

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

FABIANA DO NASCIMENTO PRAZERES MARTINS

**RELAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1801282 DO GENE PPARY COM OBESIDADE
E SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: um estudo de coorte em São
Luís-MA.**

SÃO LUÍS

2024

FABIANA DO NASCIMENTO PRAZERES MARTINS

**RELAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1801282 DO GENE PPARY COM OBESIDADE
E SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: um estudo de coorte em São
Luís-MA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Ambiente.

Orientadora: Prof. Dra. Mayara Ingrid Sousa Lima

Coorientadora: Prof. Dra. Alcione Miranda dos Santos

SÃO LUÍS

2024

FABIANA DO NASCIMENTO PRAZERES MARTINS

**RELAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1801282 DO GENE PPARY COM OBESIDADE
E SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: um estudo de coorte em São
Luís-MA.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Saúde e Ambiente da Universidade Federal do
Maranhão, como requisito para a obtenção do título de
Mestre em Saúde e Ambiente.

Área de concentração: Saúde e Ambiente
Linha de Pesquisa: Saúde Única

Orientadora: Prof. Dra. Mayara Ingrid Sousa Lima
Coorientadora: Prof. Dra. Alcione Miranda dos Santos

Aprovada em: ____/____/____

Profa Dra Mayara Ingrid Sousa Lima (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão-UFMA

Profa Dra Alcione Miranda dos Santos (Co-orientadora)
Universidade Federal do Maranhão

Prof Dr Leonardo Teixeira Dall Agnol
Universidade Federal do Maranhão-UFMA

Profa Dra Luana Lopes Padilha
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia-IFMA (Campus Barreirinhas)

Profa Dra Vanda Maria Ferreira Simões
Universidade Federal do Maranhão-UFMA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Martins, Fabiana do Nascimento Prazeres.

RELAÇÃO DO POLIMORFISMO RS1801282 DO GENE PPARY COM
OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA EM ADOLESCENTES: um estudo
de coorte em São Luís-MA / Fabiana do Nascimento Prazeres
Martins. - 2024.

54 f.

Coorientador(a) 1: Alcione Miranda dos Santos.

Orientador(a): Mayara Ingrid Sousa Lima.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde e Ambiente/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2024.

1. Brasil. 2. Gordura Corporal. 3. Maranhão. 4.
Snps. I. dos Santos, Alcione Miranda. II. Lima, Mayara
Ingrid Sousa. III. Título.

“Se você permanecer em silêncio porque suas palavras podem ser interpretadas de forma errada, você nunca falará” (John Piper)

DEDICATÓRIA

A Deus, o Criador por excelência, fonte de toda sabedoria e graça. Os mundos se sustentam pelo seu poder e a beleza de cada flor demonstra o seu cuidado detalhista.

À minha família, meu esposo, Adriano Martins e meus filhos, Ana Clara, Antony Josué, Benício e Anne Dominique. Obrigada por todo apoio, incentivo e carinho. Vocês são a minha motivação maior. Amo vocês!

À minha mãe querida (*in memoriam*) porque sempre acreditou no meu potencial, e não poupou esforços para que eu pudesse me dedicar aos estudos desde cedo.

Ao meu pai, um homem trabalhador que me ensinou a conquistar meus objetivos de forma honesta e justa.

Aos meus irmãos, tios, primos, sogros e cunhadas por serem uma rede de apoio imbatível. Sem vocês nada disso seria possível.

Aos meus amigos queridos. Alguns estiveram caminhando ao lado e outros acompanhando essa jornada de longe, mas todos me ajudando a perseverar e manter o foco. Alguns destes amigos vieram da convivência no PPGSA como a Rosália e a Kênia. Como sou feliz por ter conhecido vocês!

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão por ser a Instituição que abriu essa oportunidade para mim e para tantas outras pessoas que buscam conhecimento e qualificação profissional. Foi na UFMA que conquistei o sonho de ser bióloga e agora, por ela estou me tornando mestra.

Obrigada ao PPGSA por todo aprendizado e pela convivência tão harmoniosa e motivadora. Cada professor e professora ficarão sempre em minha memória. Foram dois anos gratificantes.

Gratidão também ao LabGeM, onde fui acolhida e pude aprender e crescer como profissional e pessoa. Agradeço também aos membros do BioGen, especialmente à minha orientadora, professora Mayara Ingrid que desde o início abriu esse espaço para mim e me apoiou durante esta jornada. Preciso citar minhas colegas Thaiza e Anna Clara pelo suporte na bancada do laboratório, e Deivyd que também deu a sua colaboração.

Também sou grata à professora Alcione Miranda pela acolhida no grupo de estudo Ciência de Dados em Saúde. Neste grupo aprendi as bases sobre o programa *R Studio* e as problemáticas envolvida no tratamento dos dados da Coorte RPS. Agradecimento especial ao Guilherme, DeJane, Victor e Jamerson.

RESUMO

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, é frequentemente identificada por meio do índice de massa corporal. Indivíduos obesos, principalmente aqueles com excesso de gordura abdominal, apresentam um risco aumentado de desenvolver a síndrome metabólica (SM). Tanto a obesidade quanto a SM estão diretamente relacionadas a doenças do sistema cardiovascular, de origem multifatorial determinadas por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais. Polimorfismos de base única (SNP) em diversos genes têm sido associados como fatores de proteção ou predisposição genética para o desenvolvimento desses desfechos clínicos, como por exemplo o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ relacionado à adipogênese, metabolismo de glicose e lipídeos, além de processos inflamatórios. Diante disto, o Capítulo I dessa pesquisa apresenta uma revisão sistemática, cujo principal objetivo foi sumarizar resultados de trabalhos que associavam o polimorfismo rs1801282 a obesidade em adolescentes e crianças. A metodologia foi a busca ativa de artigos científicos em base de dados em português e inglês, sendo incluídos apenas estudos com dados de genotipagem dessa variante genética. Os resultados encontrados demonstram que o desenvolvimento da obesidade e distúrbios metabólicos podem ter associação com o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ , mas esta relação sofre a interferência de outros fatores como sexo, etnia e hábitos de vida, além de complexos mecanismos biomoleculares, não havendo, portanto, um consenso na literatura quanto a ação desse gene. No capítulo II, a proposta foi realizar a correlação entre a obesidade, indicadores de síndrome metabólica com a presença do polimorfismo rs1801282 em um grupo de adolescentes. Esta pesquisa trata-se de um delineamento do tipo transversal, aninhado a uma *coorte* de nascimento do município de São Luís, MA, com participação de 491 indivíduos, sendo 248 adolescentes obesos (caso) e 243 não obesos (controle). Na análise foram avaliadas variáveis socioeconômicas, demográficas, comportamentais, antropométricas, clínicas, bioquímicas e genéticas. Os resultados demonstraram que os adolescentes obesos apresentaram IMC, circunferência da cintura e LDL alterados em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). A frequência do alelo polimórfico (G) foi de 8,55% na população do estudo, porém não houve associação direta com o desenvolvimento de obesidade. Entretanto, a análise de associação dos genótipos com componentes relacionados à Síndrome Metabólica demonstrou que a pressão arterial sistólica (PAS) apresentou diferenças significativa entre os genótipos no grupo de adolescentes obesos, tendo os indivíduos GG valores menores de PAS ($p = 0,027$), bem como as taxas glicêmicas apresentaram diferenças entre os grupos, tendo os indivíduos heterozigotos (CG) do grupo não obeso, menores níveis de glicose no sangue ($p = 0,005$). Assim, nessa população de adolescentes de uma *coorte* Brasileira o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ associou-se com fatores de proteção relacionados aos componentes da SM.

Palavras-chave: Brasil; Gordura Corporal; Maranhão; SNPs; Polimorfismo Pro12Ala

ABSTRACT

Obesity, characterized by excessive accumulation of body fat, is often identified using the body mass index. Obese individuals, especially those with excess abdominal fat, are at an increased risk of developing metabolic syndrome (MetS). Both, obesity and MetS are directly related to diseases of the cardiovascular system, of multifactorial origin determined by a complex interaction between genetic and environmental factors. Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) in several genes have been associated with protective factors or genetic predisposition for the development of these clinical outcomes, such as the rs1801282 polymorphism of the PPAR γ gene related to adipogenesis, glucose and lipid metabolism, as well as inflammatory processes. Therefore, the chapter I of this research presents a systematic review, whose main objective was to summarize results of studies that associated the rs1801282 polymorphism with obesity in adolescents and children. The methodology was the active search for scientific articles in databases in Portuguese and English, only studies with genotyping data for this genetic variant being included. The results found demonstrate that the development of obesity and metabolic disorders may be associated with the rs1801282 polymorphism of the PPAR γ gene, but this relationship is interfered by other factors such as sex, ethnicity, and lifestyle habits, in addition to complex biomolecular mechanisms, with not therefore, there is a consensus in the literature regarding the action of this gene. In chapter II, the proposal was to correlate obesity, indicators of metabolic syndrome with the presence of the rs1801282 polymorphism in a group of adolescents. This research is a cross-sectional design, nested within a birth cohort in the city of São Luís, MA, with the participation of 491 individuals, 248 obese adolescents (case) and 243 non-obese (control). In the analysis, socioeconomic, demographic, behavioral, anthropometric, clinical, biochemical, and genetic variables were evaluated. The results demonstrated that obese adolescents had altered BMI, waist circumference and LDL compared to the control group ($p < 0.001$). The frequency of the polymorphic allele (G) was 8.55% in the study population, but there was no direct association with the development of obesity. However, the association analysis of genotypes with components related to Metabolic Syndrome demonstrated that systolic blood pressure (SBP) showed significant differences between genotypes in the group of obese adolescents, with GG individuals having lower SBP values ($p = 0.027$), as well as glycemic rates showed differences between the groups, with heterozygous individuals (CG) in the non-obese group having lower blood glucose levels ($p = 0.005$). Thus, in this population of adolescents from a Brazilian cohort, the rs1801282 polymorphism of the PPAR γ gene was associated with protective factors related to the components of MetS.

Keywords: Brazil; Body fat; Maranhão; SNPs.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade
ABraOm	Arquivo Brasileiro <i>Online</i> de Mutações
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
AUDIT	<i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>
CC	Circunferência da Cintura
DCV	Doenças Cardiovasculares
DHGNA	Doença hepática gordurosa não alcoólica
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
HbA(1c)	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoproteins</i>
HU-UFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	<i>Low Density Lipoproteins</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
PPARG	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome metabólica
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE TABELAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tabela 1: Definições de Síndrome metabólica em diferentes abordagens.	14
--	----

CAPÍTULO I: Artigo de revisão

Tabela 1: PICOTS da Pergunta de Revisão	27
Tabela 2: Sistematização dos resultados encontrados nas bases de dados utilizadas.	30

CAPÍTULO II: Artigo experimental

Tabela 1: Tipos de variáveis e metodologias de coleta utilizadas no estudo	41
Tabela 2: Dados socioeconômicos, demográficos e comportamentais da população em estudo.	44
Tabela 3: Comparação das variáveis antropométricas, clínicas e bioquímicas entre os grupos.	45
Tabela 4: Frequência genotípica e alélica do gene PPAR γ no estudo.	46
Tabela 5: Relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ nos grupos (obeso e não obeso).	46
Tabela 6: Relação do polimorfismo rs1821282 entre os grupos estratificados por sexo.....	47
Tabela 7: Relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com a síndrome metabólica ..	47
Tabela 8: Comparação entre as médias dos componentes da SM e os genótipos referentes ao polimorfismo RS1801282 nos adolescentes obesos.	48
Tabela 9: Comparação entre as médias dos componentes da SM e os genótipos referentes ao polimorfismo RS1801282 nos adolescentes não obesos.	49

LISTA DE FIGURAS

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Figura 1: Proteína PPAR γ (verde), ligada ao ácido retinóico (vermelho), zinco (esferas cinzas) ao DNA (laranja e azul).....18

Figura 2: Localização do gene PPAR γ e do polimorfismo rs1801282 19

CAPÍTULO I: Artigo de revisão

Figura 1: Fluxograma PRISMA mostrando a seleção dos estudos para esta revisão sistemática. 29

Figura 2: Relação quantitativa dos achados encontrados em trabalhos que investigaram a associação do polimorfismo com a obesidade e/ou alterações metabólicas. 32

CAPÍTULO II: Artigo experimental

Figura 1: Indivíduos com critérios de Síndrome Metabólica normal ou alterado dentro dos critérios avaliados.....43

Figura 2: Gráfico da distribuição dos valores de Pressão arterial (PAS) em mm/Hg com relação aos genótipos do gene PPAR γ em adolescentes obesos. 48

Figura 3: Gráfico de dispersão com a relação glicemia-peso-genótipo..... 49

SUMÁRIO

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
A problemática da obesidade	13
Síndrome metabólica e suas repercussões na saúde	14
Obesidade e síndrome metabólica em adolescentes	15
Aspectos genéticos da obesidade e da síndrome metabólica	16
Gene PPAR GAMA (PPARγ)	17
REFERÊNCIAS	20
OBJETIVOS	23
Objetivo geral:	23
Objetivos específicos	23
CAPÍTULO I: Artigo de revisão	24
INTRODUÇÃO	25
METODOLOGIA	26
RESULTADOS	28
DISCUSSÃO	32
CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
REFERÊNCIAS	34
CAPÍTULO II: Artigo experimental.....	38
INTRODUÇÃO	38
METODOLOGIA	39
RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS	50

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A problemática da obesidade

A obesidade é definida como uma superabundância de gordura corporal. O conteúdo de gordura corporal pode ser medido pelo IMC, que é calculado como a porcentagem do peso (em quilogramas) em relação à altura ao quadrado (metros quadrados). Do ponto de vista clínico, um IMC de 25–29 kg / m² é denominado excesso de peso; IMC a partir de (30 kg / m²) é denominado obesidade (Mohammed, 2017).

