaliando sua influência na suscetibilidade à doença e em desfechos metabólicos relacionados, como resistência à insulina e dislipidemia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a associação entre polimorfismos genéticos e a obesidade pediátrica, analisando sua influência sobre desfechos metabólicos, como resistência à insulina e dislipidemia, bem como a influência dessas variantes na suscetibilidade à doença.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar a associação entre os polimorfismos genéticos estudados e indicadores antropométricos das crianças (Z-IMC) e de seus pais (IMC).
- Avaliar os polimorfismos com parâmetros bioquímicos, incluindo perfil lipídico e índice HOMA-IR verificando sua relação com dislipidemia e resistência à insulina.
- Contribuir para o conhecimento dos marcadores genéticos e de susceptibilidade associados à obesidade pediátrica, dislipidemia e resistência à insulina.
- Avaliar potenciais diferenças genéticas entre os indivíduos, buscando compreender como estas podem contribuir para a variabilidade da obesidade.
- Avaliar as influências de cada polimorfismo genético estudado na obesidade pediátrica;

3 METODOLOGIA

3.1 Descrição amostral

Trata-se de um estudo caso-controle, que incluiu crianças com idade entre 5 e 19 anos, residentes em Goiás. Os participantes do estudo foram acompanhados pela equipe da endocrinologia pediátrica Dra. Renata Machado Pinto. O grupo caso foi composto por participantes classificados com obesidade pediátrica e o grupo controle foi estabelecido com participantes classificados como eutróficos (Onis *et al.*, 2007).

Após os esclarecimentos sobre o estudo, os pais e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Goiás, conforme parecer nº. 364.512 e CAAE nº. 16303313.4.0000.0037 (Anexo 3). Assim como foi realizada a coleta de dados dos pacientes na ficha de atendimento (Anexo 4).

Para garantir a qualidade dos dados e diminuir o risco de viés na pesquisa, foram adotados critérios de exclusão como: sobrepeso, doenças crônicas graves, desnutrição, doenças genéticas preexistentes, patologias cujo tratamento empregue medicações que sabidamente alterem o peso, pacientes e pais que não concordaram em assinar o TCLE.

Após a assinatura do termo, os dados individuais, familiares e o sangue periférico dos pacientes foram coletados. As amostras biológicas foram submetidas a exames bioquímicos da rotina endocrinológica e aos testes genéticos para genotipagem dos polimorfismos incluídos no presente estudo. Os testes bioquímicos foram realizados no Laboratório Núcleo e as análises genéticas foram realizadas no Núcleo de Pesquisas Replicon da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (NPR/PUC Goiás) em conjunto com o Laboratório de Mutagênese (LABMUT) da Universidade Federal de Goiás.

3.2 Processamento das amostras

O sangue periférico coletado no Laboratório Núcleo foi usado para realização das análises bioquímicas pelo mesmo laboratório e 3 mL de sangue periférico em EDTA (ácido etileno diamino tetra-acético) foi encaminhado e armazenado no NPR/PUC Goiás, onde o DNA genômico foi extraído e genotipado por PCR quantitativa, denominada de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR), usando o ensaio *Taqman*.

3.3 Avaliações antropométricas

Foram coletados os dados de altura e peso dos pais e das crianças, com intuito de obter informações suficientes para realizar o cálculo de IMC dos pais e do Z-IMC das crianças,

segundo a *World Health Organization* (WHO) em 1995. Os dados antropométricos foram inseridos na plataforma *Anthro Plus* da WHO disponível pelo endereço: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>, com o propósito de obter os valores calculados, levando em consideração a idade e o sexo dos indivíduos analisados, para estabelecer as classes descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação da obesidade pediátrica, correspondente à faixa etária entre 5 e 19 anos, pelo percentil do índice de massa corporal (IMC) calculado segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Percentil	Diagnóstico nutricional
< 0,1	Magreza acentuada
≥ 0,1 < 3	Magreza
≥ 3 e < 85	Eutrofia
≥ 85 e < 97	Sobrepeso
≥ 97 e < 99,9	Obesidade
> 99,9	Obesidade grave

Fonte: World Health Organization, 1995.

3.4 Análises bioquímicas

As amostras foram coletadas após um período de jejum de 8 a 12 horas. Foram analisados os níveis de insulina, de glicemia e do lipidograma completo. Os parâmetros adotados para glicemia foram normoglicêmicos, pré-diabéticos e diabéticos, como identificado na Tabela 2. Os valores de referência de insulina em jejum correspondente à população pediátrica foi de 15 μ U/mL (Araz et al., 2012; SBD, 2019).

Tabela 2. Parâmetros adotados para análise de glicemia em jejum.

Concentração de glicose (mg/dL)	Diagnóstico
<100 mg/dL	Normoglicêmicos
>100 e <125 mg/dL	Pré – diabéticos
≥126 mg/dL	Diabéticos

Fonte: Rodacki et al., 2024

Após a coleta dos dados de glicemia e insulina, as informações foram utilizadas para realização do cálculo do índice HOMA-IR, modelo de avaliação da homeostase da resistência insulínica, (do inglês, *Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*). O índice possibilita avaliar a resistência à insulina dos participantes, adotando a fórmula matemática $\text{insulina jejum } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glicose jejum } (\text{mmol/L}^*) / 22,5$. Para garantir a exatidão dos dados, a conversão dos dados de glicose antes coletados na concentração de mg/dL foram transformados para mmol/L,

multiplicando-se o valor em mg/dL por 0,0555.

Para a avaliação de resistência à insulina, os valores obtidos de HOMA-IR foram analisados quanto aos parâmetros estabelecidos por De Almeida e colaboradores (2008) para a população infantil. Para este parâmetro, foi considerado como desvio de normalidade quando os valores se encontravam dois desvios padrões acima da média para idade e sexo, como identificado na Tabela 3.

Tabela 3. Interpretação dos valores de HOMA-IR para a população pediátrica.

Idade (anos)	Meninos		Meninas	
	Média	> 2 Desvios Padrão	Média	> 2 Desvios Padrão
7 – 8,9	0,68	1,75	0,65	1,39
9 – 10,9	0,93	1,97	1,2	2,62
11-12,9	1,03	2,65	1,44	3,02
13 -14,9	1,57	3,21	1,72	3,46
15 – 17,9	1,05	2,39	1,49	2,89

Fonte: De Almeida et al., 2008.

O lipidograma completo é um ensaio adotado para a análise dos níveis séricos de lipídeos no sangue das pessoas. No presente estudo, os resultados dos níveis de triglicerídeos, colesterol total e suas frações foram interpretados segundo às normativas de referência estabelecidas pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2019) (Tabela 4).

Tabela 4. Parâmetros de referência de perfil lipídico em pessoas com idades entre 2 e 19 anos, obtidos a partir de jejum de 8 a 12 horas.

Lipídeos	Valor de referência (mg/dL)
Colesterol total	< 170
LDL colesterol	< 110
HDL colesterol	> 45
Triglicerídeos (<10 anos)	< 75
Triglicerídeos (≥ 10 e < 19 anos)	< 90

Fonte: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2019.

3.5 Extração e genotipagem das amostras

O DNA genômico dos pacientes foi extraído com o kit comercial *AxyPrep™ BloodGenomic DNA Miniprep Kit* (AxygenScientific, EUA). Após a extração, as amostras foram quantificadas por espectrofotometria mediante a avaliação da relação de absorbância (A260/A280; A260/A230) disponibilizada pelo equipamento *NanoVue Plus®*

Spectrophotometer (GE Healthcare, EUA).

Após a extração, as amostras foram submetidas à Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (q-PCR), utilizando o termociclador *StepOnePlus™* (Thermo Fisher Scientific, EUA), segundo protocolo para ensaio TaqMan® dos polimorfismos genéticos (Tabela 5) analisados no presente estudo.

Tabela 5. Descrição dos genes investigados, localização cromossômica e polimorfismos que foram analisados no estudo de associa genica com a obesidade pediátrica em Goiás.

Gene	Nome Oficial	Localização	Região	Polimorfismo	Alelos
<i>LEPR</i>	Receptor de leptina	1p31.3	Intron	rs11208660	C/T*
<i>ADRB2</i>	Adrenoreceptor beta 2	5q32	Exon	rs1042713	A*/G
			Exon	rs1042714	C*/G
<i>ENPP1</i>	Ectonucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase 1	6q23.2	3' UTR	rs7754561	A/G*
			Intron	rs997509	C/T*
<i>SIRT1</i>	Sirtuína 1	10q21.3	Intron	rs33957861	C/T*
			Intron	rs1467568	A/G*
<i>BDNF</i>	Fator neurotrófico derivado do cérebro	11p14.1	Exon	rs6265	C/T*
			Intron	rs4923461	A/G*
			Intron	rs10767664	A*/T
			Intron	rs2030323	A/C*
			Intron	rs988712	G/T*
<i>FTO</i>	Dioxigenase dependente de alfa-cetoglutarato	16q12.2	Intron	rs9930506	A/G*
			Intron	rs1121980	A*/G
			Intron	rs1421085	C*/T
			Intron	rs17817449	G*/T
			Intron	rs3751812	G/T*
			Intron	rs9930501	A/G*
			Intron	rs9940128	A*/G
<i>MC4R</i>	Receptor de melanocortina 4	18q21.32	Intron	rs9932754	C*/T
			Exon	rs2229616	C/T*
			Exon	rs6567160	C*/T
			Exon	rs17782313	C*/T
<i>UCP3</i>	Proteína desacopladora 3	11q13.4	Exon	rs476828	C*/T
			Variante 2Kb upstream	rs1800849	A*/G
			3' UTR	rs15763	A*/G
			Intron	rs3781907	G*/A
			3' UTR	rs647126	A/G*
			Intron	rs1685354	A/G*
			Intron	rs11235972	A/G*

*Alelo de risco (*risk allele*) e alelo de menor frequência global (MAF)

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

3.6 Análises estatísticas

Todas as análises estatísticas foram realizadas no *software* SPSS® *Statistics*, versão 25.0 (IBM Corporation, EUA), adotando-se intervalo de confiança de 95% (IC95%) e nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Inicialmente, as variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para verificar a aderência à distribuição normal. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absolutas e relativas (%), enquanto as variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão.

Para a comparação entre grupos, empregou-se o teste Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas, e o teste t de Student para amostras independentes quando as variáveis contínuas apresentaram distribuição normal. Além disso, foi conduzida a análise do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) com o objetivo de avaliar a conformidade das distribuições genotípicas e a adequação das amostras, particularmente em relação à presença do alelo de risco nos grupos de indivíduos obesos e eutróficos.

Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) com valores de $p < 0,20$ nas análises univariadas foram considerados candidatos para inclusão nos modelos ajustados. A regressão logística múltipla foi realizada pelo método Enter (inclusão simultânea das variáveis), a fim de estimar os efeitos independentes dos polimorfismos selecionados após ajuste para potenciais fatores de confundimento.

Complementarmente, parte das análises foi conduzida no ambiente Python 3.10, utilizando os pacotes *statsmodels*, *pandas* e *numpy*, permitindo maior flexibilidade e reprodutibilidade no processamento estatístico. O uso combinado do SPSS® e de bibliotecas estatísticas em Python garantiu maior robustez às análises e confiabilidade na interpretação dos resultados.

4 RESULTADOS

4.1 Avaliação dos polimorfismos genéticos e a suscetibilidade à obesidade pediátrica

A amostra do estudo foi composta por 228 indivíduos, com média de idade de aproximadamente 9 anos ($118,2 \pm 30,7$ meses). O delineamento adotado foi do tipo caso-controle, sendo constituído por um grupo de indivíduos obesos, com 124 participantes, e por um grupo de eutróficos, com 104 participantes. Ao comparar os grupos, não foi observada diferença estatisticamente significativa quanto à variável idade ($p=0,169$).

No grupo de obesos, 65 indivíduos (52,4%) eram do sexo masculino e 59 (47,6%) do sexo feminino. Já no grupo de eutróficos, 51 crianças (49,0%) pertenciam ao sexo masculino e 53 (51,0%) ao sexo feminino. A comparação entre os grupos demonstrou proporções equilibradas quanto à distribuição por sexo, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,611$) (Tabela 6).

Para as variáveis Z-IMC, peso e altura, foi observado diferença estatisticamente significativa entre as médias dos grupos ($p < 0,05$), como mostra a Tabela 6. Contudo, esta análise não será considerada, pois a distinção entre os grupos foi estabelecida justamente a partir destas variáveis, uma vez que o Z-IMC foi calculado a partir dos valores de peso, altura e idade da criança. Esta significância é responsável por confirmar a adequada estratificação da amostra em eutróficos e obesos.

No que se refere ao índice de massa corporal (IMC) dos pais, as análises demonstraram associação direta e significativa com os valores de Z-IMC da amostra estudada. Observou-se que o aumento do IMC parental esteve relacionado relacionados a valores elevados de Z-IMC entre os filhos, evidenciando uma correlação estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

Na análise dos fatores de risco para dislipidemia, foram avaliados os níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TG), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de baixa densidade (LDL). Observou-se que 39,5% da amostra total apresentou valores elevados de CT. A prevalência foi maior entre os indivíduos obesos (45,2%) em comparação aos eutróficos (32,7%). Apesar dessa diferença percentual, a análise estatística não evidenciou diferença entre os grupos ($p = 0,071$), indicando que a discrepância observada pode estar relacionada à variação amostral.

Tabela 6. Caracterização do perfil demográfico e clínico da coorte de crianças incluídas para o estudo de associação entre polimorfismos genéticos e obesidade pediátrica em Goiás.

	Total	Grupo		P
		Eutrófico	Obeso	
Idade-meses	118,2 ± 30,7	121,4 ± 31,1	115,5 ± 30,2	0,169*
Sexo n (%)				
Feminino	112 (49,1)	53 (51,0)	59 (47,6)	0,611**
Masculino	116 (50,9)	51 (49,0)	65 (52,4)	
Fatores de risco para dislipidemia				
CT				
n (%)	90 (39,5)	34 (32,7)	56 (45,2)	0,071**
Média ± DP	166,4 ± 28,3	162,5 ± 26,1	169,7 ± 29,7	0,067*
TG				
n (%)	97 (42,5)	32 (30,8)	65 (52,4)	0,001**
Média ± DP	85,3 ± 39,4	74,9 ± 30,2	94,0 ± 44,0	<0,001*
HDL				
n (%)	128 (56,1)	69 (66,3)	59 (47,6)	0,004**
Média ± DP	45,9 ± 9,7	49,3 ± 10,1	43,1 ± 8,5	<0,001*
LDL				
n (%)	79 (34,6)	26 (25,0)	53 (42,7)	0,005**
Média ± DP	102,6 ± 26,9	97,5 ± 23,7	106,8 ± 28,7	0,001*
Dislipidemia n (%)				
Não	28 (12,3)	11 (10,6)	17 (13,7)	0,473**
Sim	200 (87,7)	93 (89,4)	107 (86,3)	
Classificação HOMA IR n (%)				
Normalidade	127 (55,7)	86 (82,7)	41 (33,1)	<0,001**
Risco/Resistência	101 (44,3)	18 (17,3)	83 (66,9)	
Homa IR (Média ± DP)	2,1 ± 1,5	1,4 ± 0,7	2,7 ± 1,7	<0,001*
Glicemia e insulina				
Glicemia (Média ± DP)	86,55 ± 6,76	86,52 ± 6,72	86,57 ± 6,83	0,964*
Insulina (Média ± DP)	10,3 ± 9,7	6,5 ± 3,1	13,5 ± 12,0	<0,001*
Dados antropométricos				
Peso (Média ± DP)	43,9 ± 20,3	30,4 ± 10,0	55,2 ± 19,9	<0,001*
Altura (Média ± DP)	139,0 ± 15,0	135,0 ± 15,5	142,3 ± 13,9	<0,001*
IMC mãe (Média ± DP)	27,2 ± 5,8	24,3 ± 3,3	29,6 ± 6,3	<0,001*
IMC pai (Média ± DP)	29,9 ± 6,5	27,1 ± 4,9	32,4 ± 6,7	<0,001*

*Teste t de Student; **Qui-quadrado de Pearson; n, frequência absoluta; %, frequência relativa; DP, desvio padrão; na, não se aplica

Quando analisados os valores de TG, verificou-se diferença significativa entre os grupos ($p < 0,001$). Estes valores alterados foram identificados em 52,4% dos indivíduos obesos, em contraste com 30,8% entre os eutróficos. Esse resultado reforça a tendência já observada para o CT, indicando que alterações lipídicas são mais frequentes entre os obesos e que os valores de TG foi estabelecido como um marcador mais sensível para essa distinção.

No que se refere ao HDL, constatou-se que indivíduos obesos apresentaram maior

frequência de valores reduzidos (47,6%) e que 66,3% dos eutróficos apresentaram valores adequados. A análise das médias revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,001$), confirmando o impacto negativo da obesidade sobre este marcador protetor do metabolismo lipídico.

Em relação ao LDL, a diferença entre os grupos também se mostrou estatisticamente significativa ($p = 0,001$). Observou-se que 42,7% dos obesos apresentavam valores aumentados de LDL, em contraste com apenas 25% dos eutróficos. Através deste resultado é possível reforçar a associação entre a obesidade e alterações no perfil lipídico, haja vista, que o LDL elevado é classicamente relacionado a maior risco cardiovascular.

Por fim, quando considerada a presença de dislipidemia como variável composta, definida pela alteração de qualquer um dos parâmetros avaliados CT, TG, HDL ou LDL, não se observou diferença significativa entre obesos e eutróficos ($p = 0,473$). Isto sugere que, embora obesos apresentem resultados aumentados de TG e LDL ou HDL diminuídos, a alta prevalência de pelo menos uma alteração lipídica em ambos o grupo resultou em elevada frequência de dislipidemia geral na amostra total.

Na análise dos valores de glicemia em jejum, verificou-se que as médias foram próximas entre os grupos, sendo de $86,5 \pm 6,7$ mg/dL nos eutróficos e $86,6 \pm 6,8$ mg/dL nos obesos, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,964$). Contudo, ao se avaliar os níveis séricos de insulina, observou-se aumento significativo destes níveis nos indivíduos obesos ($13,5 \pm 12,0$ μ U/mL) em comparação aos eutróficos ($6,5 \pm 3,1$ μ U/mL; $p < 0,001$). Esse achado é condizente com a análise do índice HOMA-IR. Entre os eutróficos, 82,7% apresentaram valores dentro da normalidade, enquanto apenas 33,1% dos obesos se mantiveram nessa faixa. Conseqüentemente, a prevalência de risco ou resistência insulínica foi significativamente maior entre os obesos (66,9%) em contraste com os eutróficos (17,3%) ($p < 0,001$).

Os grupos de eutróficos e obesos foram avaliados quanto à presença e associação de alelos polimórficos nos genes *LEPR*, *ADRB2*, *ENPP1*, *SIRT1*, *BDNF*, *MC4R*, *FTO* e *UCP3*, com o objetivo de investigar a possível suscetibilidade genética para a obesidade pediátrica associadas a variantes desses genes. Para esta análise, denominou-se o termo S como referência ao alelo selvagem e o R como referência ao alelo de risco ou também conhecido como variante mutante. As frequências alélicas e genotípicas foram estimadas para cada polimorfismo, e a aderência ao equilíbrio de Hardy–Weinberg (HWE) foi verificada em todos os genes e seus respectivos polimorfismos, confirmando a consistência amostral e a adequação da população estudada para as comparações propostas, como mostra a Tabela 7.

Os resultados observados para os genes e seus respectivos polimorfismos, mostraram

uma ausência de associação significativa entre os polimorfismos investigados e a suscetibilidade à obesidade pediátrica na população avaliada. Tal achado reforça a hipótese de que variantes isoladas desses genes não parecem exercer efeito determinante sobre o risco de obesidade, ainda que possam atuar em conjunto com outros fatores genéticos ou ambientais em contextos mais amplos (Tabela 7). Embora alguns SNPs, como o rs1467568 do gene *SIRT1*, rs6265 e rs4923461 do gene *BDNF* e rs6567160 do gene *MC4R*, tenham sugerido tendências diferenciais na distribuição genotípica, tais achados não alcançaram significância estatística, reforçando que a obesidade resulta de um fenômeno multifatorial, no qual fatores ambientais, interações gênicas e possivelmente a influência de haplótipos mais amplos exercem papel determinante.

Tabela 7. Distribuição da frequência alélica, genotípica e Equilíbrio de *Hardy-Weinberg* nos grupos eutrófico e obeso em uma população pediátrica.

Gene/ Polimorfismo	Z-IMC	Frequência alélica		Qui-quadrado		Frequência genotípica			Qui-quadrado		Hardy-Weinberg Equilibrium	
		S	R	x^2	p	SS	SR	RR	x^2	p	x^2	p
LEPR												
rs11208659	Eutrófico	177 (85,1)	31 (14,9)	0,011	0,916	73 (70,2)	31 (29,8)	0 (0,0)	2,234	0,327	2,206	0,138
	Obeso	213 (85,9)	35 (14,1)			91 (73,4)	31 (25,0)	2 (1,6)				
ADRB2												
rs1042713	Eutrófico	116 (55,8)	92 (44,2)	0,012	0,959	32 (30,8)	52 (50,0)	20 (19,2)	1,485	0,476	1,240	0,266
	Obeso	140 (56,5)	108 (43,5)			44 (35,5)	52 (41,9)	28 (22,6)				
rs1042714	Eutrófico	56 (26,9)	152 (73,1)	0,743	0,389	7 (6,7)	42 (40,4)	55 (52,9)	0,983	0,612	0,016	0,899
	Obeso	77 (31,0)	171 (69,0)			12 (9,7)	53 (42,7)	59 (47,6)				
ENPP1												
rs7754561	Eutrófico	97 (46,6)	111 (53,4)	1,292	0,256	19 (18,3)	59 (56,7)	26 (25,0)	1,966	0,374	2,124	0,145
	Obeso	130 (52,4)	118 (47,6)			32 (25,8)	66 (53,2)	26 (21,0)				
rs997509	Eutrófico	192 (92,3)	16 (7,7)	0,747	0,387	88 (84,6)	16 (15,4)	0 (0,0)	1,772	0,412	0,635	0,426
	Obeso	222 (89,5)	26 (10,5)			98 (79,0)	25 (20,2)	1 (0,8)				
SIRT1												
rs33957861	Eutrófico	184 (88,5)	24 (11,5)	1,563	0,211	81 (77,9)	23 (22,1)	0 (0,0)	1,737	0,188	2,347	0,126
	Obeso	229 (92,3)	19 (7,7)			105 (84,7)	19 (15,3)	0 (0,0)				
rs1467568	Eutrófico	100 (48,1)	108 (51,9)	1,486	0,223	29 (27,9)	42 (40,4)	33 (31,7)	5,176	0,075	0,814	0,367
	Obeso	104 (41,9)	144 (58,1)			20 (16,1)	64 (51,6)	40 (32,3)				
BDNF												
rs6265	Eutrófico	172 (82,7)	36 (17,3)	0,012	0,912	68 (65,4)	36 (34,6)	0 (0,0)	4,982	0,083	0,989	0,320
	Obeso	203 (81,9)	45 (18,1)			84 (67,7)	35 (28,2)	5 (4,0)				
rs4923461	Eutrófico	164 (78,8)	44 (21,2)	0,012	0,963	60 (57,7)	44 (42,3)	0 (0,0)	4,950	0,084	4,713	0,030
	Obeso	194 (78,2)	54 (21,8)			75 (60,5)	44 (35,5)	5 (4,0)				
rs10767664	Eutrófico	46 (22,1)	162 (77,9)	0,170	0,680	1 (1,0)	43 (41,3)	60 (57,7)	3,800	0,150	2,334	0,127
	Obeso	60 (24,2)	188 (75,8)			7 (5,6)	46 (37,1)	71 (57,3)				
rs2030323	Eutrófico	43 (20,7)	165 (79,3)	0,076	0,783	1 (1,0)	41 (39,4)	62 (59,6)	4,198	0,123	0,987	0,321
	Obeso	55 (22,2)	193 (77,8)			7 (5,6)	41 (33,1)	76 (61,3)				
rs988712	Eutrófico	160 (76,9)	48 (23,1)	0,218	0,640	58 (55,8)	45 (43,3)	1 (1,0)	2,862	0,239	5,143	0,023
	Obeso	185 (74,6)	63 (25,4)			67 (54,0)	51 (41,1)	6 (4,8)				

FTO

rs9930506	Eutrófico	128 (61,5)	80 (38,5)	0,049	0,825	40 (38,5)	47 (45,2)	17 (16,3)	0,518	0,772	2,302	0,129
	Obeso	149 (60,1)	99 (39,9)			49 (39,5)	51 (41,1)	24 (19,4)				
rs1121980	Eutrófico	111 (53,4)	97 (46,6)	0,012	0,914	28 (26,9)	55 (52,9)	21 (20,2)	0,247	0,884	0,201	0,654
	Obeso	130 (52,4)	118 (47,6)			34 (27,4)	62 (50,0)	28 (22,6)				
rs1421085	Eutrófico	133 (63,9)	75 (36,1)	0,012	1,000	41 (39,4)	51 (49,0)	12 (11,5)	0,432	0,806	0,060	0,807
	Obeso	158 (63,7)	90 (36,3)			51 (41,1)	56 (45,2)	17 (13,7)				
rs17817449	Eutrófico	121 (58,2)	87 (41,8)	0,012	0,988	35 (33,7)	51 (49,0)	18 (17,3)	0,012	0,994	0,013	0,909
	Obeso	143 (57,7)	105 (42,3)			41 (33,1)	61 (49,2)	22 (17,7)				
rs3751812	Eutrófico	139 (66,8)	69 (33,2)	0,258	0,612	48 (46,2)	43 (41,3)	13 (12,5)	0,344	0,842	1,125	0,289
	Obeso	159 (64,1)	89 (35,9)			53 (42,7)	53 (42,7)	18 (14,5)				
rs9930501	Eutrófico	129 (62,0)	79 (38,0)	0,000	1,000	41 (39,4)	47 (45,2)	16 (15,4)	0,447	0,800	1,817	0,178
	Obeso	153 (61,7)	95 (38,3)			51 (41,1)	51 (41,1)	22 (17,7)				
rs9940128	Eutrófico	109 (52,4)	99 (47,6)	0,181	0,671	29 (27,9)	51 (49,0)	24 (23,1)	0,345	0,842	0,338	0,561
	Obeso	136 (54,8)	112 (45,2)			39 (31,5)	58 (46,8)	27 (21,8)				
rs9932754	Eutrófico	132 (63,5)	76 (36,5)	0,144	0,704	43 (41,3)	46 (44,2)	15 (14,4)	1,801	0,406	4,544	0,033
	Obeso	152 (61,3)	96 (38,7)			53 (42,7)	46 (37,1)	25 (20,2)				

MC4R

rs2229616	Eutrófico	204 (98,1)	4 (1,9)	0,397	0,529	100 (96,2)	4 (3,8)	0 (0,0)	1,101	0,294	0,041	0,840
	Obeso	246 (99,2)	2 (0,8)			122 (98,4)	2 (1,6)	0 (0,0)				
rs6567160	Eutrófico	182 (87,5)	26 (12,5)	0,531	0,466	84 (80,8)	14 (13,5)	6 (5,8)	4,707	0,095	9,143	0,003
	Obeso	210 (84,7)	38 (15,3)			90 (72,6)	30 (24,2)	4 (3,2)				
rs17782313	Eutrófico	175 (84,1)	33 (15,9)	0,719	0,396	73 (70,2)	29 (27,9)	2 (1,9)	1,071	0,585	0,989	0,320
	Obeso	200 (80,6)	48 (19,4)			79 (63,7)	42 (33,9)	3 (2,4)				
rs476828	Eutrófico	167 (80,3)	41 (19,7)	0,696	0,404	68 (65,4)	31 (29,8)	5 (4,8)	1,282	0,527	0,160	0,689
	Obeso	190 (76,6)	58 (23,4)			72 (58,1)	45 (36,3)	7 (5,6)				

UCP3

rs1800849	Eutrófico	172 (82,7)	36 (17,3)	0,319	0,572	70 (67,3)	32 (30,8)	2 (1,9)	0,969	0,616	0,172	0,678
	Obeso	211 (85,1)	37 (14,9)			90 (72,6)	31 (25,0)	3 (2,4)				
rs15763	Eutrófico	74 (35,6)	134 (64,4)	0,215	0,643	11 (10,6)	52 (50,0)	41 (39,4)	0,970	0,616	0,246	0,620
	Obeso	82 (33,1)	166 (66,9)			14 (11,3)	54 (43,5)	56 (45,2)				
rs3781907	Eutrófico	149 (71,6)	59 (28,4)	2,295	0,130	52 (50,0)	45 (43,3)	7 (6,7)	3,411	0,182	0,000	1,000
	Obeso	194 (78,2)	54 (21,8)			77 (62,1)	40 (32,3)	7 (5,6)				
rs647126	Eutrófico	78 (37,5)	130 (62,5)	1,689	0,194	14 (13,5)	50 (48,1)	40 (38,5)	2,650	0,266	0,707	0,401
	Obeso	109 (44,0)	139 (56,0)			27 (21,8)	54 (43,5)	43 (34,7)				

rs1685354	Eutrófico	134 (64,4)	74 (35,6)	0,139	0,709	41 (39,4)	52 (50,0)	11 (10,6)	0,737	0,692	0,354	0,552
	Obeso	165 (66,5)	83 (33,5)			55 (44,4)	55 (44,4)	14 (11,3)				
rs11235972	Eutrófico	170 (81,7)	38 (18,3)	0,511	0,475	70 (67,3)	32 (30,8)	2 (1,9)	0,722	0,697	0,239	0,625
	Obeso	210 (84,7)	38 (15,3)			89 (71,8)	32 (25,8)	3 (2,4)				

R, alelo de risco

Na regressão logística univariada, somente o rs1467568 (*SIRT1*) apresentou associação significativa. Entretanto, SNPs que mostraram tendência de significância ou valores de p próximos a 0,1 foram incluídos na análise multivariada para evitar perda de informação e permitir avaliar possíveis efeitos combinados e interações entre variantes genéticas. Assim, a seleção não se restringiu apenas ao ponto de corte rígido de $p < 0,05$, mas também considerou a plausibilidade biológica e os resultados limítrofes, de modo a compor um modelo mais robusto para avaliar a obesidade pediátrica (Tabela 8)

Tabela 8. Associação da obesidade pediátrica com os polimorfismos selecionados para o estudo de associação (modelo de regressão logística univariada).

SNP	Gene	Beta	OR	IC95%	P
rs11208659	LEPR	-0,158	0,854	0,479 - 1524	0,593
rs1042713	ADRB2	-0,213	0,808	0,464 - 1409	0,452
rs1042714	ADRB2	-0,395	0,674	0,255 - 1779	0,425
rs7754561	ENPP1	-0,442	0,643	0,339 - 1218	0,175
rs997509	ENPP1	0,378	1,459	0,735 - 2898	0,280
rs33957861	SIRT1	-0,451	0,637	0,325 - 1249	0,190
rs1467568	SIRT1	0,698	2,011	1058 - 3822	0,033*
rs6265	BDNF	-0,106	0,899	0,518 - 1563	0,707
rs4923461	BDNF	-0,116	0,891	0,524 - 1514	0,669
rs10767664	BDNF	-1,818	0,162	0,020 - 1341	0,091
rs2030323	BDNF	-1,818	0,162	0,020 - 1341	0,091
rs988712	BDNF	0,070	1,073	0,635 - 1811	0,793
rs9930506	FTO	-0,044	0,957	0,561 - 1633	0,871
rs1121980	FTO	-0,025	0,975	0,543 - 1752	0,933
rs1421085	FTO	-0,071	0,932	0,547 - 1585	0,794
rs17817449	FTO	0,027	1,027	0,591 - 1785	0,925
rs3751812	FTO	0,138	1,148	0,680 - 1940	0,606
rs9930501	FTO	-0,071	0,932	0,547 - 1585	0,794
rs9940128	FTO	-0,171	0,843	0,476 - 1493	0,558
rs9932754	FTO	-0,057	0,944	0,557 - 1601	0,832
rs2229616	MC4R	-0,892	0,410	0,074 - 2284	0,309
rs6567160	MC4R	0,462	1,587	0,847 - 2971	0,149
rs17782313	MC4R	0,294	1,341	0,768 - 2342	0,302
rs476828	MC4R	0,311	1,364	0,796 - 2338	0,259
rs1800849	UCP3	-0,251	0,778	0,440 - 1374	0,387
rs15763	UCP3	-0,073	0,929	0,403 - 2145	0,864
rs3781907	UCP3	-0,494	0,610	0,360 - 1036	0,067
rs647126	UCP3	-0,582	0,559	0,276 - 1133	0,106
rs1685354	UCP3	-0,203	0,816	0,481 - 1386	0,453
rs11235972	UCP3	-0,211	0,810	0,460 - 1426	0,465

Na análise multivariada, considerando simultaneamente os polimorfismos previamente selecionados no modelo univariado, foi possível avaliar de forma mais abrangente a contribuição genética para a obesidade pediátrica medida pelo Z-IMC. Conforme apresentado na Tabela 9, a maioria dos polimorfismos analisados não demonstrou associação estatisticamente significativa com a obesidade, corroborando os achados das análises isoladas.

Tabela 9. Associação multivariada da obesidade medida pelo Z-IMC com os polimorfismos selecionados pelo modelo univariado.