Essa doença atingiu proporções epidêmicas globais em adultos e crianças e está associada a várias comorbidades, incluindo hipertensão arterial (HA), diabetes mellitus tipo II, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e distúrbios respiratórios do sono, além de certos tipos de câncer e doenças cardiovasculares (LAVIE, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde que temos para enfrentar. Em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estejam acima do peso, sendo 70 milhões de indivíduos com obesidade (ABESO, 2020).

No Brasil, o percentual de pessoas obesas em idade adulta no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. Em 2022 o percentual de brasileiros obesos foi de aproximadamente 32%, e as pessoas com sobrepeso são 34,63%, ou seja, dois terços da população brasileira está acima do peso (IBGE, 2019; BRASIL, 2022).

A obesidade contribui para a redução da expectativa de vida, comprometimento da qualidade de vida e incapacidades, principalmente naqueles indivíduos que desenvolvem doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, osteoartrite, asma, distúrbios do sono e câncer (Blüher, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020; Villeneuve; Guilleminaul, 2020). Sendo considerada uma doença multifatorial determinada por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais (Kasim et al., 2016).

Associação de estudos de todo o genoma (GWAS) em inglês *Genome Wide Association Studies*, para IMC, relação cintura-quadril e outras características de adiposidade identificaram mais de 300 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) envolvidos na gênese da obesidade. Análises de interação gene-ambiente e o estilo de

vida revelaram que nosso ambiente cada vez mais obesogênico associado com riscos genéticos podem estar amplificando os desfechos clínicos de obesidade (ABESO, 2020).

Síndrome metabólica e suas repercussões na saúde

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares, tais como hipertensão arterial, deposição central de gordura, dislipidemia (LDL colesterol e triglicérides elevados e, HDL colesterol reduzido) e resistência à insulina (De Moraes *et al.*, 2009; Alberti *et al.*, 2009).

Quando se tenta usar estas classificações em crianças e adolescentes, observam-se resultados conflitantes. Sendo assim, nas últimas décadas têm sido propostas classificações baseadas em modificações dos critérios para adultos no intuito de se identificar crianças e adolescentes com SM. Trabalhos realizados por Cook *et al* (2003), De Ferranti *et al* (2004) fizeram propostas para o estabelecimento de parâmetros pediátricos para a síndrome metabólica (Pergher *et al.*, 2010). Além disso, há a definição da síndrome metabólica proposta pela *International Diabetes Federation* (2007) e a proposta pela Associação Brasileira de Nutrologia (2020) (Tabela 1).

Tabela 1: Definições de Síndrome metabólica em diferentes abordagens.

SÍNDROME METABÓLICA	Definição	CC (cm)	PAS/PAD (mmHg)	TG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Glicemia (mg/dL)
IDF, 2007	CC elevada + 2 ou mais critérios	$\geq^a 94$ e $\geq^b 80$	$\geq 130/85^c$	$\geq 150^e$	$<^a 40$ e $<^b 50$	$\geq 100^f$
Cook et al., 2003	3 ou mais critérios	$\geq p 90^c$	$\geq p 90^d$	≥ 110	≤ 40	≥ 110
Di Ferranti et al., 2004	3 ou mais critérios	$> p 75^c$	$\geq p 90^d$	≥ 100	$<^a 50$ e $<^b 45$	≥ 110
ABN, 2020	3 ou mais critérios	$>^a 110,3$ e $>^b 110,9$	$> 120/80^c$	TG > 100 ou HDL < 45		> 100

^a Meninos; ^b meninas; ^c para a idade e sexo; ^d para a idade, sexo e altura, ^e ou em tratamento farmacológico, ^f ou diagnóstico de diabetes mellitus. CC - Circunferência da cintura em cm, PA- pressão arterial (sistólica/diastólica) em mmHg, TG - triglicerídeos em mg/dL, HDL - Lipoproteína de alta densidade em mg/dL, Glicemia - em jejum e em mg/dL. Fonte: Melo e colaboradores (2023) com ajustes e implementações.

Com o aumento da prevalência de sobrepeso e estilos de vida sedentários em todo mundo, uma epidemia global de síndrome metabólica já começou. De acordo com uma pesquisa global de 2015 sobre obesidade, a prevalência da obesidade dobrou em 73 países desde 1980. A prevalência da síndrome metabólica varia de acordo com os

critérios definidos por várias organizações, mas estima-se que a síndrome metabólica ocorra em aproximadamente um quarto da população mundial (Kim *et al.*, 2022).

A prevalência de SM em todo o mundo tem variação de 8% a 67%. Esta ampla variação depende de uma combinação de fatores genéticos, biológicos (por exemplo, idade, gênero, etnia) e sociais (por exemplo, urbanização, nível educacional, status socioeconômico), bem como na falta de critérios globalmente aceitos que definam MetS (Lotti *et al.*, 2021).

O aumento mais rápido da síndrome metabólica é observado na população urbana dos países em desenvolvimento. No entanto, a síndrome metabólica está aumentando entre os adultos dos Estados Unidos da América (EUA), com taxas subindo de 32,5% em 2011 para 36,9% em 2016. Além disso, 12-26% dos adultos nos países europeus são diagnosticados com síndrome metabólica. Indivíduos com síndrome metabólica têm um risco duas vezes maior de morrer e um risco três vezes maior de ter um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral em comparação com indivíduos sem síndrome metabólica. Além disso, indivíduos com síndrome metabólica têm cinco vezes mais chances de desenvolver diabetes tipo 2 (Alkhulaifi; Darkoh, 2022).

Obesidade e síndrome metabólica em adolescentes

Segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) a adolescência é o período cronológico que vai dos 10 aos 19 anos, 11 meses e 29 dias, no qual ocorrem importantes transformações físicas e psicossociais que levam o indivíduo a crescer e se desenvolver, passando da infância para a vida adulta (WHO, 2005; Brasil, 2018).

Os efeitos da obesidade em idade precoce têm sido relatados na literatura com um risco de mortalidade aumentado, especialmente por doença coronariana, nos adultos que foram obesos durante a infância e a adolescência. Embora se disponha de um grande acervo de resultados que podem identificar as causas da obesidade, não é tarefa fácil caracterizar sua etiologia. Acredita-se que os determinantes do excesso de peso compõem um complexo conjunto de fatores biológicos, comportamentais e ambientais que se inter-relacionam e se potencializam mutuamente (Enes; Slater, 2010).

Existe um risco aumentado da criança e do adolescente obeso permanecer neste estado quando adultos se comparados aos indivíduos eutróficos. Estudos longitudinais sugerem que o tempo de duração da obesidade está diretamente associado à morbimortalidade por doenças cardiovasculares. Um estudo apontou uma prevalência de

hipertensão 8,5 e de triglicérides de 3,1 e 8,3 vezes maior, respectivamente, em relação aos que não apresentaram sobrepeso, evidenciando uma relação direta da obesidade com a síndrome metabólica em adolescentes (Oliveira et al., 2004).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998, apresentou o primeiro critério diagnóstico para SM, com ênfase nos fatores de risco para DM2. Já em 2001, o *Adult Treatment Panel III* (ATP III) apresentou uma definição de SM focada em DCV. Por fim, em 2007, a *International Diabetes Federation* (IDF) desenvolveu um critério que se dirigia a crianças a partir de 10 anos (Ribeiro et al., 2021).

O problema do excesso de peso e obesidade em crianças e adolescentes vem aumentando a cada dia, podendo ser considerada uma epidemia, levando ao aumento do número de casos de doenças crônicas não transmissíveis em crianças. No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamento Familiar realizada em 2008-2009 confirmam que há queda de desnutridos e aumento do excesso de peso e obesidade nas crianças e adolescentes de todas as regiões do país. Alguns estudos têm sugerido que a etiologia da SM em indivíduos jovens está ligada ao excesso de peso corporal. Consequentemente, como a prevalência de obesidade infantil aumentou nos últimos dez anos, é esperado que o número de jovens com diagnóstico de SM também tenha aumentado (Perdiz et al., 2022).

O surgimento precoce da SM constitui-se um enorme risco para futuro DM2 e DCV com base na prevalência de fatores de risco na atual geração de adolescentes. Além disso, a MetS também está ligada a outros processos de doenças relacionadas à obesidade, incluindo doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e alterações na função renal, com implicações para doença renal crônica (Deboer, 2019).

Aspectos genéticos da obesidade e da síndrome metabólica

A participação dos diversos genes no desenvolvimento da obesidade pode afetar o controle do apetite (NPY, leptina, POMC, CCK, MCH, serotonina, dopamina), o gasto energético e a regulação termogênica (GHRL, ADR2 e 3, UCP1, UCP3, leptina, MC4R, MRAP2, dentre outros), assim como a utilização metabólica de substratos combustíveis e sinalização (PPAR, APOB, APOD, PKA, FTO e outros) (Marques-Lopes et al., 2004; Rodrigues et al., 2020).

Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPARs) têm sido relacionados à obesidade, pois são um grupo de proteínas receptoras nucleares que

funcionam como fatores de transcrição, podendo ativar outros genes e vias de metabolismo. Esses receptores estão presentes em diferentes vias relacionadas à homeostase energética, além da rota lipídica. Até agora, três isoformas PPAR foram identificadas. Os três subtipos de PPARs são conhecidos: PPAR α , PPAR δ e PPAR γ ; a isoforma PPAR γ , que é altamente expressa no tecido adiposo branco, é envolvida no armazenamento de lipídios e dissipação de energia e está reconhecida como a reguladora mestra da adipogênese (Ali *et al.*, 2013).

A síndrome metabólica parece ter um componente de hereditariedade, o que sugere uma base genética, uma vez que, pacientes com certos distúrbios monogênicos raros expressam grupos de anormalidades comumente observadas na SM. Além disso, estudos indicam que variantes genéticas comuns estão associadas ao desenvolvimento dessa síndrome (Pollex; Hegele, 2006).

Estudos familiares e com gêmeos demonstram que a herdabilidade da SM varia em diferentes etnias, fornecendo evidências quanto a suscetibilidade genética à síndrome metabólica. As investigações da base genética para o distúrbio têm reconhecido muitas alterações cromossômicas, polimorfismos em genes candidatos e variantes genéticas associadas à síndrome metabólica ou a algum de seus componentes; em sua maioria relacionadas ao metabolismo lipídico. Além disso, descobertas recentes do papel de variantes raras, mecanismos epigenéticos, RNAs não codificantes e avaliação da função de genes em redes moleculares trouxeram novos esclarecimentos quando a relação dos mecanismos genéticos e a SM (Dizaji, 2018).

Um polimorfismo de base única (SNP) ou uma combinação deles tem sido considerados variantes genéticas importantes que relacionam predisposição à obesidade em diferentes faixas etárias. A modulação dos níveis de citocinas, pró-oxidantes e perturbação na homeostase energética são exemplos de alterações encontradas nessas associação entre mecanismos genéticos e o desenvolvimento de obesidade (Zafar *et al.*, 2018; Seral-Cortes *et al.*, 2022).

Gene PPAR GAMA (PPAR γ)

Os PPARs são fatores de transcrição da família de receptores nucleares, caracterizados por seu padrão de distribuição nos tecidos e por sua função metabólica. Três proteínas, codificadas por genes distintos, têm sido identificadas: PPAR α , PPAR β e PPAR γ . Os PPARs são fatores de transcrição ligantes dependentes que regulam a

expressão do gene-alvo pela ligação a elementos específicos (Figura 1) (Tavares; Hirata; Hirata, 2007).

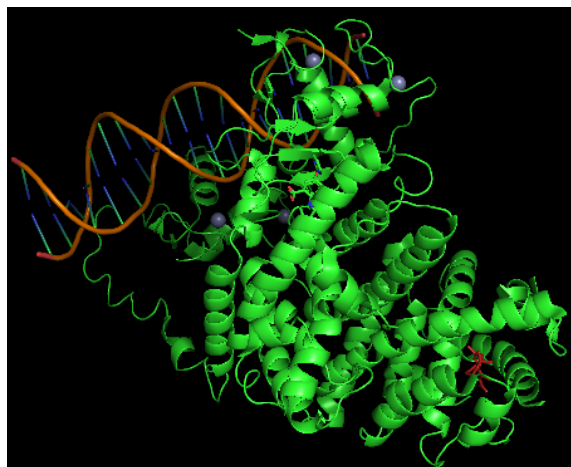


Figura 1: Proteína PPAR γ (verde), ligada ao ácido retinóico (vermelho), zinco (esferas cinzas) ao DNA (laranja e azul). Fonte: *Proteína Data Bank* (PDB) visualizadas no PyMOL.