	<i>B</i>	Erro padrão	Wald	OR	IC95%	<i>p</i>
rs7754561	-0,399	0,342	1,362	0,671	0.343 - 1.311	0,243
rs33957861	-0,563	0,385	2,144	0,569	0.268 - 1.210	0,143
rs1467568	0,727	0,355	4,190	2,070	1.031 - 4.152	0,041*
rs10767664	-1,051	2,015	0,272	0,350	0.007 - 5.130	0,602
rs2030323	-1,303	2,038	0,409	0,272	0.005 - 4.762	0,523
rs6567160	0,590	0,338	3,041	1,803	0.930 - 3.498	0,081
rs3781907	-0,472	0,294	2,577	0,624	0.351 - 1.110	0,108
rs647126	-0,278	0,391	0,506	0,757	0.352 - 1.630	0,477

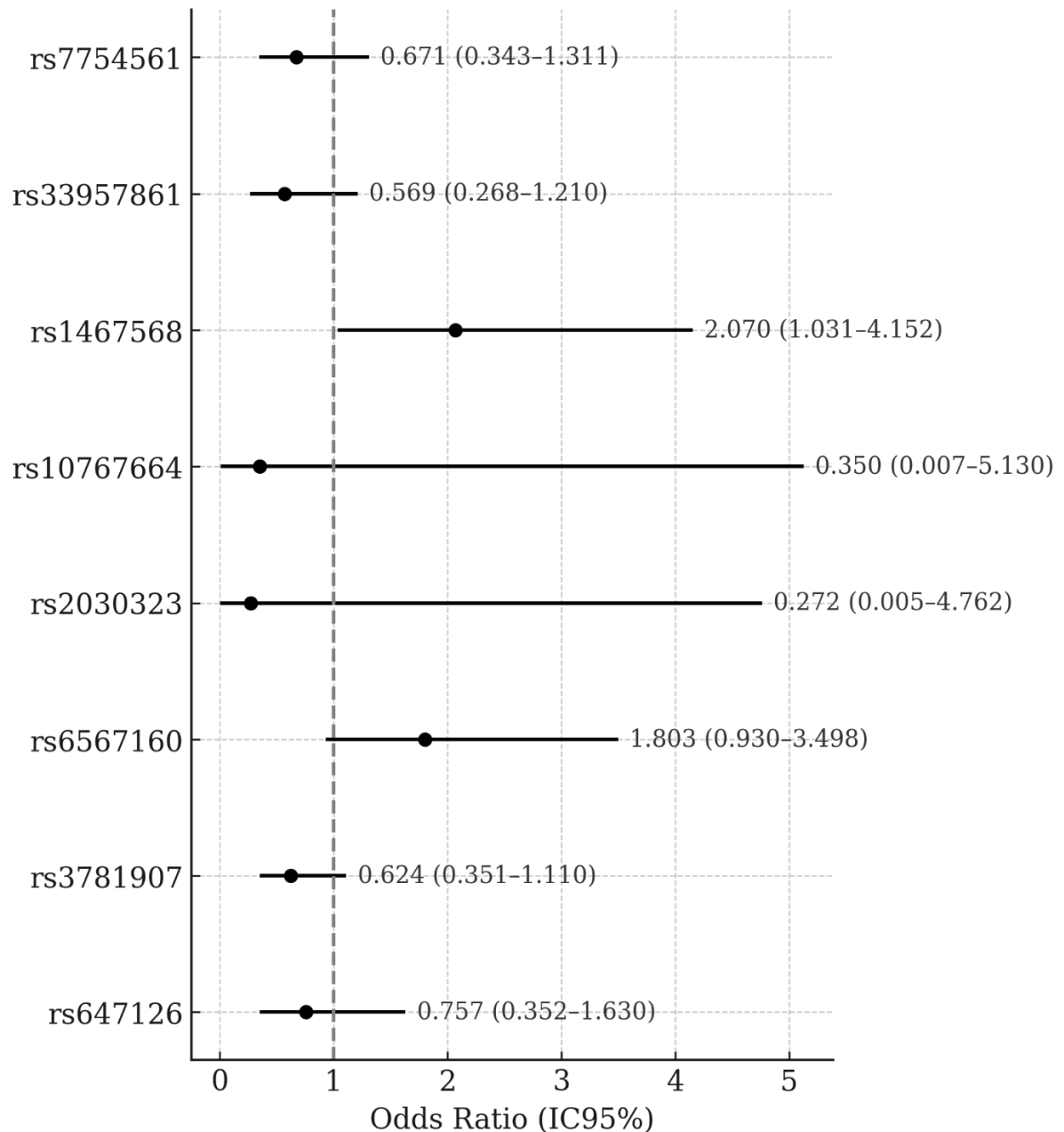
O destaque foi para o polimorfismo rs1467568 do gene *SIRT1*, que apresentou associação significativa com a obesidade (OR = 2,07; IC95%: 1,03–4,15; *p* = 0,041), indicando que indivíduos portadores do alelo de risco apresentam aproximadamente o dobro de risco de apresentar obesidade em comparação aos não portadores, dentro do modelo dominante (AG + GG vs. AA). Este achado sugere um possível papel funcional do *SIRT1* na regulação do metabolismo energético e no risco de obesidade pediátrica, aspecto já reportado em estudos que relacionaram variações deste gene à homeostase metabólica.

Além disso, embora não tenham alcançado significância estatística, observou-se uma tendência de associação no rs6567160 do gene *MC4R*, com OR = 1,80 (IC95%: 0,93–3,50; *p* = 0,081). Essa tendência indica que este polimorfismo pode contribuir de forma moderada para o risco de obesidade, achado que merece atenção em análises com amostras maiores, considerando que o *MC4R* é amplamente reconhecido na literatura como um dos principais genes associados à regulação da ingestão alimentar e ao balanço energético.

Os demais polimorfismos, incluindo rs7754561 do gene *ENPP1*, rs33957861 do gene *SIRT1*, rs10767664 e rs2030323 do gene *BDNF*, rs81907 e rs647126 do *UCP3*, apresentaram valores de OR próximos da unidade, com intervalos de confiança que incluem 1 e *p*-valores superiores a 0,05, indicando ausência de efeito significativo sobre a obesidade na população estudada.

Figura 1. *Forest plot* apresentando as razões de chances (OR) e respectivos intervalos de

confiança de 95% (IC95%) para a associação entre polimorfismos genéticos e obesidade (Z-IMC class), considerando o modelo dominante (AG + GG vs. AA). A linha tracejada vertical indica $OR = 1$, que representa ausência de associação.



A representação gráfica no *forest plot* reforça esses resultados, evidenciando que apenas o rs1467568 apresentou intervalo de confiança inteiramente acima da linha de nulidade ($OR = 1$), enquanto os demais SNPs mostraram sobreposição dessa linha, reforçando a ausência de associação.

4.2 Avaliação dos polimorfismos genéticos e Resistência a Insulina (RI)

Os indivíduos foram classificados em dois grupos: grupo de normalidade, composto por aqueles que apresentaram valores de HOMA-IR dentro da média esperada para a faixa etária, e grupo de risco aumentado/resistência à insulina (RI), definido pela presença de valores superiores a 2 desvios-padrão da média para idade (Almeida et al., 2008).

Na análise genética dos polimorfismos avaliados no presente estudo, considerando os grupos de risco/resistência e normalidade, verificou-se que todos os marcadores permaneceram em equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (Tabela 10). Dentre os polimorfismos avaliados, apenas o rs3751812 apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, com maior frequência do alelo G nos indivíduos em risco/resistência (39,6%) em comparação aos de normalidade (30,7%; $p = 0,047$).

Foi realizada uma análise de Regressão Logística Múltipla (RLM) para investigar a associação entre variantes genéticas e a RI, representada pela variável binária HOMA-IR, em que o valor 1 indicava presença de resistência/risco e 0 indicava normalidade. Adotou-se o modelo genético dominante (AG + GG vs. AA), incluindo apenas os SNPs que haviam apresentado valor de $p < 0,20$ nas análises univariadas (Tabela 11). Embora nenhum dos polimorfismos tenha alcançado significância estatística após o ajuste ($p < 0,05$), alguns demonstraram tendência de associação com o desfecho.

Tabela 10. Distribuição da frequência alélica, genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg de acordo com a classificação HOMA-IR em uma população pediátrica em Goiás.

Gene/ Polimorfismo	Classificação homa IR	Frequência alélica		Qui-quadrado		Frequência genotípica			Qui-quadrado		Hardy-Weinberg Equilibrium	
		S	R	χ^2	p	SS	SR	RR	χ^2	p	χ^2	p
LEPR												
rs11208659	Normalidade	220 (86,6)	34 (13,4)	0.548	0.459	93 (73,2)	34 (26,8)	0 (0,0)	2.601	0.272	2.206	0.138
	Risco/Resistência	170 (84,2)	32 (15,8)			71 (70,3)	28 (27,7)	2 (2,0)				
ADRB2												
rs1042713	Normalidade	150 (59,1)	104 (40,9)	1.978	0.16	48 (37,8)	54 (42,5)	25 (19,7)	2.569	0.277	1.240	0.266
	Risco/Resistência	106 (52,5)	96 (47,5)			28 (27,7)	50 (49,5)	23 (22,8)				
rs1042714	Normalidade	73 (28,7)	181 (71,3)	0.05	0.822	11 (8,7)	51 (40,2)	65 (51,2)	0.274	0.872	0.016	0.899
	Risco/Resistência	60 (29,7)	142 (70,3)			8 (7,9)	44 (43,6)	49 (48,5)				
ENPP1												
rs7754561	Normalidade	119 (46,9)	135 (53,1)	1.969	0.161	27 (21,3)	65 (51,2)	35 (27,6)	3.690	0.158	2.124	0.145
	Risco/Resistência	108 (53,5)	94 (46,5)			24 (23,8)	60 (59,4)	17 (16,8)				
rs997509	Normalidade	227 (89,4)	27 (10,6)	1.381	0.24	100 (78,7)	27 (21,3)	0 (0,0)	3.253	0.197	0.635	0.426
	Risco/Resistência	187 (92,6)	15 (7,4)			86 (85,1)	14 (13,9)	1 (1,0)				
SIRT1												
rs33957861	Normalidade	225 (88,6)	29 (11,4)	2.652	0.103	99 (78,0)	28 (22,0)	0 (0,0)	2.509	0.113	2.347	0.126
	Risco/Resistência	188 (93,1)	14 (6,9)			87 (86,1)	14 (13,9)	0 (0,0)				
rs1467568	Normalidade	112 (44,1)	142 (55,9)	0.096	0.757	29 (22,8)	54 (42,5)	44 (34,6)	1.832	0.400	0.814	0.367
	Risco/Resistência	92 (45,5)	110 (54,5)			20 (19,8)	52 (51,5)	29 (28,7)				
BDNF												
rs6265	Normalidade	209 (82,3)	45 (17,7)	0.001	0.977	85 (66,9)	39 (30,7)	3 (2,4)	0.058	0.972	0.989	0.320
	Risco/Resistência	166 (82,2)	36 (17,8)			67 (66,3)	32 (31,7)	2 (2,0)				
rs4923461	Normalidade	201 (79,1)	53 (20,9)	0.133	0.716	76 (59,8)	49 (38,6)	2 (1,6)	0.519	0.771	4.713	0.030
	Risco/Resistência	157 (77,7)	45 (22,3)			59 (58,4)	39 (38,6)	3 (3,0)				
rs10767664	Normalidade	56 (22,0)	198 (78,0)	0.462	0.497	3 (2,4)	49 (38,6)	75 (59,1)	1.217	0.544	2.334	0.127
	Risco/Resistência	50 (24,8)	152 (75,2)			5 (5,0)	40 (39,6)	56 (55,4)				
rs2030323	Normalidade	51 (20,1)	203 (79,9)	0.678	0.41	3 (2,4)	45 (35,4)	79 (62,2)	1.230	0.541	0.987	0.321
	Risco/Resistência	47 (23,3)	155 (76,7)			5 (5,0)	37 (36,6)	59 (58,4)				

rs988712	Normalidade	194 (76,4)	60 (23,6)	0.161	0.688	72 (56,7)	50 (39,4)	5 (3,9)	1.394	0.498	5.143	0.023
	Risco/Resistência	151 (74,8)	51 (25,2)			53 (52,5)	46 (45,5)	2 (2,0)				
FTO												
rs9930506	Normalidade	160 (63,0)	94 (37,0)	1.214	0.271	55 (43,3)	50 (39,4)	22 (17,3)	2.280	0.320	2.302	0.129
	Risco/Resistência	117 (57,9)	85 (42,1)			34 (33,7)	48 (47,5)	19 (18,8)				
rs1121980	Normalidade	133 (52,4)	121 (47,6)	0.055	0.815	32 (25,2)	69 (54,3)	26 (20,5)	1.066	0.587	0.201	0.654
	Risco/Resistência	108 (53,5)	94 (46,5)			30 (29,7)	48 (47,5)	23 (22,8)				
rs1421085	Normalidade	166 (65,4)	88 (34,6)	0.588	0.443	53 (41,7)	60 (47,2)	14 (11,0)	0.790	0.674	0.060	0.807
	Risco/Resistência	125 (61,9)	77 (38,1)			39 (38,6)	47 (46,5)	15 (14,9)				
rs17817449	Normalidade	153 (60,2)	101 (39,8)	1.29	0.256	46 (36,2)	61 (48,0)	20 (15,7)	1.313	0.519	0.013	0.909
	Risco/Resistência	111 (55,0)	91 (45,0)			30 (29,7)	51 (50,5)	20 (19,8)				
rs3751812	Normalidade	176 (69,3)	78 (30,7)	3.932	0.047	63 (49,6)	50 (39,4)	14 (11,0)	3.729	0.155	1.125	0.289
	Risco/Resistência	122 (60,4)	80 (39,6)			38 (37,6)	46 (45,5)	17 (16,8)				
rs9930501	Normalidade	163 (64,2)	91 (35,8)	1.32	0.251	56 (44,1)	51 (40,2)	20 (15,7)	1.673	0.433	1.817	0.178
	Risco/Resistência	119 (58,9)	83 (41,1)			36 (35,6)	47 (46,5)	18 (17,8)				
rs9940128	Normalidade	134 (52,8)	120 (47,2)	0.218	0.641	35 (27,6)	64 (50,4)	28 (22,0)	0.908	0.635	0.338	0.561
	Risco/Resistência	111 (55,0)	91 (45,0)			33 (32,7)	45 (44,6)	23 (22,8)				
rs9932754	Normalidade	162 (63,8)	92 (36,2)	0.548	0.459	55 (43,3)	52 (40,9)	20 (15,7)	0.650	0.722	4.544	0.033*
	Risco/Resistência	122 (60,4)	80 (39,6)			41 (40,6)	40 (39,6)	20 (19,8)				
MC4R												
rs2229616	Normalidade	250 (98,4)	4 (1,6)	0.296	0.586	123 (96,9)	4 (3,1)	0 (0,0)	0.300	0.584	0.041	0.840
	Risco/Resistência	200 (99,0)	2 (1,0)			99 (98,0)	2 (2,0)	0 (0,0)				
rs6567160	Normalidade	216 (85,0)	38 (15,0)	0.407	0.523	97 (76,4)	22 (17,3)	8 (6,3)	2.973	0.226	9.143	0.003
	Risco/Resistência	176 (87,1)	26 (12,9)			77 (76,2)	22 (21,8)	2 (2,0)				
rs17782313	Normalidade	205 (80,7)	49 (19,3)	0.917	0.338	81 (63,8)	43 (33,9)	3 (2,4)	1.076	0.584	0.989	0.320
	Risco/Resistência	170 (84,2)	32 (15,8)			71 (70,3)	28 (27,7)	2 (2,0)				
rs476828	Normalidade	198 (78,0)	56 (22,0)	0.038	0.845	77 (60,6)	43 (33,9)	7 (5,5)	0.085	0.958	0.160	0.689
	Risco/Resistência	159 (78,7)	43 (21,3)			63 (62,4)	33 (32,7)	5 (5,0)				
UCP3												
rs1800849	Normalidade	210 (82,7)	44 (17,3)	0.736	0.391	86 (67,7)	38 (29,9)	3 (2,4)	0.828	0.661	0.172	0.678
	Risco/Resistência	173 (85,6)	29 (14,4)			74 (73,3)	25 (24,8)	2 (2,0)				
rs15763	Normalidade	85 (33,5)	169 (66,5)	0.142	0.707	13 (10,2)	59 (46,5)	55 (43,3)	0.178	0.915	0.246	0.620
	Risco/Resistência	71 (35,1)	131 (64,9)			12 (11,9)	47 (46,5)	42 (41,6)				
rs3781907	Normalidade	187 (73,6)	67 (26,4)	0.785	0.376	67 (52,8)	53 (41,7)	7 (5,5)	2.449	0.294	0.000	1.000
	Risco/Resistência	156 (77,2)	46 (22,8)			62 (61,4)	32 (31,7)	7 (6,9)				

rs647126	Normalidade	108 (42,5)	146 (57,5)	0.541	0.462	22 (17,3)	64 (50,4)	41 (32,3)	2.842	0.241	0.707	0.401
	Risco/Resistência	79 (39,1)	123 (60,9)			19 (18,8)	40 (39,6)	42 (41,6)				
rs1685354	Normalidade	169 (66,5)	85 (33,5)	0.237	0.627	54 (42,5)	61 (48,0)	12 (9,4)	0.687	0.709	0.354	0.552
	Risco/Resistência	130 (64,4)	72 (35,6)			42 (41,6)	46 (45,5)	13 (12,9)				
rs11235972	Normalidade	207 (81,5)	47 (18,5)	1.394	0.238	85 (66,9)	39 (30,7)	3 (2,4)	1.073	0.585	0.239	0.625
	Risco/Resistência	173 (85,6)	29 (14,4)			74 (73,3)	25 (24,8)	2 (2,0)				

R, alelo de risco

Tabela 11. Associação multivariada da resistência a insulina (HOMA-IR) com os polimorfismos selecionados pelo modelo univariado em uma população pediátrica.

	<i>B</i>	Erro padrão	Wald	OR	IC95%	P
rs1042713	0,481	0,295	2,655	1,617	0.907 - 2.884	0,103
rs33957861	-0,572	0,367	2,435	0,564	0.275 - 1.158	0,119
rs9930506	1,131	1,317	0,738	3,098	0.235 - 4.918	0,390
rs3751812	0,922	0,716	1,661	2,515	0.619 - 4.228	0,197
rs9930501	-1,568	1,397	1,259	0,208	0.013 - 3.226	0,262
rs3781907	-0,429	0,280	2,338	0,651	0.376 - 1.128	0,126

O rs1042713 apresentou associação limítrofe, sugerindo aumento da chance de resistência à insulina nos portadores do genótipo alterado (OR = 1,62; IC95%: 0,91–2,88; p = 0,103). Já o rs33957861 indicou tendência oposta, com possível efeito protetor contra resistência insulínica (OR = 0,56; IC95%: 0,28–1,16; p = 0,119), ainda que sem significância estatística. De forma semelhante, o rs3781907 também mostrou indícios de menor chance de resistência à insulina entre os indivíduos com genótipo alterado (OR = 0,65; IC95%: 0,38–1,13; p = 0,126).

Outros SNPs incluídos no modelo (rs9930506, rs3751812, rs9930501) apresentaram estimativas com intervalos de confiança amplos, refletindo maior imprecisão estatística, provavelmente relacionada à variabilidade amostral e à baixa frequência de genótipos de risco nesta população. Assim como é mostrado na Figura 2, onde o *Forest plot* evidencia que o rs1042713, rs9930506 e rs3751812 sugeriram uma tendência de aumento da chance de resistência à insulina entre portadores do genótipo alterado, mas sem significância estatística. Em contraste, o rs33957861, rs9930501 e rs3781907 que mostraram possível efeito protetor, embora sem significância estatística.

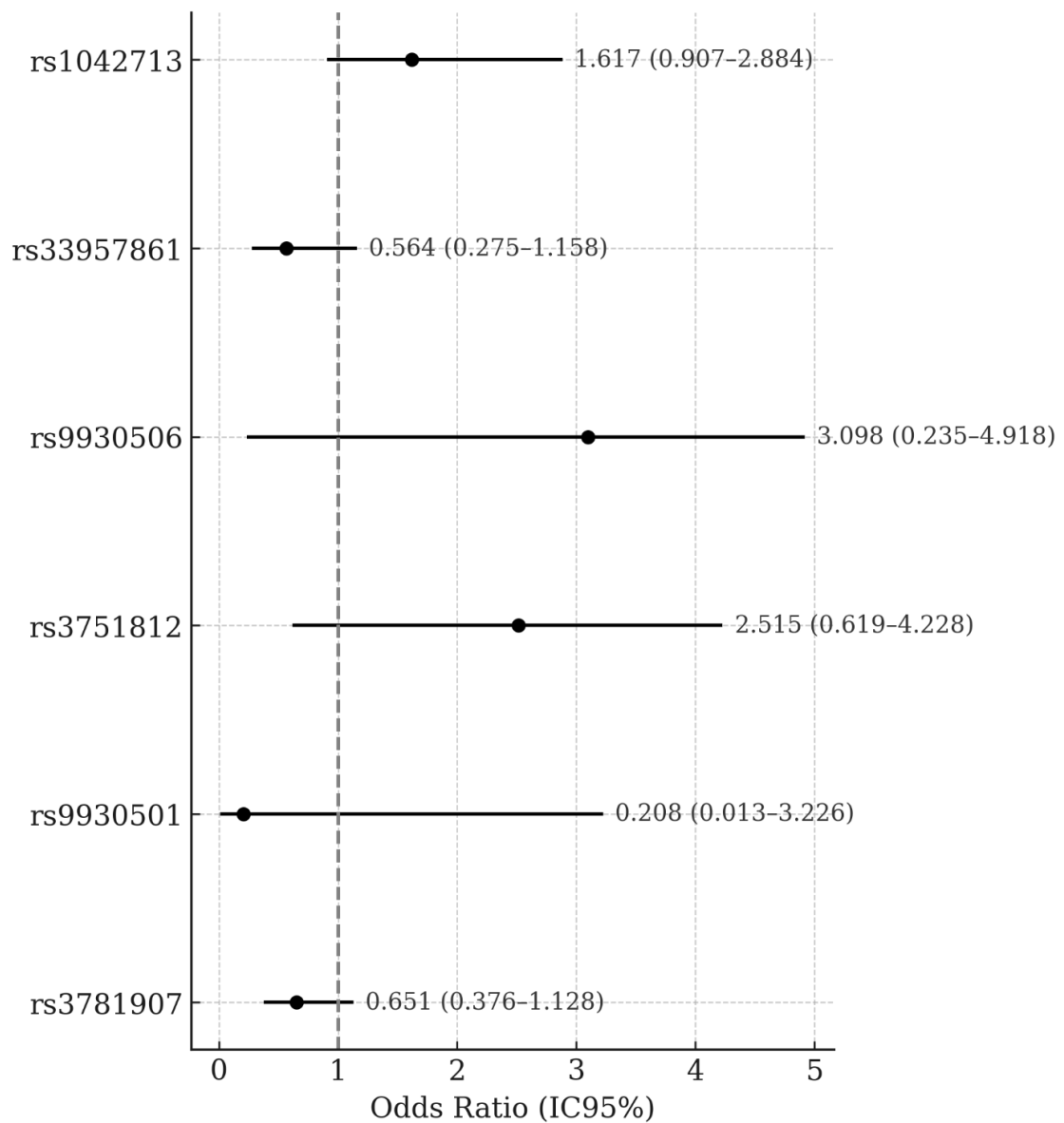


Figura 2. Forest plot apresentando as razões de chances (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para a associação entre polimorfismos genéticos e resistência à insulina (HOMA-IR), considerando o modelo dominante (AG + GG vs. AA). A linha tracejada vertical indica OR = 1, que representa ausência de associação.

4.3 Avaliação dos polimorfismos genéticos e a Dislipidemia

Na avaliação da população quanto à presença de dislipidemia, foi possível estabelecer dois grupos de análise. O primeiro incluiu indivíduos diagnosticados com dislipidemia, definidos pela presença de pelo menos um dos seguintes parâmetros fora da faixa de normalidade para a faixa etária: colesterol total (CT < 170 mg/dL), LDL-c (< 110 mg/dL), HDL-c (> 45 mg/dL) e triglicerídeos (TG < 75 mg/dL para 2 a 9 anos e < 90 mg/dL para 10 a 19 anos). O segundo grupo foi constituído por indivíduos com perfil lipídico dentro dos valores desejáveis. A idade média da população total analisada foi de $118,18 \pm 30,69$ meses.

No total, 200 indivíduos foram classificados com dislipidemia e 28 permaneceram no grupo sem dislipidemia. Entre os participantes com dislipidemia, 46,5% eram do sexo feminino e 53,5% do sexo masculino, enquanto no grupo sem dislipidemia observou-se maior proporção de meninas (67,9%) em relação aos meninos (32,1%). A comparação da média de idade entre os grupos não revelou diferenças estatisticamente significativas ($p = 0,784$), indicando que, nesta amostra, a presença de dislipidemia não esteve associada diretamente à faixa etária dos indivíduos avaliados.

A análise do perfil lipídico evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, uma vez que, por definição, todos os indivíduos classificados com dislipidemia apresentaram alterações em pelo menos um dos parâmetros lipídicos analisados (colesterol total, LDL-c, HDL-c ou triglicerídeos). Como consequência, as prevalências de alterações nesses marcadores foram significativamente mais elevadas no grupo com dislipidemia em comparação ao grupo sem dislipidemia ($p < 0,001$). Entretanto, este resultado deve ser interpretado com cautela, uma vez que os mesmos parâmetros utilizados para identificar as alterações lipídicas foram também os critérios de classificação dos grupos. Assim, a diferença encontrada reflete diretamente a estratégia adotada para categorização da amostra.

Na análise da resistência à insulina (RI) entre os grupos com e sem dislipidemia, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos valores de HOMA-IR ($p = 0,517$). De forma semelhante, a glicemia média apresentou-se equivalente entre os grupos ($p = 0,937$), e os níveis de insulina também não mostraram diferença estatisticamente relevante ($p = 0,340$).

Na análise genética dos polimorfismos avaliados no presente estudo, considerando os grupos de indivíduos classificados com e sem dislipidemia, verificou-se que todos os marcadores analisados permaneceram em equilíbrio de *Hardy-Weinberg*, garantindo a consistência da amostra para as comparações. Ao analisar a relação destes polimorfismos genéticos e o aumento na suscetibilidade da dislipidemia, não foi possível observar associação

significativa com nenhum polimorfismo analisado (Tabela 12).

De maneira geral, após a análise de todos os polimorfismos investigados neste estudo em relação à dislipidemia, observou-se que a maioria das variantes genéticas não apresentaram associação significativa com a condição na população avaliada. Alguns achados pontuais, como a associação genotípica observada no rs1042714 do *ADRB2* e no rs997509 do *ENPPI*, sugerem possíveis tendências de envolvimento dessas variantes na suscetibilidade à dislipidemia.

Tabela 12. Distribuição da frequência alélica, genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg de acordo com a classificação de dislipidemia.

Gene/ Polimorfismo	Dislipidemia	Frequência alélica		Qui-quadrado		Frequência genotípica			Qui-quadrado		Hardy-Weinberg Equilibrium	
		A	G	χ^2	<i>P</i>	AA	AG	GG	χ^2	<i>p</i>	χ^2	<i>p</i>
LEPR												
rs11208659	Não	50 (89,3)	6 (10,7)	0,729	0,393	22 (78,6)	6 (21,4)	0 (0,0)	0,866	0,649	2,206	0,138
	Sim	340 (85,0)	60 (15,0)									
ADRB2												
rs1042713	Não	25 (44,6)	31 (55,4)	3,427	0,064	7 (25,0)	11 (39,3)	10 (35,7)	4,205	0,122	1,240	0,266
	Sim	231 (57,8)	169 (42,3)									
rs1042714	Não	16 (28,6)	40 (71,4)	0,011	0,917	5 (17,9)	6 (21,4)	17 (60,7)	7,345	0,025	0,016	0,899
	Sim	117 (29,3)	283 (70,8)									
ENPP1												
rs7754561	Não	31 (55,4)	25 (44,6)	0,794	0,373	7 (25,0)	17 (60,7)	4 (14,3)	1,317	0,518	2,124	0,145
	Sim	196 (49,0)	204 (51,0)									
rs997509	Não	53 (94,6)	3 (5,4)	1,134	0,287	25 (89,3)	2 (7,1)	1 (3,6)	9,461	0,009	0,635	0,426
	Sim	361 (90,3)	39 (9,8)									
SIRT1												
rs33957861	Não	50 (89,3)	6 (10,7)	0,123	0,725	22 (78,6)	6 (21,4)	0 (0,0)	0,192	0,661	2,347	0,126
	Sim	363 (90,8)	37 (9,3)									
rs1467568	Não	28 (50,0)	28 (50,0)	0,715	0,398	8 (28,6)	12 (42,9)	8 (28,6)	0,954	0,621	0,814	0,367
	Sim	176 (44,0)	224 (56,0)									
BDNF												
rs6265	Não	45 (80,4)	11 (19,6)	0,154	0,694	18 (64,3)	9 (32,1)	1 (3,6)	0,314	0,855	0,989	0,320
	Sim	330 (82,5)	70 (17,5)									
rs4923461	Não	45 (80,4)	11 (19,6)	0,129	0,719	18 (64,3)	9 (32,1)	1 (3,6)	0,76	0,684	4,713	0,030
	Sim	313 (78,3)	87 (21,8)									
rs10767664	Não	15 (26,8)	41 (73,2)	0,448	0,503	2 (7,1)	11 (39,3)	15 (53,6)	1,286	0,526	2,334	0,127
	Sim	91 (22,8)	309 (77,3)									
rs2030323	Não	14 (25,0)	42 (75,0)	0,466	0,495	2 (7,1)	10 (35,7)	16 (57,1)	1,262	0,532	0,987	0,321
	Sim	84 (21,0)	316 (79,0)									
rs988712	Não	47 (83,9)	9 (16,1)	2,371	0,124	19 (67,9)	9 (32,1)	0 (0,0)	2,721	0,256	5,143	0,023
	Sim	298 (74,5)	102 (25,5)									

Cont. Tabela 12. Distribuição da frequência alélica, genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg de acordo com a classificação de dislipidemia.

FTO												
rs9930506	Não	34 (60,7)	22 (39,3)	0,000	0,996	13 (46,4)	8 (28,6)	7 (25,0)	2,863	0,239	2,302	0,129
	Sim	243 (60,8)	157 (39,3)			76 (38,0)	90 (45,0)	34 (17,0)				
rs1121980	Não	32 (57,1)	24 (42,9)	0,472	0,492	10 (35,7)	12 (42,9)	6 (21,4)	1,297	0,523	0,201	0,654
	Sim	209 (52,3)	191 (47,8)			52 (26,0)	105 (52,5)	43 (21,5)				
rs1421085	Não	36 (64,3)	20 (35,7)	0,006	0,938	13 (46,4)	10 (35,7)	5 (17,9)	1,81	0,404	0,060	0,807
	Sim	255 (63,8)	145 (36,3)			79 (39,5)	97 (48,5)	24 (12,0)				
rs17817449	Não	34 (60,7)	22 (39,3)	0,208	0,648	12 (42,9)	10 (35,7)	6 (21,4)	2,311	0,315	0,013	0,909
	Sim	230 (57,5)	170 (42,5)			64 (32,0)	102 (51,0)	34 (17,0)				
rs3751812	Não	37 (66,1)	19 (33,9)	0,015	0,904	14 (50,0)	9 (32,1)	5 (17,9)	1,413	0,493	1,125	0,289
	Sim	261 (65,3)	139 (34,8)			87 (43,5)	87 (43,5)	26 (13,0)				
rs9930501	Não	35 (62,5)	21 (37,5)	0,012	0,914	13 (46,4)	9 (32,1)	6 (21,4)	1,599	0,45	1,817	0,178
	Sim	247 (61,8)	153 (38,3)			79 (39,5)	89 (44,5)	32 (16,0)				
rs9940128	Não	33 (58,9)	23 (41,1)	0,694	0,405	11 (39,3)	11 (39,3)	6 (21,4)	1,455	0,483	0,338	0,561
	Sim	212 (53,0)	188 (47,0)			57 (28,5)	98 (49,0)	45 (22,5)				
rs9932754	Não	36 (64,3)	20 (35,7)	0,109	0,741	13 (46,4)	10 (35,7)	5 (17,9)	0,314	0,855	4,544	0,033
	Sim	248 (62,0)	152 (38,0)			83 (41,5)	82 (41,0)	35 (17,5)				
MC4R												
rs2229616	Não	55 (98,2)	1 (1,8)	0,109	0,742	27 (96,4)	1 (3,6)	0 (0,0)	0,11	0,74	0,041	0,840
	Sim	395 (98,8)	5 (1,3)			195 (97,5)	5 (2,5)	0 (0,0)				
rs6567160	Não	51 (91,1)	5 (8,9)	1,380	0,240	23 (82,1)	5 (17,9)	0 (0,0)	1,576	0,455	9,143	0,003
	Sim	341 (85,3)	59 (14,8)			151 (75,5)	39 (19,5)	10 (5,0)				
rs17782313	Não	43 (76,8)	13 (23,2)	1,299	0,254	15 (53,6)	13 (46,4)	0 (0,0)	3,917	0,141	0,989	0,320
	Sim	332 (83,0)	68 (17,0)			137 (68,5)	58 (29,0)	5 (2,5)				
rs476828	Não	41 (73,2)	15 (26,8)	0,967	0,325	14 (50,0)	13 (46,4)	1 (3,6)	2,492	0,288	0,160	0,689
	Sim	316 (79,0)	84 (21,0)			126 (63,0)	63 (31,5)	11 (5,5)				
UCP3												
rs1800849	Não	47 (83,9)	9 (16,1)	0,000	0,989	19 (67,9)	9 (32,1)	0 (0,0)	0,96	0,619	0,172	0,678
	Sim	336 (84,0)	64 (16,0)			141 (70,5)	54 (27,0)	5 (2,5)				
rs15763	Não	17 (30,4)	39 (69,6)	0,421	0,516	2 (7,1)	13 (46,4)	13 (46,4)	0,539	0,764	0,246	0,620
	Sim	139 (34,8)	261 (65,3)			23 (11,5)	93 (46,5)	84 (42,0)				
rs3781907	Não	43 (76,8)	13 (23,2)	0,084	0,772	17 (60,7)	9 (32,1)	2 (7,1)	0,375	0,829	0,000	1,000
	Sim	300 (75,0)	100 (25,0)			112 (56,0)	76 (38,0)	12 (6,0)				

Cont. Tabela 12. Distribuição da frequência alélica, genotípica e Equilíbrio de Hardy-Weinberg de acordo com a classificação de dislipidemia.

rs647126	Não	27 (48,2)	29 (51,8)	1,370	0,242	6 (21,4)	15 (53,6)	7 (25,0)	1,794	0,408	0,707	0,401
	Sim	160 (40,0)	240 (60,0)			35 (17,5)	89 (44,5)	76 (38,0)				
rs1685354	Não	39 (69,6)	17 (30,4)	0,469	0,493	13 (46,4)	13 (46,4)	2 (7,1)	0,569	0,753	0,354	0,552
	Sim	260 (65,0)	140 (35,0)			83 (41,5)	94 (47,0)	23 (11,5)				
rs11235972	Não	47 (83,9)	9 (16,1)	0,016	0,898	19 (67,9)	9 (32,1)	0 (0,0)	0,905	0,636	0,239	0,625
	Sim	333 (83,3)	67 (16,8)			140 (70,0)	55 (27,5)	5 (2,5)				

G, alelo de risco

Foi conduzida uma regressão logística múltipla (RLM) para avaliar a associação entre SNPs previamente selecionados ($p < 0,20$ nas análises univariadas) e a dislipidemia (1 = presença; 0 = ausência), considerando o modelo genético dominante (AG + GG vs. AA) (Tabela 13). Nenhum dos SNPs avaliados alcançou significância estatística no modelo ajustado ($p < 0,05$). No entanto, alguns polimorfismos apresentaram tendência de associação com o desfecho.

O rs1042714 demonstrou associação limítrofe com maior chance de dislipidemia (OR = 2,583; IC95%: 0,83–6,014; $p = 0,11$), sugerindo possível efeito de risco conferido pela presença de pelo menos um alelo variante. De forma semelhante, o rs988712 apresentou tendência de associação positiva (OR = 1,76; IC95%: 0,75–4,530; $p = 0,194$), ainda que sem alcançar significância estatística.