PPARs são sensores moleculares de ácidos graxos e derivados de ácidos graxos e controlam a homeostase energética (carboidratos, lipídios e proteínas). Eles regulam transcricionalmente diversos aspectos metabólicos em resposta a insumos nutricionais, e servindo como alvos terapêuticos eficazes para alguns tipos de co-morbidades associadas ao metabolismo de lipídeos e síndrome metabólica, incluindo obesidade, aterosclerose, dislipidemia e diabetes *mellitus* tipo 2 (Hong *et al.*, 2019).

O gene do PPAR γ foi mapeado no cromossomo 3, localização 3p25, dando origem a três RNA mensageiros: PPAR γ 1, PPAR γ 2 e PPAR γ 3, que diferem em sua extremidade 5', como consequência de diferentes promotores e ao *splicing* alternativo. O PPAR γ 1 é codificado por oito éxons, compreendendo dois éxons γ 1 específicos na região 5' não traduzida, A1 e A2, e seis éxons comuns aos três RNA mensageiros. PPAR γ 2, codificado por sete éxons, sendo o éxon B específico para este receptor, codificando 28 aminoácidos na região N-terminal, e PPAR γ 3, que codifica a mesma proteína que PPAR γ 1, sendo controlado por um promotor distinto, localizado na região 5', próxima a A2 (Fajas, 1998).

Yen (1997) identificou uma mutação no códon 12 no éxon B do gene PPAR γ 2, caracterizada pela substituição de uma citosina(C) por guanina(G) no nucleotídeo 34, resultando na alteração de uma Prolina (Pro) por uma Alanina (Ala). Esta mutação é

denominada de polimorfismo rs1801282 (Figura 2) e funcionalmente a proteína resultante dessa variante apresentou afinidade 50% menor que a proteína sem alteração, tanto na transativação dependente quanto independente de ligante (Deeb *et al.*, 1998).

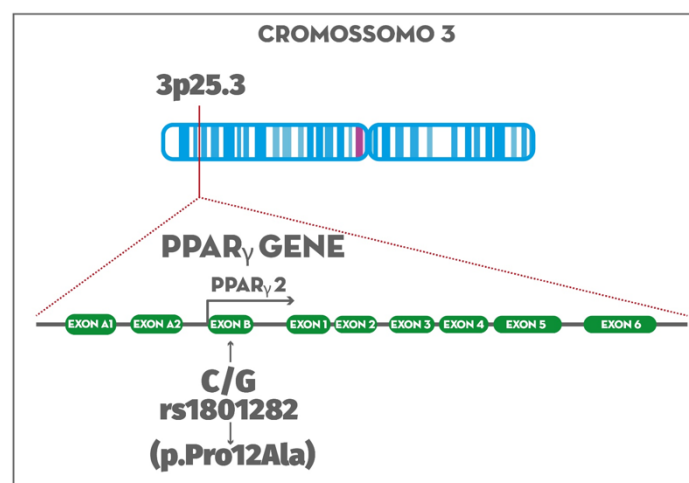


Figura 2: Localização do gene PPAR γ e do polimorfismo rs1801282

O PPAR γ controla várias matrizes de processos biológicos por modulando a expressão de genes-alvo específicos principalmente através de um mecanismo ligante-dependente. A proteína PPAR γ possui um conjunto surpreendentemente diverso de ligantes naturais tais como prostaglandina, ácidos linolênico, eicosapentaenóico, docosahexaenóico e araquidônico e ligantes sintéticos, como as tiazolidinedionas (TZDs), à base de L-tirosina compostos, vários anti-inflamatórios não esteróides, e uma variedade de novas classes químicas (Costa *et al.*, 2010).

O PPAR γ é altamente expresso no tecido adiposo para facilitar a absorção de glicose e lipídios, estimular a oxidação da glicose, diminuir o nível de ácidos graxos livres e melhorar a resistência à insulina. Ligantes sintéticos para PPARs, como ácido fibríco e tiazolidinedionas, têm sido usados em pacientes com DM2 e pré-diabéticos com RI, observando-se melhora significativa nos níveis de hemoglobina glicada HbA(1c) e da glicose. A ativação do PPAR γ tornou-se um alvo de interesse para combater a hiperglicemia associada à SM e ao DM2, assim alguns compostos naturais e derivados de plantas têm sido, também testados com sucesso na ativação do PPAR γ (Jay; Ren, 2007; Abdallah *et al.*, 2020).

De maneira geral, os trabalhos que visam correlacionar os componentes genéticos individuais com variáveis clínicas têm sido relacionados em populações europeias ou norte americanas adultas. Se no Brasil esses estudos são incipientes, na população maranhense nosso trabalho será pioneiro, considerando que o único artigo publicado

nessa população também está diretamente vinculado a esse grupo de pesquisa, que relacionou o polimorfismo rs9939609 do gene FTO e obesidade em adolescentes (Rodrigues *et al.*, 2020).

Diante dessas informações problematizamos se o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ estaria associado ao quadro de obesidade, síndrome metabólica ou alteração de algum dos critérios da SM em adolescentes da população maranhense.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, H. M. et al. Natural Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) Activators for Diabetes. **Alternative therapies in health and medicine**, v. 26, n. 2, p. 28-44, 2020.
- ABESO – Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em 03 de agosto de 2021
- ABRAN – Associação Brasileira de Nutrologia. Critério da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) para o diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Disponível em: <https://abran.org.br/2021/05/07/criterio-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-para-o-diagnostico-e-tratamento-da-sindrome-metabolica-em-criancas-e-adolescentes/>. Acesso em: 15 de junho de 2023.
- ALBERTI, K. G. M. M. *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.
- ALI, A. T.; HOCHFELD, W. E.; MYBURGH, R.; PEPPER, M. S. Adipocyte and adipogenesis. Author links open overlay panel. **European Journal of Cell Biology**, v. 92, n. 6–7, p. 229-236, 2013.
- ALKHULAIFI, F.; DARKOH, C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 14, n. 1719, p. 1-10, 2022.
- BARBOSA, P. J. B. *et al.* Critério de Obesidade Central em População Brasileira: Impacto sobre a Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 407-414, 2006.
- BLÜHER, M. Metabolically Healthy Obesity. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 3, p. 1-38, 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- COOK, S. *et al.* Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 157, n. 8, p. 821, 2003.
- COSTA, V. *et al.* PPAR γ : Gene Expression Regulation and Next-Generation sequencing for Unsolved Issues. **Hindawi Publishing Corporation: PPAR Research**, v. 2010, p. 1-17, 2010.
- DEBOER, M. D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1-12, 2019.
- DEEB, S. S. *et al.* A Pro12Ala substitution 61 in PPAR gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature Genetics**, v.20, p. 284-287, 1998.

- DE FERRANTI, S. *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Preventive Cardiology**, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.
- DE MORAES, A. C. F. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1195-1202, 2009.
- DIZAJI, B. F. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 5, p. 783-789, 2018.
- ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 13 n. 1, p. 163-171, 2010.
- FAHED, G. *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 786, p. 1-38, 2022.
- FAJAS, L.; FRUCHART, J-C.; AUWERX, J. PPARQ3 mRNA: a distinct PPARQ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 438, n. 1-2, p. 55-60, 1998.
- HERRERA, B. M.; KEILDSONA, S.; LINDGREN, C. M. Genetics and epigenetics of obesity. **Maturitas**, v. 69, n. 1, p. 41-49, 2011.
- HONG, F. *et al.* PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. **Molecules**, v. 24, n. 2545, p. 1-10, 2019.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. Atenção primária à saúde e informações antropométricas (Antropometria), 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
- IDF (International Diabetes Federation). Consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents (2007). Disponível em: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>> Acesso em: 29 de setembro de 2021.
- JAY, M. A.; REN, J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Current diabetes reviews**, V. 3, n. 1, p. 33-39, 2007.
- KASIM, N. B. *et al.* Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. **Biomarkers in medicine**, v. 10, n. 4, 2016.
- KIM, J.E. *et al.* The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. **Molecules**, v. 27, n. 334, p. 1-19, 2022.
- LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O.; Obesity and Cardiovascular Disease Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 21, p. 1925-1932, 2009.
- LOTTI, F. *et al.* Metabolic Syndrome and Reproduction. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1988, p. 1-26, 2021.
- MAGGE, S. N.; GOODMAN, E.; ARMSTRONG, S. C. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. **Pediatrics**, v. 140, n. 2, p. 1-12, 2017.
- MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.
- MOHAMMED, M. S. *et al.*, Systems and WBANs for Controlling Obesity. **Journal of Healthcare Engineering**, v 2018, p. 1-21, 2018.
- OLIVEIRA, C. L. *et al.* Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de nutrição**, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.
- PERDIZ, P. A. V. Fatores de risco para síndrome metabólica em adolescentes e a circunferência do pescoço como possível indicador antropométrico. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 8946-8961, 2022.

- PERGHER, R. N. Q. *et al.* O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 2, p. 101-108, 2010.
- POLLEX, R. L.; HEGELE, R. A. Genetic determinants of the metabolic syndrome. Nature clinical practice: **Cardiovascular medicine**. v. 3, n. 9, p. 482-489, 2006.
- RIBEIRO, D. L.; DA SILVA, C. M. B.; BARROSO, M. G. Impactos da síndrome metabólica na adolescência e na puberdade: revisão da literatura. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, n. 14, p. 92-109. 2021.
- RODRIGUES, L. S. *et al.* Association between the FTO gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 630-637. 2020.
- SERAL-CORTES, M. *et al.* Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents. **Genes**, v. 13, n. 3, p. 1-19, 2022.
- SHI, Y. *et al.* Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. **Internacional journal of molecular sciences**, v. 21, n. 2612, p. 1-22, 2020.
- TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR γ): Estudo Molecular na Homeostase da Glicose, Metabolismo de Lipídeos e Abordagem Terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007.
- VILLENUEVE, T.; GUILLEMINAULT, L. Asthma and obesity in adults. **Rueve des Maladies Respiratoires**, v. 37, n. 1, p. 60-74, 2020.
- WHO - World Health Organization. Obesity. 2019. Disponível em: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 22 de outubro de 2021.
- YEN, C. J. *et al.* Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma2 Missense Mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.241, n.2, p.270-274, dec. 1997.
- ZAFAR, U. *et al.* Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. **Hormones**, v. 17, n. 3, p. 299-313, 2018.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

Identificar a relação entre o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ e o desenvolvimento de obesidade e/ou síndrome metabólica em uma população de adolescentes de São Luís-MA.

Objetivos específicos

- Revisar os dados disponíveis na literatura sobre os achados que relacionam o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ , obesidade e síndrome metabólica em adolescentes;
- Averiguar as frequências alélicas e genóticas deste polimorfismo nos grupos estudados;
- Investigar a relação do SNP rs1801282 com medidas antropométricas em adolescentes;
- Correlacionar os critérios de síndrome metabólica com o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ .

CAPÍTULO I: Artigo de revisão

Revisão sistemática sobre o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ , desenvolvimento de obesidade e alterações metabólicas na infância e adolescência.

Fabiana do Nascimento Prazeres Martins^{1,2}; Alcione Miranda dos Santos³; Mayara Ingrid Sousa Lima^{1, 2}

¹Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

Resumo

Pesquisas relacionadas a aspectos genéticos da obesidade têm levado os cientistas a associarem várias mutações entre essas alguns SNPs (polimorfismos de base única), estando diretamente relacionados ao excesso de gordura corporal. O polimorfismo rs1801282 do gene PPAR gama provoca uma alteração na conformação da proteína resultante, diminuindo sua afinidade com alguns ligantes, tendo sido demonstrado uma relação direta do mesmo com a obesidade, metabolismo da glicose e de lipídeos. Entretanto esses estudos muitas vezes são controversos, devido à complexidade dessas vias metabólicas e os diversos fatores que podem interferir nas mesmas, além disso trabalhos com o foco em crianças e adolescentes ainda são muito escassos. Dessa forma, essa revisão tem por objetivo apresentar um amplo cenário na literatura sobre a associação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com a obesidade, a fim de sistematizar os dados disponíveis e contrapor resultados relacionados a essa associação. Tal pesquisa foi realizada em base de dados como PUBMED, DIRECT SCIENCE, SCIELO e CNKI, resultando em 89 trabalhos, que, após a seleção, somaram quatorze trabalhos analisados e incluídos. Muitos desses trabalhos não encontraram nenhuma relação significativa do polimorfismo com a obesidade e alterações metabólicas em crianças e adolescentes. Entretanto, aqueles que demonstraram associação, estas estavam relacionada a diminuição dos níveis de triglicerídeos e HDL, IMC significativamente maior, destaque para as alterações relacionadas à insulina, sendo este o achado mais encontrado. Ainda, um dos estudos demonstrou efeito diferenciados dependente do sexo, com relação de proteção em indivíduos do sexo masculino, e aumento de massa corpórea em meninas portadoras do alelo 12Ala. Dessa forma, a literatura demonstra que o desenvolvimento da obesidade e distúrbios metabólicos pode ter associação com o polimorfismo rs1801282, mas esta correlação ainda se apresenta fraca, sofrendo a interferência de outros fatores como sexo, etnia e hábitos de vida, além dos complexos mecanismos biomoleculares e o cruzamento de vias metabólicas. Para a melhor demonstração da correlação polimorfismo Pro12 Ala do gene PPAR γ com a obesidade são necessários mais estudos em diferentes populações e ensaios laboratoriais que esclareçam melhor os mecanismos moleculares envolvidos neste processo. Os avanços destas pesquisas têm colaborado para um tratamento mais individualizado da pessoa obesa e surgimento de novas drogas que auxiliam no combate à obesidade.

Palavras chaves: Adiposidade, Pediatria, Polimorfismo Pro12Ala.

INTRODUÇÃO

Na definição tradicional, a obesidade é caracterizada como o excesso de gordura corporal que causa danos à saúde, sendo normalmente avaliada na prática clínica pelo índice de massa corporal (IMC). Estudos populacionais relacionam um IMC acima de 30 kg/m² com o risco aumentado de mortalidade/morbidade, sendo parâmetro para definir um indivíduo obeso. Em crianças e adolescentes a relação peso e altura é realizada por meio de percentis (Piché *et al.*, 2020; ABESO, 2021).

A prevalência da obesidade infantil aumentou dramaticamente nas últimas décadas nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos, e a obesidade durante a adolescência está associada a uma morbidade significativa durante a vida adulta. A taxa de obesidade na infância mais que dobrou em trinta anos e a taxa de obesidade na adolescência quadruplicou (Golden *et al.*, 2016).

O ajuste adequado do peso antes do início da puberdade é crucial por várias razões, pois as crianças e adolescentes obesos permanecem frequentemente obesos na idade adulta. Dados recentes também mostraram uma forte associação entre um IMC mais elevado durante a adolescência e um risco aumentado de várias neoplasias, como leucemia, doença de Hodgkin, câncer colorretal, câncer de mama e outros (Weihrauch-Blüher *et al.*, 2018). Além disso, crianças e adolescentes com obesidade têm maior risco de desenvolver doenças crônicas como cardiopatias, acidente vascular encefálico, hipertensão arterial sistólica, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, aterosclerose, entre outras. Essas doenças, geralmente diagnosticadas em adultos, mas atualmente têm sido cada vez mais diagnosticadas em crianças e adolescentes (Herrera *et al.*, 2011; Kasim *et al.*, 2016; Neves *et al.*, 2021).

Alterações genéticas, como polimorfismos gênicos, tem sido relacionados ao desenvolvimento de obesidade, entre estes os PPARs, fatores de transcrição, que formam heterodímeros com receptores retinóides X (RXRs). Estes genes apresentam-se em três isoformas PPAR α , PPAR δ e PPAR γ . Variantes gênicas do PPAR γ tem sido relacionadas com diversas patologias, incluindo obesidade, diabetes, aterosclerose e câncer (Fajas *et al.*, 1998).

Em humanos, o PPAR γ 2 é expresso principalmente no tecido adiposo e é um fator transcricional crítico na regulação da diferenciação dos adipócitos e na expressão de muitos genes responsáveis pela lipogênese e sinalização da insulina. Mutações neste gene podem provocar alterações conformacionais na proteína, diminuindo a afinidade

desta pelos ligantes específicos (Yen, 1997; Deeb *et al.*, 1998; Costa *et al.*, 2010; Tavares, Hirata, 2007; Al-Naemi, Ahmad, 2018).

O gene PPAR γ tem diferentes polimorfismos associados, dentre esses uma alteração de base única, com substituição de uma citosina(C) por uma guanina(G), denominado polimorfismo rs1801282, que tem sido amplamente estudado e relacionado a diversas patologias como diabetes, doenças coronárias, obesidade e câncer (Pineda-Belmontes *et al.*, 2014; Salah *et al.*, 2017).

Devido à relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com várias doenças, alterações metabólicas e inflamatórias, sua importância clínica tem sido cada vez mais reconhecida. A literatura já descreve alguns trabalhos que visam mostrar a relação desse polimorfismo com o desfecho clínico de obesidade, mas os trabalhos com populações juvenis ainda são escassos e muitas vezes controversos. Dessa forma, esta revisão sistemática visa sumarizar os dados da literatura referentes ao polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ e a relação com desenvolvimento da obesidade e/ou síndrome metabólica em adolescentes.

METODOLOGIA

Pergunta da Revisão e Protocolo

Este estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Page *et al.*, 2021) e utilizando a CHARMS checklist (*Critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies*) (Moons *et al.*, 2014).

A questão de revisão foi formulada de acordo com a estrutura PICOTS, conforme recomendado pelo checklist CHARMS, com base na população, intervenção, comparação, resultado, tempo e contextos. O protocolo do estudo foi desenvolvido levando em consideração a justificativa, os objetivos, o desenho, a metodologia e as considerações estatísticas da revisão sistemática, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1: PICOTS da Pergunta de Revisão

Domínio	Descrição
População	População de interesse compreende crianças e adolescentes (faixa etária de 0 a 19 anos).
Intervenção (Exames)	Trabalhos que realizaram testes genéticos para averiguar a presença do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ ; exames antropométricos, exames físicos e bioquímicos.
Comparação	A existência de modelos comparativos não foi considerada no nosso estudo.
Resultados	O desfecho foi definido pela associação da presença do polimorfismo com alterações na composição corporal e/ou alterações metabólicas.
Tempo	A maioria dos estudos incluídos foram do tipo transversal, que avaliam apenas um momento na vida dos indivíduos.
Contexto	Foram incluídos modelos de predição disponíveis para a previsão de obesidade e síndrome metabólica, bem como dados genéticos epidemiológicos já amplamente utilizados na literatura.

Critérios de Elegibilidade (Inclusão)

Qualquer estudo incluído nesta revisão deve satisfazer os seguintes critérios: (a) Estudos de *coorte*, transversais podendo ser caso-controle ou não, destinados a investigar a associação entre polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ e risco de obesidade ou alterações metabólicas associadas à obesidade em crianças e adolescentes. (b) O número de genótipos e frequência alélica em casos e controles expressas no trabalho (c) Pacientes com obesidade de acordo com um critério de diagnóstico da World Health Organization - WHO (2006) e Hamill (1977).

Estratégia de Pesquisa e Triagem

Esta pesquisa teve como foco a realização de um levantamento bibliográfico para explorar a relação entre obesidade e o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ . O levantamento foi realizado por meio de extensa busca de artigos científicos, utilizando plataformas de busca como SCIELO, PUBMED, LILACS, Direct Science e CNKI. A busca foi realizada no período de abril a outubro de 2023, e os descritores utilizados foram obesidade, polimorfismo rs1801282, crianças e adolescentes, juntamente com suas respectivas traduções para o inglês: *obesity*, *rs1801282 polymorphism*, *children* e *teenagers*.

O processo de revisão envolveu dois revisores que selecionaram os títulos e resumos e conduziram revisões de texto completo com base em critérios de elegibilidade pré-determinados e de forma independente. Eventuais divergências foram resolvidas por meio de discussão entre os revisores.

Avaliação Crítica

A avaliação da qualidade metodológica e relevância dos estudos foi importante para a seleção dos estudos, considerou-se método, cenário, critérios de inclusão e exclusão; definição, clareza, consistência do resultado de interesse, o tamanho da amostra; tratamento de dados; metodologias utilizadas para obter os resultados; e a interpretação dos resultados foram avaliadas pela lista de verificação.

Avaliação do Risco de Viés

Três pesquisadores avaliaram o risco de viés. Em triagem de resumo e texto completo, as discrepâncias foram resolvidas por discussão, e foi alcançado consenso sobre todas as discrepâncias. Os resultados que foram classificados com risco de viés não foram inseridos nesta revisão.

Síntese dos Dados

O processo de síntese dos dados foi conduzido por meio de pesquisa temática e análise contextual para fornecer uma visão concisa das metodologias empregadas no desenvolvimento de estudos de predição, seleção de participantes, seleção e coleta de variáveis preditoras, determinação de resultados, análise utilizada para desenvolvimento do modelo, variáveis incorporadas no modelo de resultado final e medidas de desempenho aplicadas. A apresentação dos dados pertinentes foi feita de forma clara, com tabelas resumo e representações gráficas utilizadas para exibir as informações de forma eficaz.

RESULTADOS

Foram identificados 89 artigos, dos quais apenas 14 atenderam aos critérios de inclusão desta revisão, conforme descrito na Figura 1. Todos os artigos foram redigidos

em inglês e a maioria das pesquisas realizada em cidades européias, com apenas dois estudos no Brasil, especificamente nas regiões sul e sudeste.

Os artigos excluídos não atenderam os objetivos desta revisão, pois o enfoque considerava apenas adultos, ou não investigavam o polimorfismo rs1801282 do PPAR γ . Além disso, também foram excluídos estudos que envolveram adultos ou gestantes, sem análise separada de dados para adolescentes, bem como artigos que não informavam a idade dos indivíduos (Figura 1).

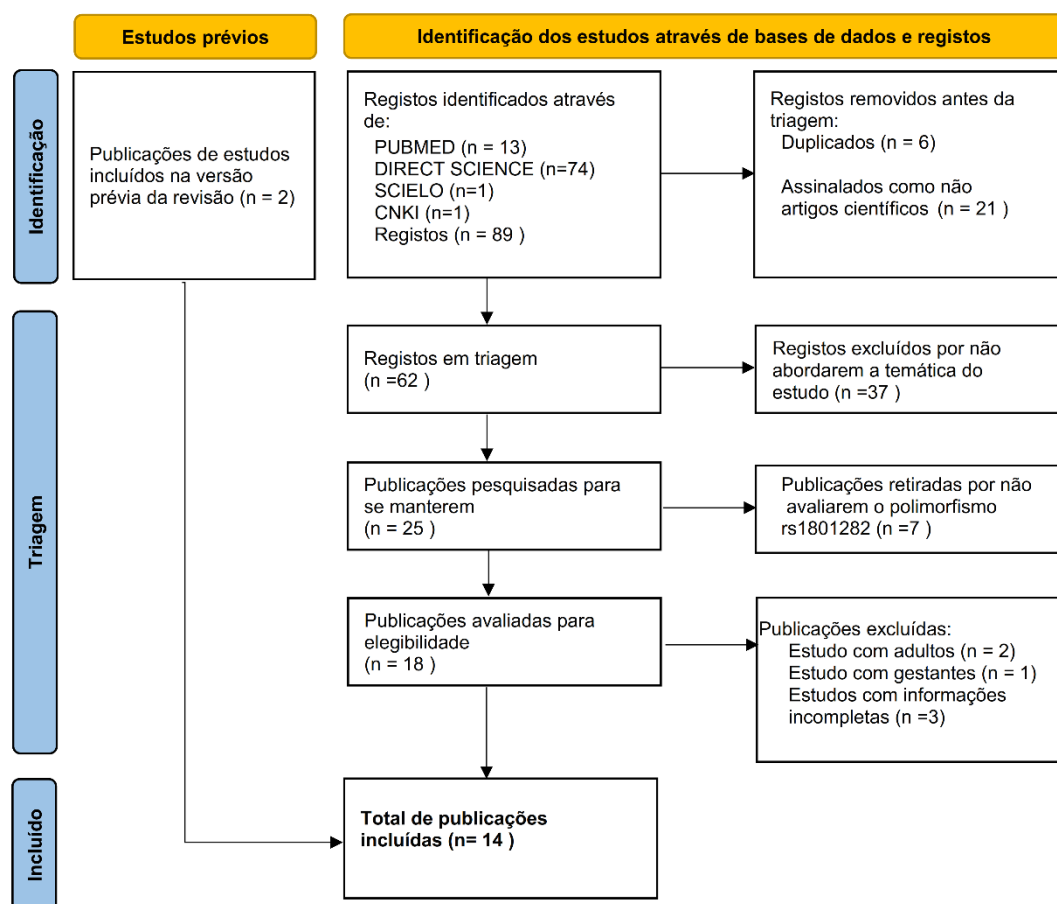


Figura 1: Fluxograma PRISMA mostrando a seleção dos estudos para esta revisão sistemática.

Os achados mais consistentes relacionavam o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ a alterações na resistência à insulina (Dedoussis *et al*, 2009; Martínez-Martínez *et al*, 2018). Outros distúrbios relacionados à insulina foram encontrados em adolescentes com sobrepeso (Queiroz *et al.*, 2015).

Um estudo fez o relato de efeito protetor com relação à obesidade em pré-adolescentes do sexo masculino, demonstrando uma atuação diferente do polimorfismo com relação ao gênero (Dedoussis *et al.*, 2009). No entanto, Bordoni *et al.*, 2017

mostrou um IMC significativamente maior em indivíduos com o polimorfismo. A tabela 2 descreve os grupos estudados e os principais achados para cada autor.

Tabela 2: Sistematização dos resultados encontrados nas bases de dados utilizadas.