Em contrapartida, o polimorfismo rs17782313 mostrou uma associação inversa com o desfecho (OR = 0,46; IC95%: 0,05–3,93; $p = 0,478$), sugerindo um possível efeito protetor, embora com ampla margem de incerteza estatística. Já o rs476828 não demonstrou qualquer tendência associativa relevante ($p = 0,894$) (Tabela 13).

Tabela 13. Associação multivariada da dislipidemia com os polimorfismos selecionados pelo modelo univariado em uma população pediátrica de Goiás.

	<i>B</i>	Erro padrão	Wald	OR	IC95%	p
rs1042714	0.949	0.578	2.697	2.583	0.832 - 6.014	0.101
rs988712	0.567	0.437	1.687	1.764	0.749 - 4.53	0.194
rs17782313	-0.776	1.094	0.503	0.460	0.054 - 3.927	0.478
rs476828	0.145	1.088	0.018	1.157	0.137 - 4.748	0.894

Esses achados, ilustrados na Figura 3, reforçam que, apesar da ausência de associações estatisticamente significativas no modelo ajustado, alguns polimorfismos, como o rs1042714 e o rs988712, podem estar implicados no risco aumentado de dislipidemia, enquanto outros, como o rs17782313, podem desempenhar papel protetor.

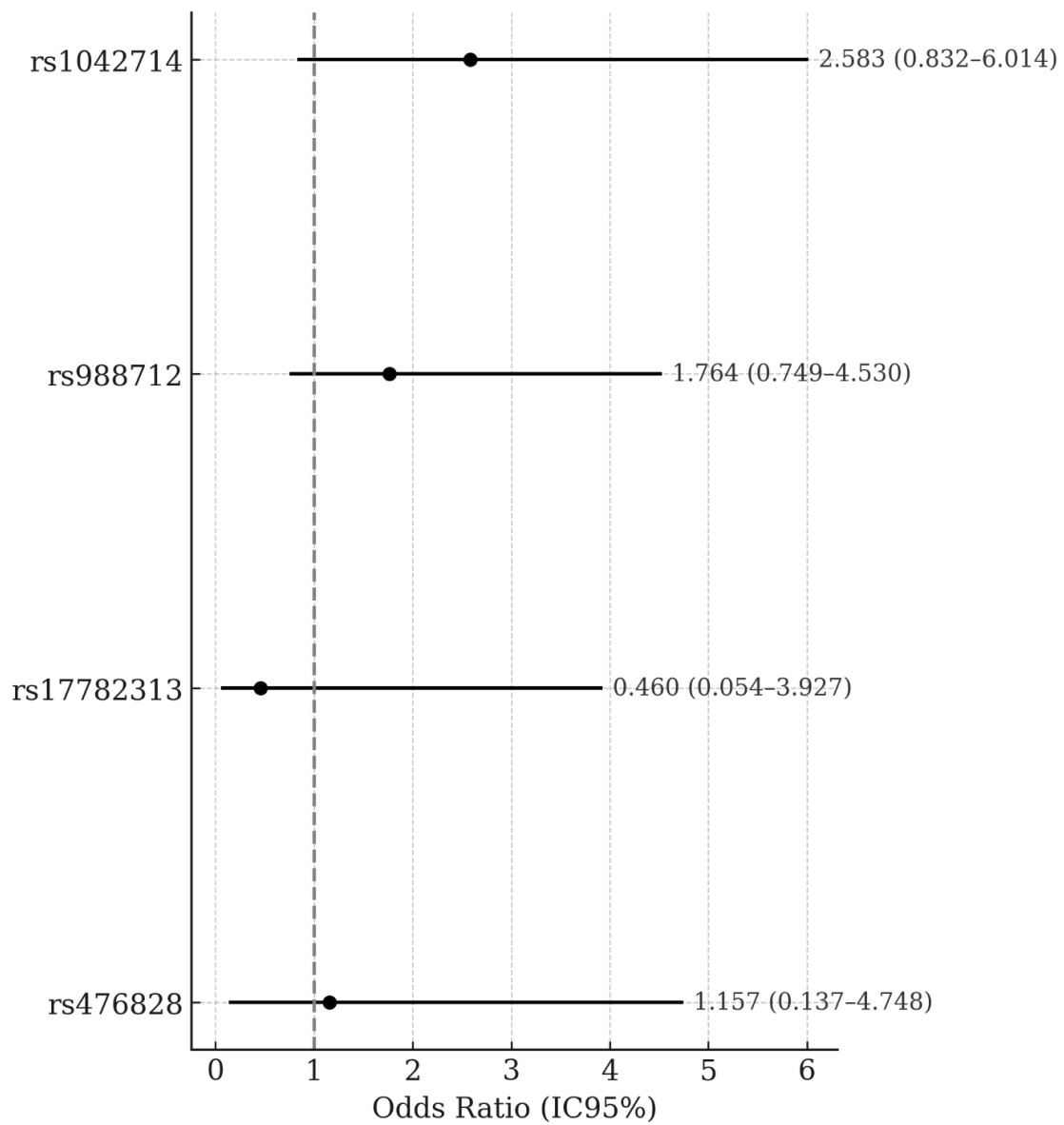


Figura 3. Forest plot apresentando as razões de chances (OR) e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) para a associação entre polimorfismos genéticos e dislipidemia, considerando o modelo dominante (AG + GG vs. AA). A linha tracejada vertical indica OR = 1, que representa ausência de associação.

5 DISCUSSÃO

A ausência de diferença significativa na variável idade entre os grupos sugere que a obesidade pediátrica, nesta coorte, não esteve diretamente condicionada ao fator etário, mas possivelmente a elementos ambientais, comportamentais e genéticos. Esse achado reforça que, embora o avanço da idade esteja frequentemente associado a mudanças na autonomia, nos padrões sociais e na maior exposição a ambientes obesogênicos, tais fatores não explicam, de forma isolada, a ocorrência de obesidade (Yuan et al., 2024).

No contexto brasileiro, dados recentes evidenciam uma tendência crescente da prevalência de obesidade em faixas etárias específicas, sobretudo em crianças entre 5 e 9 anos e em adolescentes, o que demonstra a importância de monitorar esse desfecho desde a infância (Nilson et al., 2025). Esse cenário é particularmente preocupante, pois a obesidade precoce associa-se a maior risco de hipertensão e outras alterações metabólicas em escolares, sugerindo que os efeitos deletérios do excesso de peso podem se manifestar ainda antes da adolescência (Mendes et al., 2024). Dessa forma, nossos resultados, ao mostrarem que a idade não foi um fator discriminante entre os grupos, reforçam a noção de que a obesidade pediátrica pode surgir em diferentes fases da infância e adolescência, sendo influenciada por múltiplos determinantes que extrapolam a cronologia do desenvolvimento.

A ausência de diferença significativa entre os sexos nos grupos analisados sugere que, na população estudada, a obesidade pediátrica não apresentou predomínio marcado em meninos ou meninas. Esse resultado difere de achados descritos em outros contextos, como em escolares da região de Bardo, na Tunísia, onde a obesidade foi duas vezes mais comum em meninos do que em meninas, evidenciando que fatores socioculturais e padrões alimentares específicos podem influenciar a distribuição da obesidade entre os sexos (Mahjoub et al., 2024).

Além disso, diferenças relacionadas ao sexo na composição corporal já foram amplamente documentadas. Estudos conduzidos na Eslovênia demonstraram que meninas apresentam, em média, melhor distribuição da gordura corporal, com menores valores de circunferência da cintura e gordura visceral, enquanto meninos tendem a apresentar maior massa magra (Hertiš Petek et al., 2024). Tais achados reforçam que, embora o presente estudo não tenha evidenciado discrepâncias na prevalência de obesidade entre os sexos, aspectos fisiológicos e de composição corporal devem ser considerados na interpretação, uma vez que podem influenciar a manifestação de riscos metabólicos associados.

A associação significativa entre o IMC dos pais e o Z-IMC das crianças está em consonância com estudos que demonstram o forte papel do ambiente familiar na determinação

do risco de obesidade infantil. Em escolares da Tunísia, por exemplo, a obesidade dos pais aumentou em 2,69 vezes a chance de sobrepeso nos filhos (Mahjoub et al., 2024). De forma semelhante, pesquisa conduzida na Turquia destacou que os comportamentos parentais, como hábitos alimentares, incentivo à atividade física e atitudes frente ao controle do peso, moldam diretamente os padrões de saúde dos filhos, podendo atenuar ou agravar a predisposição ao excesso de peso (Can Yilmaz; Mutlu; Söbü, 2025).

Assim, a relação observada em nosso estudo entre o IMC dos pais e o Z-IMC das crianças reflete não apenas predisposição genética, mas também padrões de comportamento compartilhados no ambiente familiar, que interagem com determinantes sociais e culturais, reforçando a obesidade infantil como uma condição multifatorial. Além dos fatores familiares diretos, é necessário considerar o impacto do contexto mais amplo, como o observado durante a pandemia de COVID-19, em que a restrição das atividades externas, associada ao aumento do sedentarismo e à deterioração da saúde mental, contribuiu para o crescimento da prevalência de obesidade infantil em diversos países (Ali; Al-Ani; Al-Ani, 2023).

Os resultados obtidos demonstram que as crianças obesas apresentaram alterações mais marcantes em parâmetros lipídicos individuais, com destaque para o aumento dos triglicerídeos e do LDL, além da redução dos níveis de HDL. Esses achados reforçam a evidência de que a obesidade pediátrica exerce efeito deletério precoce sobre o metabolismo lipídico, contribuindo para a instalação de um perfil aterogênico ainda em idade pediátrica. Fatores ambientais, em especial o consumo de alimentos ultraprocessados (AUPs), têm sido fortemente implicados nesse processo. O consumo elevado de AUPs associa-se não apenas ao aumento do IMC, mas também a elevação de TG e LDL e à redução do HDL, configurando um ciclo metabólico desfavorável que potencializa o risco cardiovascular desde a infância (Vallianou et al., 2025).

A relevância clínica desses achados é corroborada por estudos longitudinais que demonstram a persistência de alterações lipídicas da infância para a vida adulta. Zheng et al. (2025) evidenciaram que o sobrepeso e a obesidade pediátrica estão associados a elevações de TG em homens e a maiores níveis de colesterol total e LDL em mulheres jovens adultas. Esse efeito parece ser modulável por fatores sexuais e hormonais, visto que meninas apresentam maior correlação entre IMC e percentual de gordura corporal, além de maior risco de alterações lipídicas persistentes, enquanto meninos tendem a exibir alterações mais pronunciadas em TG (Morimoto et al., 2007; Mongraw-Chaffin et al., 2015; Zheng et al., 2025).

Além dos fatores ambientais e hormonais, evidências emergentes apontam para o papel das modificações epigenéticas ocorridas no período pré e perinatal. Alterações no metabolismo materno durante a gestação podem programar respostas metabólicas na prole, predispondo-a a

dislipidemia e maior risco cardiometabólico ao longo da vida (Zeljko; Vekic; Stefanovic, 2024). Assim, a associação encontrada em nosso estudo entre obesidade e alterações no perfil lipídico não deve ser interpretada apenas como reflexo do estado nutricional atual, mas como marcador de uma trajetória de risco que pode se consolidar na vida adulta.

Nossos dados demonstram que, independentemente do estado nutricional, há uma proporção considerável de crianças e adolescentes com alterações lipídicas no recorte analisado, indicando a necessidade de monitoramento metabólico da população pediátrica e de ações preventivas que visem garantir a diminuição do risco de doenças cardiovasculares nesta população.

Esses achados indicam que, embora a glicemia em jejum isoladamente não tenha se diferenciado entre os grupos, os níveis elevados de insulina e o aumento da resistência insulínica nos obesos revelam um estado de hiperinsulinemia compensatória. Esta condição representa um importante marcador metabólico, sugerindo desregulação precoce do metabolismo glicídico, o que expõe a criança ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica (SM) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) ao longo de sua vida (De Carvalho et al., 2005).

Csernus e colaboradores (2005) observaram que crianças obesas com hiperinsulinemia ou tolerância à glicose prejudicada apresentaram maior excreção urinária de albumina/creatinina, sugerindo que a RI precoce pode desencadear disfunção endotelial e dano renal progressivo. De forma semelhante, Colasante e colaboradores (2022) destacam a estreita relação entre resistência insulínica e microalbuminúria em crianças obesas, apontando a perda de albumina como marcador inicial de lesão vascular.

Além dos efeitos renais, a RI na infância tem sido implicada em um espectro mais amplo de complicações cardiometabólicas, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica, hipertensão arterial e risco aumentado para diabetes tipo 2. Evidências metabólicas recentes identificaram alterações significativas em aminoácidos de cadeia ramificada e no metabolismo de glutamato/glutamina em crianças com obesidade e RI, indicando que tais mudanças metabólicas podem contribuir para a manutenção da gliconeogênese hepática e para a disfunção da secreção de insulina (Yan et al., 2023).

Adicionalmente, dados observacionais confirmam a relação entre alterações glicêmicas, hiperinsulinemia e parâmetros cardiovasculares. Antoniotti e colaboradores (2023) demonstraram que níveis elevados de glicose e insulina em jejum estiveram diretamente associados à hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos, evidenciando que a RI não apenas compromete o metabolismo glicídico, mas também interage com o sistema cardiovascular, aumentando o risco de complicações precoces.

Nossos achados demonstram que o polimorfismo rs11208659 não apresentou impacto significativo na predisposição à obesidade pediátrica na amostra estudada, sugerindo que, ao menos neste contexto populacional, essa variação genética específica do *LEPR* não exerceu influência isolada sobre o risco de desenvolvimento da doença. De forma convergente, nas análises referentes à resistência à insulina, também não foi identificada associação significativa entre os polimorfismos avaliados desse gene e o desfecho metabólico investigado.

Apesar disso, estudos prévios sugerem que diferentes polimorfismos do *LEPR* podem exercer efeitos distintos a depender do sexo, da idade e de variáveis metabólicas concomitantes. Olza et al. (2017), por exemplo, identificaram associação entre o SNP rs11804091 e maiores valores de IMC e resistência à insulina em meninas espanholas obesas, destacando uma possível influência sexo-específica do gene. Em algumas análises, os autores também observaram relação do próprio rs11208659 com fenótipos metabólicos relacionados ao excesso de peso.

Essa divergência em relação aos achados do presente estudo pode ser explicada por fatores como diferenças étnicas entre as populações analisadas, variações no tamanho amostral e possíveis interações entre os polimorfismos e fatores ambientais, incluindo dieta e nível de atividade física. Tais aspectos reforçam a complexidade da arquitetura genética da obesidade pediátrica e da resistência à insulina, especialmente quando se analisam genes relacionados ao eixo leptina–receptor.

No que se refere à dislipidemia, a literatura também aponta para um possível papel modulador do *LEPR* em contextos específicos. Gregoor et al. (2010) relataram associação entre polimorfismos nos genes *LEP* e *LEPR* e dislipidemia em pacientes em uso de antipsicóticos atípicos, embora tenham ressaltado que esses efeitos foram observados sobretudo em subgrupos específicos, como homens e indivíduos com menor tempo de tratamento, evidenciando a relevância da interação gene-ambiente.

De maneira semelhante, Popruk et al. (2008) observaram que adolescentes portadores de variantes específicas no *LEPR* apresentaram alterações significativas nos níveis de colesterol total e LDL-c, além de concentrações mais elevadas de leptina sérica, em comparação aos indivíduos homocigotos para o alelo selvagem. Esses resultados indicam que polimorfismos nesse gene podem modificar tanto os níveis circulantes de leptina quanto a sensibilidade ao hormônio, influenciando, conseqüentemente, o perfil lipídico.

Assim, embora os polimorfismos do *LEPR* avaliados em nossa amostra não tenham demonstrado associação significativa com obesidade pediátrica, resistência à insulina ou dislipidemia, a literatura sugere que outras variantes no mesmo gene podem estar implicadas em fenótipos cardiometabólicos, sobretudo quando consideradas interações com sexo, ambiente

e variáveis clínicas associadas.

Nosso estudo não encontrou associação significativa entre os polimorfismos do gene *ADRB2* e a obesidade pediátrica. Da mesma forma, também não foi observada associação entre os polimorfismos desse gene e a resistência à insulina, o que sugere, em nossa amostra, ausência de efeito independente dessas variantes sobre tais desfechos.

Ainda assim, evidências anteriores indicam que polimorfismos do *ADRB2* podem atuar de forma moduladora quando combinados a fatores relacionados ao estilo de vida. Em um estudo longitudinal conduzido no Brasil com crianças e adolescentes com sobrepeso, observou-se que o polimorfismo rs1042714 interagiu com a prática de atividade física, modulando de modo distinto a resposta metabólica. Portadores do genótipo Glu27Glu apresentaram reduções mais acentuadas nos níveis de triglicerídeos e no índice triglicérido-glicose após programa de exercício supervisionado, em comparação aos portadores do alelo Gln27 (De Souza et al., 2022).

Em consonância com esse raciocínio, revisões sistemáticas em populações latino-americanas apontam que variantes em genes como o *ADRB2* podem não se manifestar diretamente como fatores de risco isolados, mas influenciam a resposta a intervenções em saúde, como dieta e exercício físico, reforçando o papel das interações gene-ambiente na determinação de fenótipos cardiometabólicos (Wuni et al., 2023).

No tocante à resistência à insulina, o resultado obtido também está em consonância com investigações prévias. Em estudo realizado na população do Cazaquistão, o polimorfismo rs1042714 do *ADRB2*, juntamente com outras variantes associadas ao metabolismo, não demonstrou associação significativa com risco de hiperinsulinismo ou resistência insulínica. Também não foi observada interação relevante entre esse polimorfismo e outros marcadores avaliados, indicando que a suscetibilidade à resistência à insulina provavelmente decorre de interações complexas entre múltiplos fatores genéticos e ambientais, e não da influência isolada de variantes específicas (Zhang et al., 2020).