<i>População em estudo e métodos</i>	<i>Polimorfismo rs1801282 e a obesidade</i>	<i>Autor/ ano</i>
Estudo transversal tipo caso-controle com 295 crianças caucasianas (3 meses a 17 anos de idade) da Romênia no período de 36 em um hospital pediátrico. Genotipagem por PCR-RT.	O polimorfismo não estava associado ao sobrepeso e obesidade. Houve um aumento da média da dobra cutânea tricipital (DCT) nos portadores do alelo Ala.	Muntean <i>et al.</i> , 2022
Estudo de população composto por 306 crianças e adolescentes (entre 7 a 18 anos) saudáveis e esportistas da Itália. A genotipagem foi realizada por PCR-RT.	Apresentaram IMC significativamente maior e uma pior distribuição de gordura corporal pela RCEst (relação cintura/estatura). A ausência do polimorfismo atua então como fator de proteção contra alterações na composição corporal.	Bordoni <i>et al.</i> , 2017
Estudo de coorte composto por 794 crianças e pré-adolescentes da Grécia (10 a 12 anos de idade). Genotipagem por PCR-RT.	Nos meninos o polimorfismo foi preditor para os índices de obesidade, com menores prega cutânea e menores concentrações de adiponectina. Nas meninas o Pro12Ala foi preditor das concentrações de insulina, com menores concentrações de insulina e valores mais baixos na avaliação da homeostase da RI.	Dedoussis <i>et al.</i> , 2009
Estudo de duas coortes gregas, composta por 2.102 crianças de 1 a 6 anos de idade, outra composta por 794 adolescentes de 10 a 12 anos de idade. Total de participantes: 2896. Genotipagem por PCR-RT.	Houve uma influencia do polimorfismo Pro12Ala na adiposidade de maneira específica do sexo e dependente da idade, pois foi observado nas crianças. Meninos pré adolescente portadores Ala tiveram as menores dobras cutâneas, nas meninas pré-adolescentes o efeito foi o oposto, portadoras Ala tiveram as maiores dobras cutâneas. Observou uma interação gene-dieta.	Dedoussis <i>et al.</i> , 2011
Estudo composto por 100 crianças e pré-adolescentes acima do peso na Romênia e Moldávia. Foi realizada a genotipagem de 6 SNPs inclusive o rs1801282.	Não houve associação do polimorfismo com a resistência à insulina	Chirita-Emandi <i>et al.</i> , 2019.
Estudo tipo caso-controle com 228 estudantes de 7 a 10 anos da China. Genotipagem por PCR-RT	Não houve correlação entre o polimorfismo e síndrome metabólica. Porém o genótipo CG aumentou o risco de PA elevada.	Wang <i>et al.</i> , 2017
Estudo tipo caso-controle com 403 participantes de 7 a 14 anos brasileiros. Análise do SNP por ensaio de sequenciamento.	Conferiu maior risco de insulina alterada em adolescentes com sobrepeso.	Queiroz <i>et al.</i> , 2015.
Estudo tipo caso-controle com 361 crianças russas. Genotipagem realizada por PCR.	O polimorfismo foi significativamente associado a obesidade e a diabete mellitus 2 na obesidade	Dubinina <i>et al.</i> , 2014

Estudo composto por 215 crianças e adolescentes do México com idade entre 6 e 12 anos. Genotipagem por PCR-RT.	PPAR γ rs1801282 foi associado a uma diminuição nos níveis de HDL e triglicerídeos.	Muñoz-Yañez <i>et al.</i> , 2016.
Estudo transversal descritivo com 773 crianças em idade escolar de Portugal. A genotipagem foi realizada por PCR-RT.	Efeito fraco do polimorfismo Pro12Ala na redução no IMC. Não influenciou nos critérios metabólicos avaliados.	Almeida <i>et al.</i> , 2018
Estudo com amostra de 1.457 crianças e adolescentes mexicanos de 6 a 14 anos de idade. Genotipagem através de PCR-RT.	Apoia a associação do polimorfismo com resistência a insulina em crianças, sendo essa relação modificada pela dislipidemia. Portadores Ala com LDL elevados apresentaram risco reduzido de RI. Sugerindo um papel protetor contra RI. Descobriu-se que uma interação nominalmente significativa entre PPAR- γ 2 Pro12Ala e HDL-C modula a RCQ (relação cintura-quadril).	Stryjecki <i>et al.</i> , 2016
Estudo de coorte com 325 crianças do Sul do Brasil acompanhadas desde o nascimento até 4 anos de idade. Genotipagem por PCR-RT.	Influencia na susceptibilidade ao aumento de peso e níveis de glicose. Portadores do alelo 12Ala tinham nível de glicose mais elevado.	Zandoná <i>et al.</i> , 2013
Estudo transversal com 71 adolescentes de 14 a 18 anos do México. Genotipagem realizada por PCR-RT.	Correlação positiva com níveis de insulina, leptina e o índice de HOMA (<i>homeostasis model assessment</i> - aferido pelos índices de insulina e glicemia em jejum). Portanto, a presença do SNP rs1801282 pode estar relacionada a uma predisposição genética para a síndrome metabólica. Não associou o polimorfismo a alterações no IMC	Martínez-Martínez <i>et al.</i> , 2018
População do estudo composta por 448 participantes menores de 18 anos do México e dos EUA. A média de idade foi 16 anos. Foi realizada a genotipagem por PCR-RT.	O polimorfismo não estava associado com obesidade ou características metabólicas	Duran-Gonzalez <i>et al.</i> , 2011.

A maioria dos trabalhos evidenciou alguma relação do polimorfismo com obesidade e aspectos metabólicos, sendo seis destes estudos com efeito negativo do polimorfismo e três, com efeito, protetivo (Muñoz-Yañez *et al.*, 2016; Almeida *et al.*, 2018; Stryjecki *et al.*, 2016). No entanto, estas correlações merecem mais atenção, devido aos inúmeros fatores que podem interferir no peso corporal. A figura 2 representa a relação dos achados encontrados demonstrando as principais relações da presença do polimorfismo com as alterações pesquisadas.

Figura 2: Relação quantitativa dos achados encontrados em trabalhos que investigaram a associação do polimorfismo com a obesidade e/ou alterações metabólicas.

Embora não haja evidências suficientes para afirmar os mecanismos que explicam como esse polimorfismo rs1801282 relaciona-se com o desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica, estas pesquisas vêm revelando interações importantes entre os critérios metabólicos e antropométricos com esta variação genética.

DISCUSSÃO

Esta revisão evidenciou principalmente o preocupante crescimento de casos de obesidade, sobrepeso, bem como alterações metabólicas em crianças e adolescentes. A maioria dos autores acredita que os hábitos alimentares, o sedentarismo e uso excessivo de telas são fatores que contribuem para esse quadro (Perdomo *et al.*, 2023). No entanto, entender fatores genéticos associados a essas condições de saúde podem ajudar na prevenção, diagnóstico e tratamento.

Antes considerado um participante passivo no armazenamento de energia, o tecido adiposo é agora reconhecido como um órgão dinâmico que contribui para vários processos fisiológicos importantes, como o metabolismo lipídico, a homeostase energética sistêmica e a sensibilidade à insulina em todo o corpo. Portanto, compreender os mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento e funcionamento é de grande importância (Sá *et al.*, 2017).

Embora, o SNP rs1801282 tenha sido associado ao sobrepeso e à obesidade em adultos (Galbete *et al.*, 2013), a sua associação com essas condições em crianças e adolescentes tem sido menos estudada. As descobertas sobre a relação entre rs1801282 e obesidade ou síndrome metabólica em crianças e adolescentes são por vezes conflitantes, deixando essas relações pouco claras.

A análise dos resultados encontrados nesta revisão demonstra que o polimorfismo parece ter peso diferente nas alterações de medidas antropométricas e nos critérios da síndrome metabólica de acordo com a população em estudo. Isso pode ser compreendido pelo fato de gene PPAR gama ser um fator de transcrição que responde ao meio, portanto características específicas do ambiente têm um papel importante na relação do polimorfismo rs1801282 com o desenvolvimento da obesidade e síndrome metabólica (Muñoz-Yáñez *et al.*, 2016).

A responsividade do PPAR γ ao meio em que está inserido pode tornar difícil analisar a influência do polimorfismo em pessoas de uma mesma família, visto que a obesidade e as alterações metabólicas podem estar relacionadas ao polimorfismo, mas também à dieta adotada pelos familiares. Alguns estudos evidenciaram relações entre o desfecho clínico e a dieta em pessoas com o SNP rs1801282, por exemplo Stryjecky *et al* (2016) observou menor concentração de insulina e resistência à insulina em portadores do alelo 12Ala com colesterol total elevado.

Aboonabi & Aboonabi (2020) estabeleceram uma correlação entre o aumento da expressão do gene PPAR gama e a melhoria do metabolismo da glicose e dos lipídios, bem como a redução da inflamação, em indivíduos com síndrome metabólica. No entanto, a relação entre a síndrome metabólica e o polimorfismo rs1801282 produziu resultados inconsistentes em alguns testes, necessitando de mais investigações em epidemiologia e experimentação.

A ligação entre o polimorfismo rs1801282 e a obesidade ou sobrepeso tem sido amplamente explorada, mas não há um consenso claro sobre a relação entre essas variáveis. Alguns estudos, como Tellechea *et al.* (2009) e Mirzaei *et al.* (2009), demonstraram aumento do IMC associado ao polimorfismo, enquanto outros, como Oh *et al.* (2000) e Milewicz *et al.* (2009), não encontraram correlação na população coreana. Deeb e colaboradores (1998) relataram uma associação negativa entre o alelo

12Ala e o IMC. Essas descobertas divergentes provavelmente resultam em interações complexas entre fatores ambientais e genéticos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resumo, este trabalho demonstra que o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR gama não parece ser o fator determinante no desenvolvimento da obesidade em adolescentes, entretanto alguns trabalhos, correlacionaram este polimorfismo à diminuição dos níveis de triglicerídeos e HDL, aumento de IMC e relação com resistência à insulina em adolescentes.

Este polimorfismo parece ter uma importância particular, com relação a resistência à insulina tendo em vista as alterações que foram encontradas nos adolescentes com a variante genética, mas tal evidência requer mais trabalhos para sua comprovação e mais estudos sobre as vias de atuação do PPAR γ no metabolismo da glicose.

Logo, conhecer a relação desse polimorfismo com o desenvolvimento da obesidade e/ou alterações metabólicas, pode abrir caminhos para o surgimento de novos tratamentos e torná-los mais personalizados, com melhores resultados e segurança, gerando mais saúde e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ABESO – Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
- ABOONABI, A.; ABOONABI, A. Anthocyanins reduce inflammation and improve glucose and lipid metabolism associated with inhibiting nuclear factor-kappaB activation and increasing PPAR- γ gene expression in metabolic syndrome subjects. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 150, p. 30-39, 2020.
- ALI, A. T.; HOCHFELD, W. E.; MYBURGH, R.; PEPPER, M. S. Adipocyte and adipogenesis. Author links open overlay panel. **European Journal of Cell Biology**, v. 92, n. 6–7, p. 229-236, 2013.
- ALMEIDA, S. 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.
- AL-NAEMI, A. H.; AHMAD, A.J. Is the rs1801282 (G/C) Polymorphism of *PPAR - Gamma* Gene Associated with T2DM in Iraqi People? **Open Access Macedonian Journal of Medical Science**, v. 6, n. 3, p. 447-455, 2018.
- ARAÚJO, L. M. B. *et al.* **Tratamento do diabetes mellitus tipo 2: novas opções**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica, v. 44, n. 6, p. 509-518, 2000.
- BLÜHER, M. Metabolically Healthy Obesity. **Endocrine reviews**, v. 41, n. 3, p. 1-44, 2020.
- BORDONI, L. *et al.*, Obesity-related genetic polymorphisms and adiposity indices in a young Italian population. **IUBMD Life**, v. 69, n. 2, p. 98-105, 2017.
- BRITO, L. F. *et al.* Produtos naturais ativadores de PPAR e marcadores associados ao processo inflamatório na Síndrome Metabólica. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 15, n. 3, p. 459-466.

- CHITITA-EMANDI, A. *et al.*, No clinical utility of common polymorphisms in IGF1, IRS1, GCKR, PPARG, GCK1 and KCTD1 genes previously associated with insulin resistance in overweight children from Romania and Moldova. **Journal of pediatric endocrinology and metabolism**, v. 32, n. 1, p. 33-39, 2019.
- COSTA, V. *et al.* PPARG: Gene Expression Regulation and Next-Generation Sequencing for Unsolved Issues. **Hindawi Publishing Corporation**, v. 2010, p. 1-17, 2010.
- DEDOUSSIS, G. V. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR gamma) Pro12Ala polymorphism and risk for pediatric obesity. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 47, n. 9, p. 1047-1050, 2009.
- DEDOUSSIS, G. V. *et al.* An age-dependent diet-modified effect of the PPAR γ Pro12Ala polymorphism in children. **Metabolism**, v. 60, n. 4, 467-473, 2011.
- DEEB, S. S. *et al.* A Pro12Ala substitution 61 in PPAR gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature Genetics**, v.20, p. 284-287, 1998.
- DUBININA, I. A. *et al.* Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 8, n. 3, p. 133-137, 2014.
- DURAN-GONZALEZ, J. *et al.* Association study of candidate gene polymorphisms and obesity in a young Mexican-American population from South Texas. **Arquivos of medical research**, v. 42, n. 6, p. 523-531, 2011.
- FAJAS, L.; FRUCHART, J-C.; AUWERX, J. PPARQ3 mRNA: a distinct PPARQ mRNA subtype transcribed from na independent promoter. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 438, n. 1-2, p. 55-60, 1998.
- GALBETE, C. *et al.* Pro12Ala variant of the PPARG2 gene increases body mass index: An updated meta-analysis encompassing 49.092 subjects. **Obesity**, v. 21, n. 7, p. 486-495, 2013.
- GOLDEN, N. H. *et al.* Preventing Obesity and Eating Disorders in Adolescents. **Pediatrics**, v. 138, n. 3, p. 1-10, 2016.
- HAMILL, P. V. *et al.* NCHS growth curves for children birth-18 years: United States. **Vital Health Stat** v. 11 n. 165, p. 1-74, 1977.
- HERRERA, B. M.; KEILDSONA, S.; LINDGREN, C. M. Genetics and epigenetics of obesity. **Maturitas**, v. 69, n. 1, p. 41-49, 2011.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. Atenção primária à saúde e informações antropométricas (Antropometria), 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
- ISSEMAN, I.; GREEN, S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. **Nature**, v. 347, n. 6294, p. 645-650, 1990.
- JEBEILE, H. *et al.* Eating disorder risk in adolescents with obesity. **Obesity reviews**, v. 22, n. 5, 2021.
- KASIM, N. B. *et al.* Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. **Biomarkers in medicine**, v. 10, n. 4, 2016.
- MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, M. D. *et al.*, Correlation of the Homeostasis Model Assessment Index and Adiponectin, Leptin and Insulin Levels to Body Mass Index-Associated Gene Polymorphisms in Adolescents. **Sultan Qaboos university medical journal**, v. 18, n. 3, p. 291-298, 2018.
- MIYACH, H. Structural Biology Inspired Development of a Series of Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ) Ligands: From Agonist to Antagonist. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 1-17, 2023.
- MILEWICZ A. *et al.* Relationship of PPARgamma2 polymorphism with obesity and metabolic syndrome in postmenopausal Polish women. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 117, n. 10, p. 628-632, 2009.

- MIRZAEI, H. *et al.* Polymorphism of Pro12Ala in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 gene in Iranian diabetic and obese subjects. **Metabolic Syndrome and related disorders**, v. 7, n. 5, p. 453-458, 2009.
- MOONS K. G. M. *et al.* Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: The CHARMS Checklist. **Plos Medicine**, v. 11, n. 10, p. 1-12, 2014.
- MUÑOZ-YAÑEZ, 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. **Human and Medical Genetics**, v. 39, n. 4, p. 547-553, 2016.
- MUNTEAN, C. *et al.*, Effects of *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms on obesity markers. **Frontiers in Public Health**, v.10, p. 1-12, 2022.
- NASCIMENTO, A. S. *et al.* Structural rearrangements in the thyroid hormone receptor hinge domain and their putative role in the receptor function. **Journal of Molecular Biology**, v. 360, n. 3, p. 586-598, 2006.
- NBCI - National Center for Biotechnology Information. 2021.
- NEVES, S. C. *et al.* Os fatores de risco envolvidos na obesidade no adolescente: uma revisão integrativa. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 26, n. 3, p. 4871-4884, 2021.
- OH, E. Y. *et al.* Significance of Pro12Ala mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 in Korean diabetic and obese subjects. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 85, n. 5, p. 1801-1804, 2000.
- PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**. v. 372, n. 160, 2021.
- PERDOMO, C. M. *et al.*, Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults. **The Lancet**, v. 401, n. 10382, p. 1116-1130, 2023.
- PICHÉ, M. E. *et al.* Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. **Circulation Research**, v. 126, n. 11, p. 1477-1500, 2020.
- PINEDA-BELMONTES, C. P. *et al.* Genetic polymorphisms of PPAR gamma, arsenic methylation capacity and breast cancer risk in Mexican women. **Salud pública de México**, v. 58, n. 2, 2016.
- QUEIROZ, E. M. *et al.*, IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 48, n. 7, p. 595-602, 2015.
- RAJAPAKSHA, H. *et al.* X-ray crystal structure of rivoglitazone bound to PPAR γ and PPAR subtype selectivity of TZDs. **Biochimica et Biophysica - Acta – general subjects**, v. 1861, n. 8, p. 1981-1991, 2017.
- RODRIGUES, L. S.; SANTOS, A. M.; LIMA, M. I. S.; SIMÕES, V. M. F.; PEREIRA, S. R. Relação do polimorfismo do gene *FTO* com a obesidade em adolescentes do nordeste brasileiro. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 630-637, 2020.
- SÁ, P. M. *et al.* Transcriptional Regulation of Adipogenesis. **Comprehensive Physiology**, v. 7, n. 2, p. 635-674, 2017.
- SALAH, N. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ polymorphism (rs1801282) is associated with obesity in Egyptian patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. **Journal of Genetic Engineering and Biotechnology**, v. 15, p. 409–414, 2017.
- STRYJECKI, C. *et al.*, Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. **Scientific reports**, v. 6, n. 24472, p. 1-7, 2016.
- TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007.
- TAVARES, N.U.L. *et al.*, Fatores associados à baixa adesão ao tratamento farmacológico de doenças crônicas no Brasil, **Revista de Saúde Pública**, v. 50, n. 2, p. 1-11, 2016.
- TELLECHEA, M. L. *et al.* Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene is associated with metabolic syndrome and surrogate measures of insulin resistance in healthy men: interaction with smoking status. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 73, n. 11, p. 2118-2124, 2019.

- VERGEER, L. *et al.* The effectiveness of voluntary policies and commitments in restricting unhealthy food marketing to Canadian children on food company websites. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 44, n. 1, p. 74-82, 2019.
- VILLENEUVE, T.; GUILLEMINAUL, L. Asthma and obesity in adults. **Rev Mal Respir.**, v. 37, p. 60-74, 2020.
- WANG, S. *et al.* PPAR-J integrates obesity and adipocyte clock through epigenetic regulation of *Bmall*. **Theranostics**, v. 12, n. 4, p. 1589-1606, 2022.
- WANG, K. *et al.*, Associations of *PPAR-γ*, *APM1* and *APOC1* gene polymorphisms with metabolic syndrome in children: A case-control study. **Meta Gene**, v. 12, n. 2017, p. 104-108, 2017.
- WEIHRAUCH-BLÜER, S. *et al.* Current Guidelines for Obesity Prevention in Childhood and Adolescence. **Obesity facts**, v. 11, n. 3, p. 263-276, 2018.
- WHO - Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatr Suppl**, v. 450, p. 76-85, 2006.
- WHO - World Health Organization. Obesity and overweight. 2016. <<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>> Acesso em 10 de dezembro de 2023.
- YANG, M. H. *et al.* Screening of medicinal plants for PPAR α and PPAR γ activation and evaluation of their effects on glucose uptake and 3T3-L1 adipogenesis. **Planta medica**, v. 79, n. 12, p. 1084-1095, 2013.
- YEN, C. J. *et al.* Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma2 Missense Mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.241, n.2, p.270-274, dec. 1997.
- ZANDONÁ, M. R. *et al.*, Polymorphisms in LEPR, PPARG and APM1 genes: associations with energy intake and metabolic traits in young children. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 57, n. 8, p. 1-9, 2013.

CAPÍTULO II: Artigo experimental

Relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com obesidade e síndrome metabólica em adolescentes de uma coorte em São Luís-MA, Brasil

Fabiana do Nascimento Prazeres Martins^{1,2}; Alcione Miranda dos Santos³; Mayara Ingrid Sousa Lima^{1, 2}

¹Departamento de Biologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

³Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA, Brasil.

RESUMO: Obesidade e Síndrome Metabólica são manifestações clínicas diretamente relacionadas e multifatoriais, que acometem também indivíduos jovens e adolescentes. Hábitos alimentares e estilo de vida tem grande influência nesses desfechos, entretanto fatores genéticos que conferem proteção ou predisposição devem ser considerados, especialmente alterações gênicas. Nesse contexto, apresentamos uma pesquisa realizada com adolescentes, que avaliou dados antropométricos, clínicos, bioquímicos e genéticos para demonstrar se há relação entre o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ como o desenvolvimento da obesidade e/ou síndrome metabólica. Os adolescentes avaliados pertencem a uma *coorte* com indivíduos recrutados em São Luís, Maranhão, Brasil, sendo a amostra utilizada para o estudo genético composta por 491 indivíduos, divididos em caso (obesos) e controle (não obesos). O grupo caso apresentava IMC, circunferência da cintura e LDL alterados com diferenças significativas em relação ao grupo controle ($p < 0,001$). A frequência do alelo polimórfico (G) foi de 8,55% na população do estudo, porém não houve associação direta desse polimorfismo com o desenvolvimento de obesidade. Entretanto, a análise da associação dos genótipos com componentes relacionados à Síndrome Metabólica demonstrou que a pressão arterial sistólica (PAS) apresenta diferenças significativa entre os genótipos no grupo de adolescentes obesos, tendo os indivíduos GG valores menores de PAS ($p = 0,027$), bem como as taxas glicêmicas apresentaram diferenças entre os grupos, tendo indivíduos heterozigotos (CG) do grupo não obeso, menores níveis de glicose no sangue ($p = 0,005$). Assim, nessa população de adolescentes de uma *coorte* Brasileira o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ associou-se com fatores de proteção relacionados à componentes da síndrome metabólica.

Palavras-chaves: Glicemia, pressão sistólica, nordeste, polimorfismo Pro12Ala

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como o acúmulo de tecido adiposo, acima de 30kg/m² com base no IMC (Índice de Massa Corporal), prejudicando a saúde e o bem-estar físico e psicossocial, tendo aumentado em proporções epidêmicas nas últimas cinco décadas, afetando toda população (Aldubikhi, 2023). Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doença

hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), doenças cardiovasculares (DCV), e algumas neoplasias têm sido associadas à obesidade (Zhang *et al.*, 2023; Fahed *et al.*, 2022).

Da mesma forma, a síndrome metabólica (SM) vem apresentando um aumento rápido na população urbana dos países em desenvolvimento, inclusive entre crianças e adolescentes. Indivíduos com síndrome metabólica têm um risco duas vezes maior de morte e três vezes maior de sofrer um ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral em comparação com indivíduos sem síndrome metabólica (Alkhulaifi; Darkoh, 2022).

A relação da obesidade e SM com fatores genéticos é expressa pela associação de mutações em diferentes genes relacionados ao controle do apetite e do metabolismo. Nas últimas duas décadas, foram empregadas diversas abordagens na identificação de determinantes genéticos, indicando que existem aproximadamente 127 sítios no genoma humano vinculados ao desenvolvimento da obesidade (Singh *et al.*, 2017).

O gene PPAR γ , responsável pela adipogênese e envolvido no metabolismo da glicose tem sido diretamente relacionado com a predisposição à obesidade em diferentes populações (Zandoná *et al.*, 2013; Bordoni *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Muntean *et al.*, 2022). O polimorfismo de base única (SNP) rs1801282 desse gene caracterizado pela substituição de uma citosina(C) por uma guanina(G), reduz em cinquenta por cento a afinidade da proteína PPAR γ por seus ligantes, podendo causar importantes impactos funcionais relacionados a obesidade e a síndrome metabólica (Deeb *et al.*, 1998; Ali *et al.*, 2013).

Os estudos para avaliar a relação do polimorfismo genético rs1801282 e os desfechos clínicos, obesidade e SM, basicamente tem sido realizados em populações europeias ou não miscigenadas, e alguns poucos no Brasil, exclusivamente nas regiões Sul e Sudeste. Dessa forma, esse trabalho propõe-se a investigar a relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com a obesidade e síndrome metabólica em uma população de adolescentes, tendo em vista a escassez de trabalhos em populações jovens, e a inexistência de trabalhos prévios na região nordeste do Brasil.

METODOLOGIA

Tipo de pesquisa

Trata-se de um delineamento do tipo transversal, aninhado a uma coorte de nascimento do município de São Luís-MA, inserida no Consórcio das Coortes

Brasileiras de Nascimento em Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís (RPS) (Simões *et al.*, 2020).

População e amostragem

A população total da *coorte* original é composta de 2.515 adolescentes nascidos em 1997/98, pertencentes à terceira fase da *coorte* RPS São Luís-MA. Para esse estudo genético o tamanho da amostra foi calculado considerando o nível de confiança de 95%; erro=4, considerando a frequência de 0,0047 na população latina para SNP rs1801282 do gene PPAR γ (ABraOm, 2023). De acordo com este cálculo são necessários 485 adolescentes para compor a amostra deste estudo, entretanto em virtude de possíveis perdas utilizou-se 491 indivíduos.

Para a formação dos grupos, foram definidos como obesos (casos), adolescentes com percentual de gordura corporal, (%GC) acima de 25% (meninos) e acima de 30% (meninas). Como controles, meninos com %GC $\leq$ 25% e meninas com %GC $\leq$ 30%. Os indivíduos do grupo controle foram selecionados de forma aleatória, sendo elegíveis todos os adolescentes não-obesos (WHO, 2006; Williams *et al.*, 1992; Rodrigues *et al.*, 2020).

Variáveis do estudo

As variáveis utilizadas foram as medidas antropométricas dos adolescentes, informações sobre práticas de atividades físicas e os dados genéticos a cerca do polimorfismo em estudo. Todas as variáveis utilizadas para correlacionar com a variante genética foram previamente coletadas em estudos prévios, conforme indicado na Tabela 1, segundo Rodrigues *et al.*, 2020.