Desse modo, embora não tenha sido encontrada associação direta em nossa amostra, a literatura sugere que polimorfismos do *ADRB2* podem exercer papel modulador do risco metabólico apenas sob determinadas condições ambientais ou comportamentais. Tal constatação reforça a importância de considerar, nas análises, tanto a estratificação genética quanto os fatores de estilo de vida, a fim de compreender com maior precisão a heterogeneidade da obesidade pediátrica e de suas complicações metabólicas.

Em nosso estudo, os polimorfismos do gene *ENPP1* não apresentaram associação significativa com obesidade pediátrica nem com resistência à insulina, achado compatível com

parte da literatura. Zhao et al. (2011), em população chinesa Han, também não observaram impacto relevante dos polimorfismos rs7754561 e K121Q sobre o risco metabólico, enquanto Bhatti et al. (2010) igualmente não identificaram associação com diabetes tipo 2 ou características metabólicas relacionadas. Esses dados reforçam a inconsistência dos achados envolvendo o *ENPP1* em fenótipos complexos, como obesidade e resistência à insulina.

Por outro lado, alguns estudos sugerem que o papel desse gene pode tornar-se mais evidente em contextos específicos. Tanyolac et al. (2008) demonstraram, em coorte turca, que um haplótipo composto pelos alelos Q (rs1044498), delT (rs1799774) e G (rs7754561) foi mais frequente em homens obesos, sugerindo efeito sexo-específico. De modo semelhante, Arianti et al. (2021) observaram, em população javanesa, associação entre alelos alterados do *ENPP1* e maiores níveis de glicemia, insulina em jejum e HOMA-IR em indivíduos obesos, além de possível interação com outros genes, como *ADIPOQ*.

No campo dos desfechos cardiometabólicos, Dongiovanni et al. (2010) relataram associação entre polimorfismos do *ENPP1*, aumento do peso corporal, dislipidemia, risco de diabetes e maior gravidade de fibrose hepática em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica, destacando ainda redução da ativação da via AKT. Em conjunto, esses achados sugerem que o *ENPP1* pode não exercer efeito isolado consistente sobre obesidade pediátrica e resistência à insulina, mas sua contribuição para o risco cardiometabólico pode depender de haplótipos, interações gênicas e fatores ambientais.

Em nosso estudo, os polimorfismos do gene *SIRT1* não apresentaram associação significativa com obesidade pediátrica nem com dislipidemia. Ainda assim, a literatura aponta que a *SIRT1* desempenha papel relevante no metabolismo energético, na regulação da adiposidade e na homeostase de lipídios e glicose. Clark et al. (2012), por exemplo, observaram associação entre variantes desse gene, incluindo o rs33957861, e obesidade grave em adultos, além de relatarem correlação entre menor expressão de transcritos de SIRT1 e maiores valores de IMC. De forma semelhante, Kurylowicz (2016) destacou que indivíduos obesos apresentam redução da expressão de SIRT1 em tecido adiposo e células mononucleares periféricas, quadro que pode ser parcialmente revertido após perda ponderal.

Além disso, estudos recentes sugerem que a participação da *SIRT1* em desfechos cardiometabólicos pode depender de variantes específicas e do contexto populacional. Tao et al. (2022) identificaram associação do rs7895833 com maior risco de síndrome metabólica, além de maiores valores de HOMA-IR e LDL-colesterol em indivíduos chineses Han, enquanto outras variantes, como rs2273773, não mostraram efeito significativo. No mesmo sentido, Taghizadeh et al. (2023) demonstraram que indivíduos obesos, especialmente aqueles com

resistência à insulina, apresentam redução da expressão de *SIRT1* e alterações epigenéticas associadas a pior perfil antropométrico e metabólico.

Quanto à dislipidemia, também não observamos associação significativa com os polimorfismos rs33957861 e rs1467568. Entretanto, Casarotto et al. (2019) verificaram, em idosos brasileiros, associação entre o alelo G do rs7895833 e dislipidemia. Em conjunto, esses achados sugerem que, embora não tenha sido evidenciado efeito direto dos polimorfismos avaliados em nossa amostra, a *SIRT1* permanece como um gene biologicamente relevante, cuja contribuição para obesidade e alterações cardiometabólicas pode depender de interações gene-ambiente, efeitos cumulativos de múltiplas variantes e diferenças populacionais.

Nosso estudo não encontrou associação significativa entre os polimorfismos do gene *BDNF* e a obesidade pediátrica. Contudo, a literatura científica apresenta evidências de que a variante rs6265 pode influenciar o metabolismo energético em determinados contextos. Farooq et al. (2021) identificaram associação significativa entre esse polimorfismo e alterações em múltiplos metabólitos relacionados à biossíntese de ácidos graxos, possivelmente modulados por dietas ricas em lipídios.

Além disso, investigações sobre transtornos alimentares reforçam a complexidade do papel do *BDNF*. Embora Monteleone et al. não tenham encontrado associação significativa entre o rs6265 e o transtorno de compulsão alimentar periódica, outros trabalhos apontaram possível relação entre esse polimorfismo e maior predisposição a padrões alimentares desregulados, especialmente em indivíduos suscetíveis (Manfredi et al., 2021). Essas divergências evidenciam a influência de fatores comportamentais e ambientais na modulação dos efeitos genéticos.

O polimorfismo rs4923461, também analisado neste estudo, foi previamente associado à interação com ingestão de proteínas sobre o IMC em adultos, sugerindo que seus efeitos podem emergir em contextos específicos de consumo alimentar (Rukh et al., 2013). Dessa forma, a ausência de associação em nossa amostra pediátrica pode refletir tanto limitações relacionadas ao tamanho amostral quanto a não inclusão de variáveis dietéticas capazes de modular a expressão fenotípica dessas variantes.

Em síntese, embora não tenha sido observada associação significativa entre os polimorfismos do *BDNF* e a obesidade pediátrica na presente amostra, os dados disponíveis indicam que esse gene pode atuar como modulador metabólico em interação com dieta, comportamento alimentar e suscetibilidade individual.

O gene *FTO* tem sido amplamente implicado na susceptibilidade à obesidade e a alterações metabólicas em crianças e adolescentes. Estudos prévios demonstram que variantes

como rs9939609 e rs9930506 estão associadas ao aumento do z-IMC, da circunferência da cintura e de parâmetros lipídicos, conforme também observado em nossa amostra. Dastgheib et al. (2021) relataram associação dessas variantes com fenótipos antropométricos e metabólicos relacionados à obesidade, enquanto Doaei et al. (2019), em metanálise, identificaram associação significativa do rs9930506 com maior risco de obesidade, especialmente em populações europeias. De modo semelhante, Inandiklioğlu e Yaşar (2021) observaram que variantes como rs1421085 e rs9939609 também se associaram a alterações nos níveis de HDL e triglicérides em crianças turcas, reforçando o papel pleiotrópico do *FTO* na regulação metabólica.

Apesar disso, a literatura também demonstra heterogeneidade entre os achados. Zdrojowy-Welna et al. (2020), por exemplo, verificaram associação do rs9939609 com maior peso corporal e circunferência da cintura em análises basais, mas sem relação significativa com ganho ponderal ao longo do seguimento. Esses resultados sugerem que fatores como etnia, hábitos alimentares e nível de atividade física podem modular o efeito dessas variantes. No contexto da resistência à insulina, Riffó et al. (2012) observaram que o alelo A do rs9939609 esteve associado a maiores valores de HOMA-IR em meninas obesas pré-púberes, enquanto, em nosso estudo, a maioria dos polimorfismos avaliados não se associou a esse desfecho, à exceção do rs3751812, que pode representar um marcador relevante de risco metabólico.

No que se refere à dislipidemia, também não foram observadas associações significativas entre os polimorfismos analisados e esse desfecho em nossa população. Ainda assim, Zhang et al. (2023) demonstraram, em indivíduos chineses Han, que os polimorfismos rs9939609 e rs17817449 se associaram a maior risco de dislipidemia e diabetes mellitus tipo 2, especialmente em indivíduos obesos, enquanto Hotta et al. (2011) relataram associação de variantes do *FTO* com síndrome metabólica em população japonesa. Em conjunto, esses achados reforçam que o *FTO* constitui um importante gene de susceptibilidade cardiometabólica, embora a magnitude de seus efeitos dependa de variantes específicas, do contexto populacional e de interações gene-ambiente.

Em nosso estudo, os polimorfismos do gene *MC4R* não apresentaram associação significativa com obesidade pediátrica. As quatro variantes avaliadas (rs2229616, rs6567160, rs17782313 e rs476828) não mostraram diferenças significativas nas frequências alélicas ou genotípicas, embora o rs6567160 tenha apresentado desvio do equilíbrio de Hardy–Weinberg, o que limita a interpretação desse achado. Ainda assim, a literatura tem consistentemente apontado o *MC4R* como um gene relevante na susceptibilidade à obesidade. Trier et al. (2021), por exemplo, demonstraram que mutações patogênicas no *MC4R* estiveram associadas à menor

resposta a intervenções de estilo de vida em crianças e adolescentes obesos, enquanto Salum et al. (2020) relataram variantes raras potencialmente patogênicas relacionadas à obesidade grave em adultos brasileiros.

Além disso, estudos em populações pediátricas e metanálises reforçam a importância do polimorfismo rs17782313. Almeida et al. (2018) observaram associação dessa variante com maior peso, zIMC e adiposidade central em crianças pré-púberes, e Zhang et al. (2023) confirmaram, em meta-análise, que o alelo C do rs17782313 se associa a maior risco de obesidade e hiperglicemia. Outros autores também sugerem que esse efeito pode ser influenciado por fatores ambientais, como urbanização, e por interações gênicas, especialmente com variantes do FTO, o que evidencia a complexidade do papel do *MC4R* na regulação do risco metabólico (Wang et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Assim, embora nossos achados não tenham demonstrado associação significativa entre os polimorfismos analisados e a obesidade pediátrica, o conjunto das evidências sustenta que o *MC4R* permanece como um dos principais loci envolvidos na genética da obesidade, com efeitos que parecem variar conforme o contexto populacional, ambiental e multigênico.

Embora em nossa amostra não tenham sido observadas associações significativas entre os polimorfismos analisados do gene *UCP3* e a obesidade pediátrica, os resultados disponíveis na literatura reforçam a relevância desse gene no metabolismo energético e no balanço ponderal. Su et al. (2018) relataram associação do alelo A do polimorfismo rs1800849 com maior risco de pré-diabetes, reforçando a possível participação do *UCP3* na homeostase glicídica.

De modo semelhante, Van Abeelen et al. (2008) demonstraram que variantes como rs647126 e rs1685354 estiveram associadas a maior IMC e alterações na distribuição de gordura corporal em uma coorte holandesa, sugerindo que a redução na atividade de desacoplamento mitocondrial poderia favorecer o ganho de peso. Tais evidências indicam que, ainda que o efeito direto sobre a obesidade pediátrica não tenha sido demonstrado em nosso estudo, o *UCP3* permanece biologicamente plausível como gene modulador do metabolismo energético.

No contexto da resistência à insulina, Mottagui-Tabar et al. (2007) demonstraram que o polimorfismo rs1800006 do *UCP3* apresentou associação nominal com níveis séricos de insulina e HOMA-IR, embora não tenha se associado ao estado de obesidade. Esse resultado sugere que variantes específicas do gene podem modular a sensibilidade à insulina sem necessariamente impactar diretamente o fenótipo de excesso de peso.

Quanto à dislipidemia, foram analisadas seis variantes (rs1800849, rs15763, rs3781907, rs647126, rs1685354 e rs11235972), e nenhuma delas apresentou associação significativa com

esse desfecho em nossa amostra. Ainda assim, evidências anteriores apontam que o *UCP3* pode exercer papel modulador importante em fenótipos metabólicos, sobretudo quando se consideram haplótipos.

Nesse sentido, Salopuro et al. (2009) demonstraram que determinados haplótipos do cluster *UCP2-UCP3* estiveram significativamente associados a parâmetros de risco cardiometabólico. O haplótipo rs659366-G/rs653529-A/rs15763-G/rs1726745-A, por exemplo, foi relacionado a maior relação cintura-quadril, enquanto o haplótipo rs3781907-G/rs11235972-A/rs1800849-T esteve associado a concentrações mais elevadas de colesterol total e LDL. Esses achados sugerem que, embora variantes isoladas possam não apresentar efeito significativo, combinações de SNPs podem atuar como modificadores relevantes do perfil lipídico e da obesidade abdominal.

6 CONCLUSÕES

- Os polimorfismos avaliados nos genes *LEPR*, *ADRB2*, *ENPP1*, *SIRT1*, *BDNF*, *FTO*, *MC4R* e *UCP3* não apresentaram, de forma isolada, associação estatisticamente significativa com a obesidade pediátrica na população analisada. Entretanto, os polimorfismos rs1042713 (*ADRB2*), rs9930506 (*FTO*) e rs3751812 (*FTO*) demonstraram associação limítrofe com risco aumentado para resistência à insulina, sugerindo um possível papel modulador desse gene em fenótipos metabólicos específicos.
- O polimorfismo rs1467568 do gene *SIRT1* mostrou associação significativa com a obesidade pediátrica, indicando que indivíduos portadores do alelo de risco apresentam aproximadamente o dobro de chances de desenvolver a condição em comparação aos não portadores.
- A ausência de significância em nosso estudo pode estar relacionada a fatores como o tamanho da amostra e a interação de variantes genéticas com fatores ambientais, o que destaca a necessidade de análises futuras em populações ampliadas e com abordagem multifatorial. Tais resultados, embora exploratórios, reforçam a necessidade de investigações em amostras maiores e mais representativas, capazes de confirmar ou refutar essas tendências.
- A prevalência de dislipidemia foi elevada na amostra total, reforçando sua importância como condição metabólica frequente já na infância.
- O excesso de peso esteve relacionado a alterações qualitativas no perfil lipídico, especialmente com elevação de triglicerídeos e LDL e redução do HDL, achados consistentes com o fenótipo da dislipidemia aterogênica. No entanto, quando considerada de forma global, a dislipidemia não diferiu estatisticamente entre eutróficos e obesos, evidenciando que alterações lipídicas também estão presentes em crianças fora do grupo obeso, e destacando a necessidade de monitoramento universal do perfil lipídico em idade pediátrica.
- A análise revelou que crianças obesas apresentaram níveis significativamente mais elevados de insulina sérica e maior prevalência de resistência à insulina (66,9%) em comparação aos eutróficos (17,3%), mesmo na ausência de diferenças relevantes na glicemia em jejum. Esses achados sugerem um quadro de hiperinsulinemia compensatória, marcador precoce de disfunção metabólica, que pode preceder a progressão para Síndrome Metabólica e Diabetes Mellitus Tipo 2.

- Foi observada correlação significativa entre o IMC dos pais e o Z-IMC dos filhos, evidenciando o papel das influências familiares, tanto genéticas quanto ambientais, na determinação do risco de obesidade pediátrica. Esse dado reforça a importância de intervenções que contemplem não apenas a criança, mas também o núcleo familiar em estratégias de prevenção e tratamento.
- O estudo forneceu uma análise integrada e inédita em nível nacional sobre a relação entre polimorfismos genéticos, obesidade pediátrica, resistência à insulina e dislipidemia. Ainda que a maioria dos polimorfismos não tenha apresentado associações significativas, os resultados reforçam a hipótese de que a obesidade e suas complicações metabólicas são condições multifatoriais, influenciadas por fatores genéticos, ambientais e epigenéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACOSTA, Andres et al. Association of UCP-3 rs1626521 with obesity and stomach functions in humans. **Obesity**, v. 23, n. 4, p. 898-906, 2015.
- ALI, Aus Tariq; AL-ANI, Faisal; AL-ANI, Osamah. Childhood obesity: causes, consequences, and prevention. Dětská obezita: příčiny, důsledky a prevence. **Ceska Slov Farm**, v. 72, n. 1, p. 21-36, 2023.
- ALMEIDA, Sílvia M. et al. Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. **Endocrine**, v. 60, n. 3, p. 466-478, 2018.
- ANTONIOTTI, Valentina et al. Glucose alterations, insulin resistance, arterial hypertension, and renin are strictly associated in pediatric obesity. **Journal of the Endocrine Society**, v. 7, n. 8, p. bvad088, 2023.
- ARAZ, N.; NACAK, M. ; OGUZKAN NA BALCI, S. ; et al. 2012. Childhood obesity and the role of dopamine D2 receptor and cannabinoid receptor-1 gene polymorphisms. **Genetic testing and molecular biomarkers**, v. 16, n. 12, p. 1408-1412.
- ARIANTI, Rini et al. Influence of single nucleotide polymorphism of enpp1 and adipoq on insulin resistance and obesity: A case-control study in a javanese population. **Life**, v. 11, n. 6, p. 552, 2021.
- BHATTI, Jasvinder Singh et al. ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes in North Indians. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 345, n. 1, p. 249-257, 2010.
- CAN YILMAZ, Gülay; MUTLU, Hatice; SÖBÜ, Elif. Parental perceptions and self-efficacy in managing childhood obesity: a cross-sectional study from Türkiye. **BMC pediatrics**, v. 25, n. 1, p. 477, 2025.
- CASAROTTO, Andreia Athayde Firmiano et al. Polymorphism rs7895833 in the SIRT1 gene and its association with dyslipidaemia in the elderly. **Revista Española de Geriatria y Gerontología**, v. 54, n. 4, p. 214-219, 2019.
- CLARK, Stephen J. et al. Association of sirtuin 1 (SIRT1) gene SNPs and transcript expression levels with severe obesity. **Obesity**, v. 20, n. 1, p. 178-185, 2012.
- COLASANTE, Alberto Maria et al. Tangled relationship between insulin resistance and microalbuminuria in children with obesity. **World Journal of Clinical Pediatrics**, v. 11, n. 6, p. 455, 2022.
- COSTA, LR et al. Obesidade infantil e quarentena: crianças obesas possuem maior risco para a COVID-19. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, v. 10, n. 2, p. 143-147, 2020.
- CSERNUS, Katalin et al. Effect of childhood obesity and obesity-related cardiovascular risk factors on glomerular and tubular protein excretion. **European journal of pediatrics**, v. 164, n. 1, p. 44-49, 2005.
- DANAIE, Mahsa et al. The interaction of breastfeeding and genetic factors on childhood obesity. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X**, v. 23, p. 100334, 2024.
- DANIELS SR et al. Sobrepeso em crianças e adolescentes: fisiopatologia, consequências, prevenção e tratamento. **Circulação**. 2012.
- DASTGHEIB, Seyed Alireza et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R

- rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 5, p. 102234, 2021.
- DE ALMEIDA, Carlos AN et al. Determinação dos valores de glicemia, insulinemia e índice (HOMA) em escolares e adolescentes eutróficos. **Jornal de Pediatria**, v. 84, p. 136-140, 2008.
- DE SOUZA, Silvia de Souza et al. ADRB2 gene influences responsiveness to physical exercise programs: a longitudinal study applied to overweight or obese Brazilian children and adolescents. **Gene**, v. 820, p. 146296, 2022.
- DE VRIES, Jeroen K. et al. Non-LDL dyslipidemia is prevalent in the young and determined by lifestyle factors and age: The LifeLines cohort. **Atherosclerosis**, v. 274, p. 191-198, 2018.
- DOAEI, S. et al. The effect of rs9930506 FTO gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. **Biomolecular concepts**, v. 10, n. 1, p. 237-242, 2019.
- DONGIOVANNI, P. et al. **Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease**. *Gut*, v. 59, n. 2, p. 267-273, 2010.
- DROZDZ, Dorota et al. **Obesity and cardiometabolic risk factors: From childhood to adulthood**. *Nutrients*, v. 13, n. 11, p. 4176, 2021.
- FALL T, INGELSSON E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. **Mol Cell Endocrinol**. 2014.
- FAROOQ, Sabiha et al. Association of metabolites with obesity based on two gene variants, MC4R rs17782313 and BDNF rs6265. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1867, n. 7, p. 166144, 2021.
- HAWORTH, Claire MA et al. No evidence for association between BMI and 10 candidate genes at ages 4, 7 and 10 in a large UK sample of twins. **BMC Medical Genetics**, v. 9, n. 1, p. 12, 2008.
- HERTIŠ PETEK, Tjaša et al. Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Childhood Obesity: Sex Differences in Adiposity Indices and Cardiovascular Risk. **Biomedicines**, v. 13, n. 1, p. 58, 2024.
- HERTIŠ PETEK, Tjaša; MARČUN VARDA, Nataša. Childhood cardiovascular health, obesity, and some related disorders: insights into chronic inflammation and oxidative stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 17, p. 9706, 2024.
- HERTIŠ PETEK, Tjaša; MARČUN VARDA, Nataša. Childhood cardiovascular health, obesity, and some related disorders: insights into chronic inflammation and oxidative stress. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 17, p. 9706, 2024.
- HOTTA, Kikuko et al. Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. **Journal of human genetics**, v. 56, n. 9, p. 647-651, 2011.
- INANDIKLIOĞLU, Nihal; YAŞAR, Adem. Association between rs1421085 and rs9939609 polymorphisms of fat mass and obesity-associated gene with high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride in obese Turkish children and adolescents. **Journal of pediatric genetics**, v. 10, n. 01, p. 009-015, 2021.
- KANG, Seamon; SONG, Mungu; KANG, Hyunsik. Insulin resistance and vigorous physical activity mediates the relationship between waist circumference and metabolic syndrome in Korean children. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 19, n. 1, p. 43-47, 2025.

- KELLER, Maria et al. Epigenetics of childhood obesity. **Hormone Research in Paediatrics**, 2025.
- KOSKINEN, Juhani S. et al. Childhood dyslipidemia and carotid atherosclerotic plaque in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, n. 7, p. e027586, 2023.
- KUMAR, S.; KELLY, A. S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. In: Mayo Clinic Proceedings. **Elsevier**, p. 251-265, 2017.
- KURYLOWICZ, Alina. In search of new therapeutic targets in obesity treatment: sirtuins. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 4, p. 572, 2016.
- LEE, Hye Jin et al. Body Mass Index changes and insulin resistance at Age 4: a prospective cohort study. **Frontiers in Endocrinology**, v. 13, p. 872591, 2022.
- LITTLETON, SH.; BERKOWITZ, RI.; GRANT, SFA. Genetic determinants of childhood obesity. **Molecular diagnosis & therapy**, v. 24, n. 6, p. 653-663, 2020.
- LIU, Chenbing et al. Obesity, insulin resistance and their interaction on liver enzymes. **Plos one**, v. 16, n. 4, p. e0249299, 2021.
- LOOS, Ruth JF; YEO, Giles SH. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120-133, 2022.
- LURBE, Empar; INGELFINGER, Julie. Developmental and early life origins of cardiometabolic risk factors: novel findings and implications. **Hypertension**, v. 77, n. 2, p. 308-318, 2021.
- MAHJOUR, Faten et al. Overweight and Obesity in School Children: Prevalence and Associated factors. *La Tunisie medicale*, v. 102, n. 11, p. 903-909, 2024.
- MANFREDI, Lucia et al. A systematic review of genetic polymorphisms associated with binge eating disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 848, 2021.
- MENDES, Edmar et al. Relationship Among Body Mass Index, Physical Activity, Sedentary Behavior, and Blood Pressure in Portuguese Children and Adolescents: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 22, n. 1, p. 20, 2024.
- MONGRAW-CHAFFIN, Morgana L. et al. Association between sex hormones and adiposity: qualitative differences in women and men in the multi-ethnic study of atherosclerosis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 4, p. E596-E600, 2015.
- MONTELEONE, Palmiero et al. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. **Neuroscience letters**, v. 406, n. 1-2, p. 133-137, 2006.
- MORIMOTO, Aya et al. Gender differences in the relationship between percent body fat (% BF) and body mass index (BMI) in Japanese children. **Diabetes research and clinical practice**, v. 78, n. 1, p. 123-125, 2007.
- MOSCA, Sara et al. Dyslipidemia diagnosis and treatment: risk stratification in children and adolescents. **Journal of nutrition and metabolism**, v. 2022, n. 1, p. 4782344, 2022.
- MOTTAGUI-TABAR, Salim et al. Association of ADRB1 and UCP3 gene polymorphisms with insulin sensitivity but not obesity. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 69, n. 1, p. 31-36, 2007.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes et al. Trends in the prevalence of obesity and estimation of the direct health costs attributable to child and adolescent obesity in Brazil from 2013 to 2022. **PloS one**, v. 20, n. 1, p. e0308751, 2025.

OLZA, Josune et al. Leptin receptor gene variant rs11804091 is associated with BMI and insulin resistance in Spanish female obese children: a case-control study. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 8, p. 1690, 2017.

ONIS, Mercedes de et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World health Organization**, v. 85, n. 9, p. 660-667, 2007.

PAGE, K. A. et al. Children exposed to maternal obesity or gestational diabetes mellitus during early fetal development have hypothalamic alterations that predict future weight gain. **Diabetes care**, v. 42, n. 8, p. 1473-1480, 2019.

PAHO. **Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade**. 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acessado em: 26 de Junho de 2023.

PAPPACHAN, Joseph M.; FERNANDEZ, Cornelius James; ASHRAF, Ambika P. **Rising tide: the global surge of type 2 diabetes in children and adolescents demands action now**. *World Journal of Diabetes*, v. 15, n. 5, p. 797, 2024.

PIGEYRE, Marie et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. **Clinical science**, v. 130, n. 12, p. 943-986, 2016.

PROTSENKO, Maria et al. Insulin resistance and lipid levels in the middle-aged offspring of parents with severe mental illness. **Schizophrenia Research**, v. 252, p. 271-278, 2023.

RASHAD, Maya; WILLIAMS, Lauren; WILSON, Don P. Nutrition Interventions for Youth with Dyslipidemia: Who, What, When, and Where?. **Current Atherosclerosis Reports**, v. 26, n. 11, p. 609-615, 2024.

RIFFO, Benilde et al. FTO gene is related to obesity in Chilean A merindian children and impairs HOMA-IR in prepubertal girls. **Pediatric diabetes**, v. 13, n. 5, p. 384-391, 2012.

RUKH, Gull et al. Genetic susceptibility to obesity and diet intakes: association and interaction analyses in the Malmö Diet and Cancer Study. **Genes & nutrition**, v. 8, n. 6, p. 535-547, 2013.

SAEED, Sadia et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. **Obesity**, v. 23, n. 8, p. 1687-1695, 2015.

SALOPURO, Titta et al. Variation in the UCP2 and UCP3 genes associates with abdominal obesity and serum lipids: the Finnish Diabetes Prevention Study. **BMC medical genetics**, v. 10, n. 1, p. 94, 2009.

SALUM, Kaio Cezar Rodrigues et al. Identification of a rare and potential pathogenic MC4R variant in a Brazilian patient with adulthood-onset severe obesity. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 608840, 2020.

SANGHERA DK et al. Obesity genetics and cardiometabolic health: Potential for risk prediction. **Diabetes Obes Metab**. 2019.

RODAKCI, Melanie et al. **Diagnóstico de diabetes mellitus**. **Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024. DOI: <https://doi.org/10.29327/5412848.2024-1>

. Última revisão em: 09 jul. 2024

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. **Diretrizes**. Disponível em:

<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf> acessado em: 03 de Maio de 2021.

SINGH RK, KUMAR P, MAHALINGAM K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **C R Biol.** 2017.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento de Nutrologia. **Obesidade na infância e adolescência: manual de orientação.** São Paulo (SP): Sociedade Brasileira de Pediatria – Departamento de Nutrologia; 2019

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Dislipidemia na criança e no adolescente: guia prático de atualização.* Departamento Científico de Nutrologia. São Paulo: SBP, 2019. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22336c-GPA_-_Dislipidemia_Crianca_e_Adoles.pdf. Acesso em: 24 ago. 2025.

SU, Meifang et al. UCP2 and UCP3 variants and gene-environment interaction associated with prediabetes and T2DM in a rural population: a case control study in China. **BMC medical genetics**, v. 19, n. 1, p. 43, 2018.

SZCZUDLIK, Ewa et al. The age of the obesity onset is a very important factor for the development of metabolic complications and cardiovascular risk in children and adolescents with severe obesity. **European journal of pediatrics**, v. 183, n. 9, p. 3833-3841, 2024.

TANYOLAÇ, Sinan et al. Gender Differences in the Relationship of ENPP1/PC-1 Variants to Obesity in a Turkish Population. **Obesity**, v. 16, n. 11, p. 2468-2471, 2008.

TAO, T. T. et al. Association of genetic variants in the Sirt1 and Nrf2 genes with the risk of metabolic syndrome in a Chinese Han population. **BMC Endocrine Disorders**, v. 22, n. 1, p. 84, 2022.

TIRTHANI E, SAID MS, REHMAN A. Genetics and Obesity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>

TRIER, Cæcilie et al. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 1, p. 66-76, 2021.

VALEEVA, Farida V. et al. Association of gene polymorphisms with body weight changes in prediabetic patients. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 6, p. 4217-4224, 2022.

VALLIANOU, Natalia G. et al. Ultra-processed foods and childhood obesity: Current evidence and perspectives. **Current Nutrition Reports**, v. 14, n. 1, p. 5, 2025.

VAN ABEELLEN, Annet FM et al. Variations in the uncoupling protein-3 gene are associated with specific obesity phenotypes. **European journal of endocrinology**, v. 158, n. 5, p. 669-676, 2008.

WHO Expert Committee on Physical Status : the **Use and Interpretation of Anthropometry** (1993 : Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (1995). Physical status : the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/37003>

WUNI, Ramatu et al. Interactions between genetic and lifestyle factors on cardiometabolic disease-related outcomes in Latin American and Caribbean populations: a systematic review. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1067033, 2023.

YAN, Wu et al. The link between obesity and insulin resistance among children: Effects of key metabolites. **Journal of Diabetes**, v. 15, n. 12, p. 1020-1028, 2023.

YUAN, Changzheng et al. Determinants of childhood obesity in China. **The Lancet Public Health**, v. 9, n. 12, p. e1105-e1114, 2024.

ZABENA, Carina et al. The FTO obesity gene. Genotyping and gene expression analysis in morbidly obese patients. **Obesity surgery**, v. 19, n. 1, p. 87-95, 2009.

ZDROJOWY-WELNA, Aleksandra et al. The FTO gene is not associated with weight gain during six years of observation in the population of the PURE study in Poland. **Endokrynologia Polska**, v. 71, n. 5, p. 376-381, 2020.

ZELJKOVIC, Aleksandra; VEKIC, Jelena; STEFANOVIC, Aleksandra. Obesity and dyslipidemia in early life: Impact on cardiometabolic risk. **Metabolism**, v. 156, p. 155919, 2024.

ZEVIN, Erika L. et al. Low HDL-C is a non-fasting marker of insulin resistance in children. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 7, p. 890-894, 2022.

ZHANG, Youjin et al. Minor alleles of FTO rs9939609 and rs17817449 polymorphisms confer a higher risk of type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia, but not coronary artery disease in a Chinese Han population. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1249070, 2023.

ZHANG, Youjin et al. The rs17782313 polymorphism near MC4R gene confers a high risk of obesity and hyperglycemia, while PGC1 α rs8192678 polymorphism is weakly correlated with glucometabolic disorder: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1210455, 2023.

ZHANG, Zhipeng et al. Early age at menarche is associated with insulin resistance: a systemic review and meta-analysis. **Postgraduate Medicine**, v. 131, n. 2, p. 144-150, 2019.

ZHAO, Teng et al. The ENPP1 K121Q polymorphism is not associated with type 2 diabetes or obesity in the Chinese Han population. **Journal of human genetics**, v. 56, n. 1, p. 12-16, 2011.

ZHENG, Keyang et al. Sex difference in the relationship between childhood obesity and abnormal lipid profiles in young adults. **BMC Endocrine Disorders**, v. 25, n. 1, p. 44, 2025.

ANEXOS

Anexo 1 – Registro Prospero



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Systematic Review and Meta-Analysis of FTO gene variant and the risk of overweight and obesity among children and adolescents

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Jakeline Soares Fortes, Lysa Bernardes Minasi, Aparecido Divino da Cruz. Systematic Review and Meta-Analysis of FTO gene variant and the risk of overweight and obesity among children and adolescents. PROSPERO 2023 CRD42023390521 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42023390521

Review question

Are genetic polymorphisms of the FTO gene associated with increased risk of non-syndromic pediatric overweight and obesity?

Searches

We searched at PubMed Central(PMC) and Embase. using MeSH and search terms: fat mass, obesity associated gene, FTO, polymorphism, variant, variation, analyzed in children and adolescents.

Types of study to be included

Papers designed as case-control, cross-sectional or cohort studies.

Condition or domain being studied

Childhood obesity

Obesity or overweight, when present in childhood, leads to a set of physiological problems in the child's body until adulthood, such as: progression of hypertension, imbalance in energy homeostasis, changes in glucose metabolism, changes in energy metabolism and even the emergence of renal, breast, colorectal, prostatic and ovarian cancers (WANNMACHER, 2016). Being associated with complications in the endocrine, pulmonary, gastrointestinal, muscular, and cardiovascular system (MA et al. 2020).

With the development of obesity, health problems may arise during adult life, such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular and respiratory diseases, hypertension, increased risk of bone fractures, sleep apnea, male infertility, reflux, psychological impacts and premature death (MA et al., 2020; WHO, 2020). Several impacts are noted in the lives of obese children, among them, psychiatric disorders tend to persist into adulthood (DANIELS, 2009; WANNMACHER, 2016). The study selection method is based on analysis of obesity using the Z-BMI established by the World Health Organization (1997)

Participants/population

Children and adolescents aged between 5 and 19 years.

Intervention(s), exposure(s)

Genetic polymorphisms of FTO gene associated with childhood and adolescent obesity.

Comparator(s)/control

Studies that have investigated childhood obesity but have not analyzed the influence of the FTO gene on the disease.

Context

FTO has been evidenced as one of the main gene associated with the development of obesity in mice. In humans, the influence of the gene on disease susceptibility is not well described, but it is known that it is related to satiety and energy expenditure, which can be influenced/alterd by the polymorphisms that have been identified for this gene.

Main outcome(s)

Case-control studies, cross-sectional or cohort studies that present OR and RR data with a confidence interval of 95%

Additional outcome(s)

It will not be used.

Data extraction (selection and coding)

Three researchers will be involved in the blind selection processes and data extraction from the articles. In the process of screening eligible studies, the search terms will be crossed in the indicated databases, using the filter of studies published between June 21, 2013 and January 5, 2023. Due to an update of a previous study published by Liu and collaborators in 2013, where data from previous years was analyzed. Articles without language restrictions will be selected, which are aimed at analyzing a population of children and adolescents.

Studies that have observed populations with overweight and/or obesity will be analyzed and in cases of case-control studies will be used to compare healthy populations. Searches will be made in studies that have investigated the influence of polymorphisms of FTO gene on obesity or overweight in children and adolescents. Any variables that deviate from this delimitation will be excluded from the search and all studies, regardless of type, will be aggregated.