Tabela 1: Tipos de variáveis e metodologias de coleta utilizadas no estudo

Tipo	Variável	Metodologia
Demográfica e socioeconômica	Idade	Coleta de informações via questionário (ABEP, 2016).
	Sexo	
	Trabalho atual	
	Cor autorreferida	
Comportamento e hábitos de vida	Tabagismo, Padrão do consumo de álcool	Consumo de álcool avaliado pelo instrumento “ <i>alcohol use disorder identification test</i> ” (Moretti-Pires <i>et al.</i> , 2011);
Medidas antropométricas	Peso	Balança digital (peso) (Brasil, 2011); Estadiômetro (altura) (WHO, 2019);
	Altura	
	Circunferência da cintura (CC)	CC aferida por <i>photonic scanner</i> (TC2 Labs, EUA). (Glock <i>et al.</i> , 2016; Wong <i>et al.</i> , 2019).
	Percentual de gordura (GC)	GC avaliado por método PDA com auxílio de câmara pletismográfica (Ramírez-Vélez <i>et al.</i> , 2017).
Clínicas e Bioquímicas	Pressão arterial (PA);	Esfigmomanômetro (PA).
	Glicemia plasmática; Colesterol total (CT);	Parâmetros bioquímicos analisados por método colorimétrico enzimático (Malachias <i>et al.</i> , 2016; Melo <i>et al.</i> , 2023; De Ferranti <i>et al.</i> 2004).
	LDL, HDL e TG.	
	Síndrome metabólica	O critério adotado para a definição da SM foi proposto pela <i>International Diabetes Federation</i> (IDF, 2007)

Genotipagem do polimorfismo rs1801282

Para extração do DNA genômico, utilizou-se o kit “*DNA Blood Mini Kit*” (Qiagen, CA, USA), através do extrator automático (QIAcube, CA, USA), conforme recomendações do fabricante. Após esta etapa, todas as amostras foram devidamente identificadas e armazenadas em um freezer a -20°C.

A quantificação do DNA extraído foi realizada através de um espectrofotômetro do tipo “Nano Drop” (*Thermo Scientific, USA*), seguindo as orientações do fabricante. A concentração de DNA padrão para este estudo foi de 20-100ng/μl.

O SNP rs1801282 do gene PPAR γ foi genotipado através de um ensaio comercial *TAQMAN SNP GENOTYPING ASSAY* (*Thermo Fisher*) em um equipamento de PCR em tempo real QuantStudio 6 Flex (*Applied Biosystems, CA, USA*) ou por PCR-RFLP com metodologia descrita por Liao *et al.*, 2006 com adaptações. O gene foi amplificado por PCR em tempo real utilizando Syber Green (*Thermo Fisher*) em um equipamento

7500 *Fast System* (*Applied Biosystems*, CA, USA) com iniciadores e condições de PCR descritas por Liao *et al.*, 2006. Os produtos de PCR foram submetidos a digestão enzimática com a endonuclease de restrição *Bsh1236I* (*BstUI*) (10 U/ μ L) (*Thermo Scientific*) seguindo as recomendações do fabricante e visualizados em gel de agarose (2%).

Análise de dados

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa *R Studio* versão 4.3.2. Estatística descritiva foi aplicada para cada variável, sendo as numéricas representadas por média e desvio padrão e as categóricas por frequências absolutas e porcentagens.

O teste Qui-Quadrado foi utilizado para verificar a relação da obesidade com variáveis socioeconômicas, demográficas e comportamentais. Já as comparações entre os componentes da síndrome metabólica e os genótipos nos grupos caso e controle foram realizadas pelo teste de *Kruskal Wallis*, com valor de $p < 0,05$. Os resultados foram confirmados pelo pós teste de Dunn com método de ajuste do p com Bonferroni.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (CEP-HUUFMA), de acordo com as atribuições definidas na resolução CNS nº. 466/2012 e norma operacional nº. 001 de 2013 do CNS (parecer: 1.302.489). Todos os participantes ou seus responsáveis foram devidamente orientados sobre a pesquisa e assinaram um Termo de Consentimento/Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O grupo do estudo é formado por 248 casos (obesos) e 243 controles (não obesos), com idade média de 18,27 anos. Inicialmente, os componentes da síndrome metabólica foram avaliados separadamente para identificar a frequência de alterações na população em estudo (Figura 1).

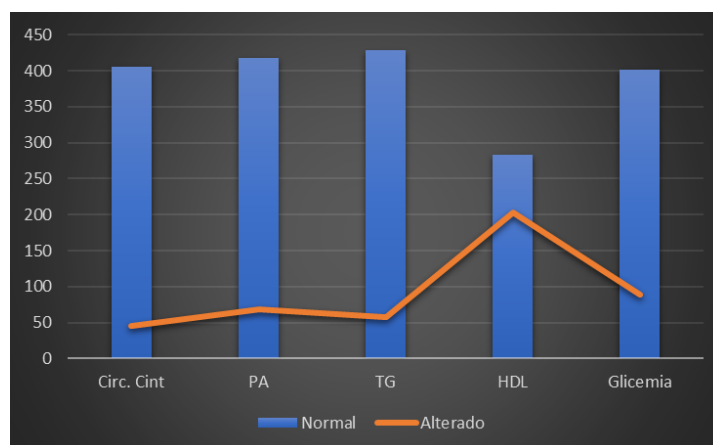


Figura 1: Indivíduos com critérios de Síndrome Metabólica normal ou alterado dentro dos critérios avaliados. Circ. Cint: Circunferência da cintura; PA: pressão Arterial; TG: Triglicerídeos; HDL: *Height Density Lipoproteins* (lipoproteínas de alta densidade).

O critério que apresentou resultados mais alterados foi a quantidade de HDL, pois quase metade dos adolescentes apresentava o nível de HDL abaixo do desejado. Quando as variáveis foram analisadas conjuntamente para identificar a síndrome metabólica, apenas 5,1% dos adolescentes apresentavam SM de acordo com os critérios de IDF (2007). Dessa forma, baixos níveis de HDL estão associados a elevação da pressão arterial e dislipidemia em adolescentes (Cho; Kim, 2021).

Quanto ao perfil dos indivíduos, o grupo caso (obeso) caracterizou-se por maioria de indivíduos do sexo feminino (80,24%); com 18 anos de idade (67,34%); pardos (60,08%); 86,29% não fumantes e 58,47% não consumiam bebida alcoólica. O grupo controle é caracterizado por 64,20% de indivíduos do sexo masculino; cor parda (67,78%); 97,07 não fumantes e 58,47% não consumiam bebida alcoólica. Estes dados e outras informações complementares estão apresentadas na Tabela 2.

Entre as variáveis estudadas, o sexo biológico foi a única a apresentar diferenças estatisticamente significativa ao compararmos o grupo obeso e não obeso ($p < 0,001$). Tal resultado assemelha-se ao encontrado por Martins-Silva *et al.* (2018), que observou uma maior prevalência da obesidade em mulheres brasileiras.

A tabela 3 apresenta a análise dos componentes da síndrome metabólica e outros dados antropométricos associando aos grupos obeso e não obeso. Nessa análise, as variáveis antropométricas IMC e circunferência da cintura apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo descritas na literatura como critérios para diagnóstico da obesidade (Peixoto *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2020). Já entre as variáveis bioquímicas apenas o LDL apresentou diferenças significativas entre os grupos, sendo essa associação também observada por Feingold, *et al.*, 2023.

A síndrome metabólica demonstrou associação positiva com a obesidade, pois todos os adolescentes com síndrome metabólica estavam no grupo caso ($p < 0,001$), como também observado por Krishnamoorthy *et al.* (2022).

Tabela 2: Dados socioeconômicos, demográficos e comportamentais da população em estudo.

Variáveis	Total		Não obeso		Obeso		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
Sexo							
Masculino	205	41,75	156	64,20	49	19,76	<0,001
Feminino	286	58,24	87	35,80	199	80,24	
Idade (anos)							
18	357	72,70	190	78,19	167	67,34	0,009
19	134	27,30	53	21,81	81	32,66	
Cor da Pele							
Branca	111	22,60	48	19,76	63	56,76	0,264
Preta	75	15,27	40	16,46	35	14,11	
Parda	304	61,91	155	63,78	149	60,08	
Estado civil							
Solteiro(a)	474	96,54	236	97,11	238	95,97	0,092
Casado(a)	5	1,01	4	1,65	1	0,40	
União estável	12	2,44	3	1,23	9	3,63	
Trabalho							
Não	417	84,93	203	83,54	214	86,29	0,468
Sim	74	15,07	40	16,46	34	13,71	
Tabagismo							
Não	451	91,85	220	90,54	231	93,14	0,454
Sim	39	7,94	22	9,05	17	6,86	
Etilismo							
Não	284	58,08	139	57,20	145	58,47	0,421
Sim	205	41,92	102	41,97	103	41,53	

Tabela 3: Comparação das variáveis antropométricas, clínicas e bioquímicas entre os grupos.

Variáveis	Não obeso (243)	Obeso (248)	p-valor
IMC Kg/m ²			
Valores válidos	243	248	<0,001
Média	20,62	26,21	
DP	2,48	4,27	
Circunferência da Cintura (cm)			
Valores válidos	223	228	<0,001
Média	79,29	89,81	
DP	6,73	9,17	
LDL (mg/dL)			
Valores válidos	241	245	<0,001
Média	86,73	100,03	
DP	23,63	27,40	
HDL (mg/dL)			
Valores válidos	241	245	0,592
Média	49,12	48,35	
DP	11,95	12,15	
Triglicerídeos (mg/dL)			
Valores válidos	241	245	0,011
Média	93,35	105,50	
DP	47,84	56,06	
Glicemia (mg/dL)			
Valores válidos	241	245	0,923
Média	92,95	91,93	
DP	22,87	13,81	
PAS (mmHg)			
Valores válidos	239	248	0,206
Média	114,76	113,78	
DP	12,58	11,82	
PAD (mmHg)			
Valores válidos	239	248	0,012
Média	70,97	72,58	
DP	7,30	7,16	

IMC: Índice de massa corpórea; DP: desvio padrão; LDL: *Low Density Lipoproteins* - Lipoproteínas de baixa densidade; HDL: *High Density Lipoproteins*-Lipoproteínas de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Em relação aos dados genéticos, a análise das frequências genotípica e alélica do polimorfismo rs1801282 demonstram a presença do alelo G, em homozigose ou heterozigose em 8,55% (Tabela 4), sendo que a população está em equilíbrio de Hardy-Weinberg (Qui-Quadrado $p=0,967$). A frequência do alelo G nessa *coorte* de adolescentes do Maranhão, Brasil está acima da encontrada para população latina de 4,7% (ABraOM).

Tabela 4: Frequência genotípica e alélica do gene PPAR γ no estudo.

GENÓTIPO	C/C	C/G	G/G
FREQUÊNCIA	410 (83,50%)	78 (16%)	03 (0,61%)
ALELOS	C		G
FREQUÊNCIA	898 (91,44%)		84 (8,55%)

A comparação da frequência do polimorfismo nos grupos demonstrou não haver diferença estatisticamente significativa entre os adolescentes obesos e não obesos ($p=0,206$) e a presença do genótipo GG ou CG, como também evidenciado por Mutean *et al*, 2022, que não observou uma associação direta ente a obesidade e o polimorfismo rs1801282.

Tabela 5: Relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ nos grupos (obeso e não obeso).

Genótipo PPAR γ	Obeso (n=243)		Não obeso (n=248)		p-valor
C/C	206	84,8%	204	82,3%	0,206
C/G	37	15,2%	41	16,5%	
G/G	3	1,2%	0	0,0%	

Quando a análise foi estratificada subdividindo os grupos por sexo (Tabela 6) observou-se que no grupo caso (obeso) o genótipo GG foi encontrado exclusivamente em meninas, e o genótipo heterozigoto CG também foi observado duas vezes mais em adolescentes do sexo feminino, enquanto entre os indivíduos não obesos a distribuição dos genótipos é mais homogênea. Mattevi *et al*. (2007) apontou a presença do alelo G como fator de risco para a obesidade somente em indivíduos do sexo masculino, enquanto Hsiao *et al* (2015) sugeriu o alelo C com fator protetivo em mulheres. Este

efeito sexo-dependente pode estar relacionado a interação do gene PPAR γ com os hormônios, fatores fisiológicos ou mesmo hábitos de vida.

Tabela 6: Relação do polimorfismo rs1821282 entre os grupos estratificados por sexo.

Genótipo PPAR γ	Obeso (n=243)		Não obeso (n=248)	
	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.
C/C	36	168	136	70
C/G	13	28	20	17
G/G	0	3	-	-
p-valor	0,08		0,22	

A Tabela 7 apresenta os dados da análise da relação entre síndrome metabólica e polimorfismo rs1801282 demonstrando não haver uma relação direta entre a presença dos genótipos (GG) e o risco do desenvolvimento de SM, como também foi observado em outros estudos (Rocha *et al.*,2015; Wang *et al.*,2017; Velazquez-Roman *et al.*,2021).

Tabela 7: Relação do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ com a síndrome metabólica

Grupos	Genótipos			
	C/C	C/G	G/G	Total
Controle	355 (0,83)	68 (0,16)	3 (0,007)	426
Caso	20 (0,80)	5 (0,2)	0 (0,0)	25
Total	375	73	3	p=0,8

Quando os componentes que definem a SM foram analisados separadamente no grupo de indivíduos obesos e relacionados a presença do polimorfismo no gene PPAR γ observou-se que a variável clínica pressão arterial sistólica (PAS) apresenta diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, sendo em média menor nos indivíduos com genótipo GG (Tabela 8 e Figura 2), bem como encontrado por Chen *et al.* (2015), que descreve um efeito protetor do alelo G em relação a PAS. É possível que a presença desse polimorfismo interfira na resistência à insulina, modulando o sistema renina-angiotensina-aldosterona e afetando também o sistema nervoso simpático, tais eventos podem repercutir na pressão arterial, mas esses mecanismos ainda não estão bem esclarecidos (Quesada *et al.*, 2021)

Tabela 8: Comparação entre as médias dos componentes da SM e os genótipos referentes ao polimorfismo RS1801282 nos adolescentes obesos.