The process of analysis and deletion of duplicate articles will be carried out and then we will build the project library for blind analysis in the Rayyan App. Will be included:

Will be included:

- Studies that analyzed children or adolescents;
- articles that present OR and RR data;

After selection, the data extraction will be performed using Microsoft Excel 2016 as a support, including: Authors, year of publication of the article, study design, sample size, characteristics of the study participants (gender, ethnicity, diet, data family members) and OR or RR values. This step will be done using Microsoft Excel 2016.

Risk of bias (quality) assessment

All articles analyzed in this review will be read and evaluated by three researchers independently and compared among peers. In situations of divergence, they will be analyzed again by a fourth researcher who will assist in reaching consensus. In order to guarantee the reliability of the work, we will use the ROBIS 2.0 tool, which will assess the reliability, the risks of bias during the review process and the risk of general bias. Through a protocol of questions that

will guide this process and ensure a more assertive judgment of risks of bias.

Strategy for data synthesis

After analyzing and selecting the articles, if all data from the studies are available, we will carry out quantitative analyzes and meta-analyses in order to understand the true influence of the FTO gene on the susceptibility of childhood obesity and/or overweight. We plan to analyze the data using the RStudio program.

Analysis of subgroups or subsets

Subgroup analyzes will be performed if appropriate, depending on the data retrieved.

Contact details for further information

Jakeline Soares Fortes
jakeelines@gmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal de Goiás
<https://www.ufg.br/>

Review team members and their organisational affiliations

Ms Jakeline Soares Fortes. Universidade Federal de Goiás
Lysa Bernardes Minasi. Pontifical Catholic University of Goiás
Aparecido Divino da Cruz. Pontifical Catholic University of Goiás

Collaborators

Mr Kairo Gabriel Ceciliano Silva Gabriel Ceciliano Silva. Pontifical Catholic University of Goiás
Mr Calebe Bertolino Marins De Campos. Universidade Federal de Goiás

Type and method of review

Epidemiologic, Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

09 January 2023

Anticipated completion date

09 October 2023

Funding sources/sponsors

Jakeline Soares Fortes is a Ph.D. scholarship holder provided by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (FAPEG) and Calebe Bertolino Marins de Campos is a Ph.D. scholarship holder provided by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

FAPEG

Conflicts of interest

None. The authors declare no conflict of interest.

None known

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Adolescent; Child; Humans; Obesity; Overweight; Polymorphism, Genetic

Date of registration in PROSPERO

20 January 2023

Date of first submission

09 January 2023

Details of any existing review of the same topic by the same authors

LIU, Chibo; MOU, Sihua; CAI, Yangqun. FTO gene variant and risk of overweight and obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, v. 8, n. 11, p. e82133, 2013.

Stage of review at time of this submission

The review has not started

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

20 January 2023

20 January 2023

Anexo 2– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Informações

Convidamos a criança NOME, NACIONALIDADE, IDADE, neste ato representado por NOME, PARENTESCO, NACIONALIDADE, PROFISSÃO, RESIDÊNCIA, RG, a participar da Pesquisa Estudo de Associação Entre Polimorfismos Genéticos e Obesidade em Crianças, sob a responsabilidade da pesquisadora Renata Machado Pinto, cujo OBJETIVO é descobrir se existe maior risco de desenvolver obesidade na infância quando a pessoa possui alguns genes específicos.

A participação da criança é voluntária e se dará por meio de realização de consulta médica e fornecimento de amostra de sangue para análise em laboratório da presença ou ausência dos genes estudados. Esta amostra será colhida no laboratório Núcleo (Matriz) em momento de coleta habitual de exames de sangue requeridos para seu tratamento, sem punção venosa adicional. A METODOLOGIA da pesquisa é fazer uma análise da presença de genes no sangue das crianças e comparar a presença desses genes entre as crianças obesas e as magras e verificar se há diferenças.

Os riscos decorrentes da participação da criança na pesquisa são mínimos, próprios de qualquer coleta de sangue, que são dor no local e possível aparecimento de marcas roxas (equimoses). Caso ocorra qualquer intercorrência devido à coleta de sangue, os pacientes serão atendidos pela equipe médica que habitualmente está presente no Laboratório Núcleo e se a criança apresentar uma crise nervosa com dificuldade respiratória, aumento da pressão arterial, sudorese intensa, após ter sido assistida no próprio laboratório a criança será encaminhada imediatamente para o Serviço de Atendimento Médico (SAS/SESMT) da PUC Goiás.

A FINALIDADE de aceitar participar desta pesquisa é contribuir para um maior conhecimento dos mecanismos que causam a obesidade, possibilitando conhecer quais indivíduos tem maior risco de desenvolver a obesidade e que por isso necessitam de cuidados mais precoces e intensos.

Se depois de consentir com a participação da criança o Sr. (a) mudar de ideia, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Caso a criança decida não participar do estudo, mesmo que o Senhor (a) queira que ela participe, a vontade da criança será respeitada e ela não fará parte do estudo.

O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os gastos necessários para a participação da criança na pesquisa serão assumidos pelos pesquisadores. Fica também garantida indenização em casos de danos comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial (justiça comum).

Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas a identidade de eu filho não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Ressalta-se que todos os dados que permitam a identificação pessoal serão mantidos em sigilo profissional e científico. Sendo-lhe garantido que todos os resultados aqui obtidos serão utilizados somente para estudo científico e não irão prejudicar em algum tratamento que o participante já esteja submetido (a).

As amostras Biológicas e as fichas de avaliações serão armazenadas por 5 anos no Núcleo de Pesquisa Replicon da PUC-Goiás para eventuais correções de eventuais erros nos resultados da pesquisa ou re-testes das amostras biológicas da mesma pesquisa se necessário.

É assegurada a assistência habitual da criança durante toda pesquisa. A dra. Renata Machado Pinto médica endócrino pediatra assistente da criança continuará a dar todo o suporte clínico durante o período da pesquisa. Em caso de qualquer intercorrência a criança será atendida no consultório da médica como ocorre habitualmente. É garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação de seu (sua) filho (a). Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com a pesquisadora no endereço Rua 107 Qd F 32 Lt 37. Setor sul no Centro Médico Hospital da Criança, pelo telefone (62) 3983 8015 ou 92637102.

Consentimento Pós-Infirmação

Eu, NOME, fui informado (a) sobre o que o pesquisador pretende fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em autorizar a participação de meu (minha) filho (a) no projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.


LOCAL, DATA.

Assinatura do participante

Assinatura do Pesquisador Responsável

Anexo 3 – Parecer do Comitê de Ética



 principal
  sair

Público
Pesquisador
Alterar Meus Dados


 RENATA MACHADO PINTO - Pesquisador | V3.2
 Sua sessão expira em: 39

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA


DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE EM CRIANÇAS
Pesquisador Responsável: RENATA MACHADO PINTO
Área Temática: Genética Humana:
 (Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.)


Versão: 3
CAAE: 16303313.4.0000.0037
Submetido em: 19/08/2013
Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_163033



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS -
PUC/GOIÁS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE EM CRIANÇAS
Pesquisador: RENATA MACHADO PINTO
Área Temática: Área 1. Genética Humana.
 (Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 3
CAAE: 16303313.4.0000.0037
Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás
Patrocinador Principal: Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goiás

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 364.512
Data da Relatoria: 28/08/2013


Apresentação do Projeto:
 Projeto de dissertação de mestrado orientado pelo Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz. É um estudo tipo Caso Controle que objetiva investigar a potencial relação entre a obesidade de início na infância e polimorfismos genéticos. Será conduzido no NPR - Núcleo de Pesquisas Replicon (PUC Goiás), em conjunto com o Hospital da Criança - Consultório de Endocrinologia Infantil.

Objetivo da Pesquisa:
Objetivo Primário:
 - Investigar a relação entre obesidade de início na infância e polimorfismos dos genes do TLR4 (Toll like receptor 4) e das adipocinas: adiponectina, IL6 e TNF alfa.
Objetivo Secundário:
 - Determinar as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos dos genes candidatos.
 - Correlacionar cada polimorfismo estudado com os seguintes parâmetros: A) Grau de resistência insulínica. B) IMC das crianças. C) IMC dos pais. D) Lipidograma


Avaliação dos Riscos e Benefícios:
 Os riscos e benefícios estão adequadamente avaliados.

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.069
 Bairro: Setor Universitário
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3946-1512 Fax: (62)3946-1070 E-mail: cep@puogoias.edu.br

CEP: 74.605-010



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DE GOIÁS -
PUC/GOIÁS



Continuação do Parecer: 364.512

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:
 Sem comentários. As pendências apontadas nos pareceres anteriores foram sanadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:
 Os termos obrigatórios foram incluídos.

Recomendações:
 Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:
 Sem Pendências.

Situação do Parecer:
 Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
 Não

Considerações Finais a critério do CEP:
 O CEP lembra à pesquisadora que a apresentação do relatório final é obrigatória.

GOIANIA, 19 de Agosto de 2013

Assinador por:
Dwain Phillip Santee
(Coordenador)

Endereço: Av. Universitária, N.º 1.069
 Bairro: Setor Universitário
 UF: GO Município: GOIANIA
 Telefone: (62)3946-1512 Fax: (62)3946-1070 E-mail: cep@puogoias.edu.br

CEP: 74.605-010

Anexo 4 - Ficha de Atendimento da Criança e Adolescente

PRONTUÁRIO PESQUISA ASSOCIAÇÃO POLIMORFISMOS GENÉTICOS E OBESIDADE
EM CRIANÇAS
Renata Machado Pinto – CRM 9070

DADOS DO PACIENTE

Nome: _____

Sexo: _____ Data nascimento: _____

Idade: _____

PRIMEIRO ATENDIMENTO:
ENTREVISTA COM PAIS/RESPONSÁVEIS

Data: _____ Informante: _____

Queixas: _____

Antecedentes mórbidos pessoais

Hábitos alimentares (quantidade / horários):

Leite:

Carne:

Fruta:

Verdura:

Guloseimas:

Atividade física (tipo / horas/semana):

CONDIÇÕES DE NASCIMENTO

PN: _____ CN: _____ PC: _____ IG: _____

Tipo _____ de _____ parto: _____ Apgar: _____

G ___ P ___ A ___ Pré-natal:

Anexos 98

HISTÓRIA FAMILIAR

Antecedentes mórbidos (Diabetes mellitus, Hipertensão, Dislipidemia, Doença cardiovascular e outros citados pela família) :

Altura mãe: _____ Peso Mãe: _____ IMC: _____
Altura pai: _____ Peso Pai: _____ IMC: _____
Menarca da mãe: _____ Gonadarca pai: _____

EXAME CLÍNICO DA CRIANÇA

Peso : _____ Peso ideal _____ PA: _____ CA: _____

Altura: _____ IMC: _____ Z-IMC: _____

Ectoscopia: _____

Otoscp: _____

ACV: _____

AR: _____

Abdome: _____

Membros: _____

SN: _____

Genitália: _____

DIAGNÓSTICOS:

Crescimento: _____

Desenvolvimento: _____

Alimentação: _____

Imunizações: _____

Patologia: _____

PRODUÇÕES

Fortes et al. *BMC Pediatrics* (2023) 23:87
<https://doi.org/10.1186/s12887-023-03905-6>

BMC Pediatrics

RESEARCH

Open Access



The influence of six polymorphisms of uncoupling protein 3 (*UCP3*) gene and childhood obesity: a case–control study

Jakeline S. Fortes^{1,2}, Renata M. Pinto³, Raissa F. de Souza¹, Fernanda R. Godoy^{1,2}, Raphael S. da Cruz^{1,4}, Daniela de M e Silva², Hugo P. Leite Filho⁵, Aparecido D. da Cruz^{1,2,6} and Lysa B. Minasi^{1*}

Abstract

Background Obesity is defined as a multifactorial disease, marked by excessive accumulation of body fat, responsible for compromising the individual's health over the years. The energy balance is essential for the proper functioning of the body, as the individual needs to earn and spend energy in a compensatory way. Mitochondrial Uncoupling Proteins (UCP) help in energy expenditure through heat release and genetic polymorphisms could be responsible for reducing energy consumption to release heat and consequently generate an excessive accumulation of fat in the body. Thus, this study aimed to investigate the potential association between six *UCP3* polymorphisms, that have not yet been represented in ClinVar[®], and pediatric obesity susceptibility.

Methods A case–control study was conducted with 225 children from Central Brazil. The groups were subdivided into obese (123) and eutrophic (102) individuals. The polymorphisms *rs15763*, *rs1685354*, *rs1800849*, *rs11235972*, *rs647126*, and *rs3781907* were determined by real-time Polymerase Chain Reaction (qPCR).

Results Biochemical and anthropometric evaluation of obese group showed higher levels of triglycerides, insulin resistance, and LDL-C and low level of HDL-C. Insulin resistance, age, sex, HDL-C, fasting glucose, triglyceride levels, and parents' BMI explained up to 50% of body mass deposition in the studied population. Additionally, obese mothers contribute 2 × more to the Z-BMI of their children than the fathers. The SNP *rs647126* contributed to 20% to the risk of obesity in children and the SNP *rs3781907* contribute to 10%. Mutant alleles of *UCP3* increase the risk for triglycerides, total cholesterol, and HDL-C levels. The polymorphism *rs3781907* is the only one that could not be a biomarker for obesity as the risk allele seem to be protective gains the increase in Z-BMI in our pediatric population. Haplotype analysis demonstrated two SNP blocks (*rs15763*, *rs647126*, and *rs1685354*) and (*rs11235972* and *rs1800849*) that showed linkage disequilibrium, with LOD 76.3% and $D' = 0.96$ and LOD 57.4% and $D' = 0.97$, respectively.

Conclusions The causality between *UCP3* polymorphism and obesity were not detected. On the other hand, the studied polymorphism contributes to Z-BMI, HOMA-IR, triglycerides, total cholesterol, and HDL-C levels. Haplotypes are concordant with the obese phenotype and contribute minimally to the risk of obesity.

Keywords Insulin resistance, HDL, Z- BMI, Mitochondrial Uncoupling Protein

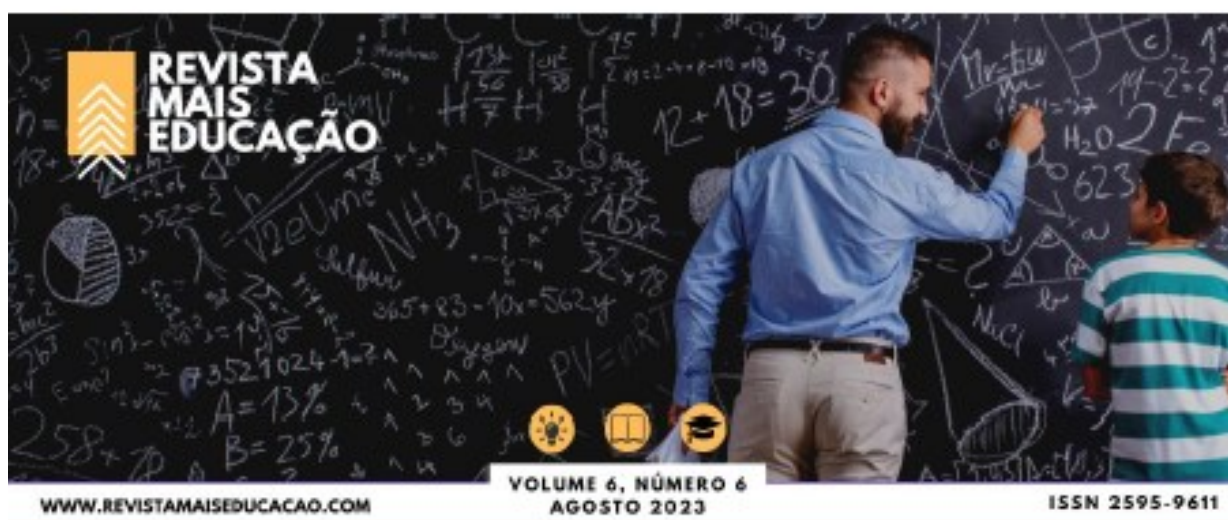
*Correspondence:

Lysa B. Minasi
minasi@pucgoias.edu.br

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.



**ESTUDO CIENCIOMÉTRICO SOBRE A TENDÊNCIA DE PUBLICAÇÃO
RELACIONADO A COVID-19 E POLIMORFISMO GENÉTICO NO GENE ACE2**

**SCIENTIOMETRIC STUDY ON PUBLICATION TREND RELATED TO COVID-19
AND GENETIC POLYMORPHISM IN THE ACE2 GENE**

Amanda Islemberg Peres Rego Dos Santos¹
Fernanda Sousa Santos²
Cinthyá Stefany Fernandes Pires³
Jakeline Soares Fortes⁴
Lysa Bernardes Minasi⁵

RESUMO

A COVID-19 é causada pela entrada dos vírus SARS-CoV-2 no organismo que requer a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), um receptor de membrana que atua na superfície das células epiteliais das vias aéreas. Polimorfismos no gene ACE2 podem afetar sua expressão e a afinidade de ligação de SARS-CoV-2. O objetivo do

¹Bióloga.

Graduação: Ciências Biológicas

²Mestranda em Genética

Graduação: Ciências Biológicas

³Estudante de graduação

Graduação: Ciências Biológicas

⁴Mestranda em Genética

Graduação: Ciências Biológicas

⁵Professora Instrutora I do Centro Universitário Alfredo Nasser

Graduação: Ciências Biológicas – Licenciatura

⁶Professora Adjunto I da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Graduação: Ciências Biológicas – Modalidade Médica