	C/C		C/G		G/G		
Componentes SM	Média	DP	Média	DP	Média	DP	p-valor
Circ. Cintura (cm)	89,38	9,08	91,80	9,64	90,93	5,69	0,3144
HDL (mg/dL)	49,05	12,33	44,95	11,14	47,66	4,04	0,248
Glicemia (mg/dL)	92,05	14,32	92,07	11,31	82,66	7,77	0,341
PAS (mmHg)	113,6	11,99	115,41	10,80	99,66	5,51	0,027*
PAD (mmHg)	72,62	7,07	72,92	7,54	65,33	5,13	0,172
Triglicerídeos (mg/dL)	104,92	55,30	110,31	61,47	78,66	20,40	0,743

HDL: *High Density Lipoproteins* - Lipoproteínas de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SM: Síndrome metabólica; DP: Desvio Padrão.

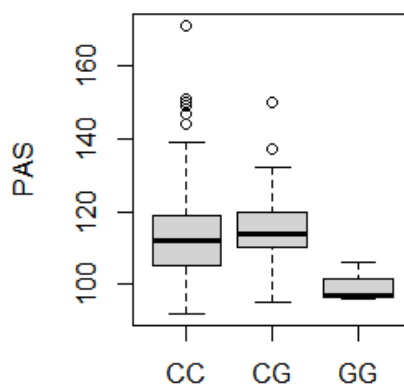


Figura 2: Gráfico da distribuição dos valores de Pressão arterial (PAS) em mm/Hg com relação aos genótipos do gene PPAR γ em adolescentes obesos.

No grupo controle (não obeso), as variáveis apresentaram distribuição semelhante entre os genótipos (Tabela 9). Entretanto, a presença do alelo G em heterozigose conferiu um efeito protetor em relação a taxa de glicose no sangue, apresentando níveis menores neste grupo. Resultados semelhantes foram encontrados por Deeb *et al.* (1998), Lindi *et al* (2002) e Stryjecki *et al* (2016). A figura 3 corrobora com esse dado, sendo possível observar que os adolescentes não obesos com glicemia acima de 100mg/dL apresentam, em sua grande maioria, apresentam o genótipo CC.

O gene PPAR γ aumenta a sensibilidade à insulina em todo o corpo através de múltiplos mecanismos, por exemplo, aumentando a capacidade de expansão do tecido adiposo branco. Nesse caso, há um deslocamento de lipídios do fígado e do sistema

muscular esquelético (SME) para o tecido adiposo branco, aumentando indiretamente a utilização de glicose no fígado e nos tecidos periféricos. Há também a evidência de um papel do PPAR γ como um sensor nutricional, que modula o padrão de disparo dos neurônios responsáveis pela sensação de saciedade, afetando o comportamento alimentar (Stump *et al.*, 2015; Dubois *et al.*, 2017).

Tabela 9: Comparação entre as médias dos componentes da SM e os genótipos referentes ao polimorfismo RS1801282 nos adolescentes não obesos.

	C/C		C/G		p-valor
COMPONENTES SM	Média	DP	Média	DP	
Circ. Cintura (cm)	79,42	6,81	78,43	6,22	0,487
HDL (mg/dL)	49,21	11,80	48,62	12,88	0,652
Glicemia (mg/dL)	93,90	24,09	87,73	13,42	0,005*
PAS (mmHg)	115,36	12,91	111,51	10,17	0,124
PAD (mmHg)	70,91	7,46	71,27	6,44	0,593
Triglicerídeos (mg/dL)	91,92	46,61	101,21	54,13	0,269

HDL: *High Density Lipoproteins* – Lipoproteínas de alta densidade; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; SM: Síndrome metabólica; DP: Desvio Padrão.

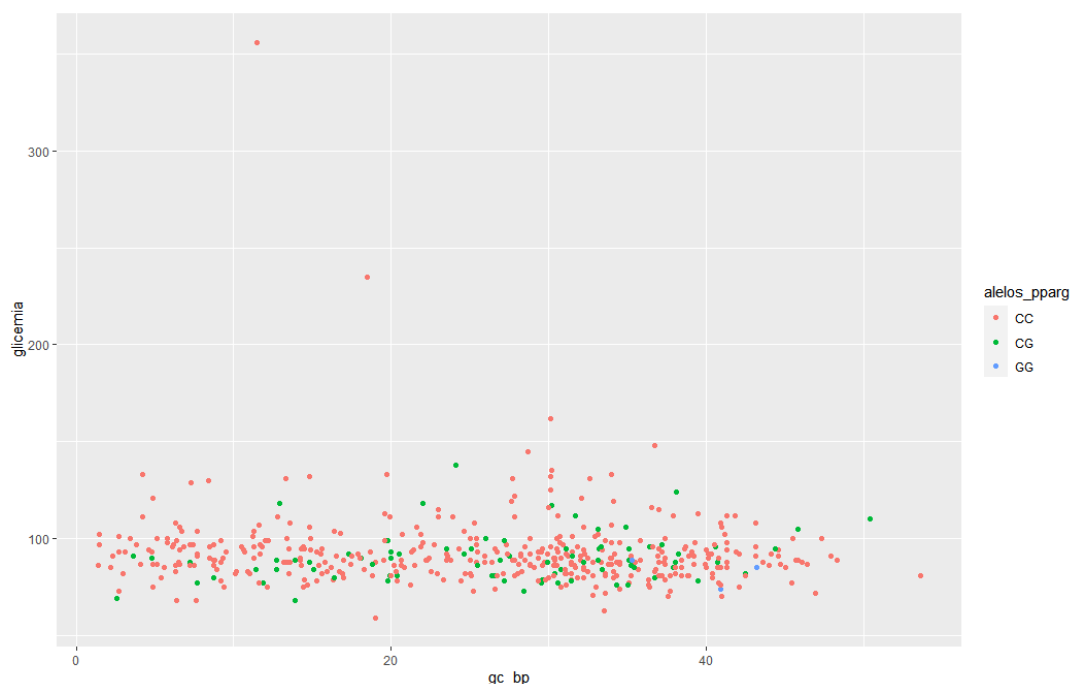


Figura 3: Gráfico de dispersão com a relação glicemia-peso-genótipo. GC_BP: Quantidade de gordura corporal, em porcentagem. Glicemia em mg/dL.

CONCLUSÃO

O polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ não apresentou uma relação direta com o desenvolvimento da obesidade, entretanto achados promissores referentes aos componentes da Síndrome Metabólica demonstraram um efeito protetor da presença do alelo polimórfico (G) sobre a pressão arterial sistólica nos adolescentes obesos, bem associação como menores níveis glicêmicos nos indivíduos não-obesos. Assim, nessa população de adolescentes de uma coorte Brasileira de São Luís, MA o polimorfismo rs1801282 do gene PPAR γ associou-se com fatores de proteção relacionados a componentes da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, H. M. *et al.* Natural Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) Activators for Diabetes. **Alternative therapies in health and medicine**, v. 26, n. 2, p. 28-44, 2020.
- ABEP: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério Brasil. Disponível em: <<https://www.abep.org/criterio-brasil>>. Acesso em 05 de outubro de 2021.
- ABESO – Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Mapa da Obesidade. 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em 03 de agosto de 2021
- ABRAN – Associação Brasileira de Nutrologia. Critério da Associação Brasileira de Nutrologia (ABRAN) para o diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Disponível em: <https://abran.org.br/2021/05/07/criterio-da-associacao-brasileira-de-nutrologia-abran-para-o-diagnostico-e-tratamento-da-sindrome-metabolica-em-criancas-e-adolescentes/>. Acesso em: 15 de junho de 2023.
- ABraOm: Arquivo Brasileiro Online de Mutações, 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801282>>. Acesso em 04 de fevereiro de 2024.
- ALDUBIKHI A. Obesity management in the Saudi population. **Saudi Medical Journal**, v. 44, n. 8, p. 725-731, 2023.
- ALKHULAIFI, F.; DARKOH, C. Meal Timing, Meal Frequency and Metabolic Syndrome. **Nutrients**, v. 14, n. 1719, p. 1-10, 2022.
- BALLAV, S. *et al.*, PPAR- γ Partial Agonists in Disease-Fate Decision with Special Reference to Cancer. **Cells**, v. 11, n. 3215, p. 1-34, 2022.
- BARBOSA, P. J. B. *et al.* Critério de Obesidade Central em População Brasileira: Impacto sobre a Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 407-414, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.
- CHEN, j. *et al.* Polymorphisms in the PPAR γ gene and their association with metabolic syndrome in Uyghurs and Kazakhs from Xinjiang, China. **Genetics and Molecular Research**, v. 14, n. 2, p. 6279-6288, 2015.
- CHO, K.H; KIM, J.R. Rapid Decrease in HDL-C in the Puberty Period of Boys Associated with an Elevation of Blood Pressure and Dyslipidemia in Korean Teenagers: An Explanation of Why and When Men Have Lower HDL-C Levels Than Women. **Medical Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1-13, 2021.
- COOK, S. *et al.* Prevalence of a Metabolic Syndrome Phenotype in Adolescents. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 157, n. 8, p. 821, 2003.
- COSTA, V. *et al.* PPAR γ : Gene Expression Regulation and Next-Generation Sequencing for Unsolved Issues. **Hindawi Publishing Corporation: PPAR Research**, v. 2010, p. 1-17, 2010.

- DEBOER, M. D. Assessing and Managing the Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1-12, 2019.
- DEEB, S. S. *et al.* A Pro12Ala substitution 61 in PPAR gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. **Nature Genetics**, v.20, p. 284-287, 1998.
- DE FERRANTI, S. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents: Findings from the third national health and nutrition examination survey. **Preventive Cardiology**, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.
- DE MORAES, A. C. F. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. **Caderno de Saúde Pública**, v. 25, n. 6, p. 1195-1202, 2009.
- DIZAJI, B. F. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 5, p. 783-789, 2018.
- DUBININA, I. A. *et al.* Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 8, n. 3, p. 133-137, 2014.
- DUBOIS, V. *et al.* Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 127, n. 4, p. 1202-1214, 2017.
- ENES, C. C.; SLATER, B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 13 n. 1, p. 163-171, 2010.
- FAHED, G. *et al.* Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 786, p. 1-38, 2022.
- FAJAS, L.; FRUCHART, J-C.; AUWERX, J. PPARQ3 mRNA: a distinct PPARQ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 438, n. 1-2, p. 55-60, 1998.
- FEINGOLD, K. R. *et al.* Obesity and Dyslipidemia. Endotext. South Darmouth (MA-USA), 2023.
- GLOCK, F. *et al.* Validity and intraobserver reliability of three-dimensional scanning compared with conventional anthropometry for children and adolescents from a population-based cohort study. **Pediatric Research**, v. 81, n. 5, p. 736–744, 2017.
- HERRERA, B. M.; KEILDSONA, S.; LINDGREN, C. M. Genetics and epigenetics of obesity. **Maturitas**, v. 69, n. 1, p. 41–49, 2011.
- HONG, F. *et al.*, PPARs as Nuclear Receptors for Nutrient and Energy Metabolism. **Molecules**. V. 24, n. 2545, p. 1-10, 2019.
- HORAN, M. *et al.* Methodologies to assess pediatric adiposity. **Irish Journal of Medical Science**, v. 184, n. 1, p. 53–68, 2014.
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. Atenção primária à saúde e informações antropométricas (Antropometria), 2019. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>. Acesso em 03 de agosto de 2021.
- IDF – International Diabetes Federation. Consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. Disponível em: < <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents.html>> Acesso em: 29 de setembro de 2021.
- JAY, M. A.; REN, J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. **Current diabetes reviews**, V. 3, n. 1, p. 33-39, 2007.
- KASIM, N. B. *et al.* Genetic polymorphisms associated with overweight and obesity in uncontrolled Type 2 diabetes mellitus. **Biomarkers in medicine**, v. 10, n. 4, 2016.
- KIM, J.E. *et al.* The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. **Molecules**, v. 27, n. 334, p. 1-19, 2022.
- KRISHNAMOORTHY, Y. *et al.* Association Between Anthropometric Risk Factors and Metabolic Syndrome Among Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. **Preventing Chronic Disease**, v. 19, n. 24, p. 1-15, 2022.

- LAVIE, C. J.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O.; Obesity and Cardiovascular Disease Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 21, p. 1925-1932, 2009.
- LIAO, S. Y. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Pro12Ala polymorphism, Helicobacter pylori infection and non-cardiogastric carcinoma in Chinese. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 23, n. 2, p. 289-294, 2006.
- LINDI, V.I.; UUSITUPA, M.I.J.; LINDSTRÖN, J.; LOUHERANTA, A.; ERIKSSON, J.G.; VALLE, T, T. *et al.* Association of the Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 with 3-year incidence of type 2 diabetes and body weight change in the Finnish Diabetes Prevention Study Group. **Diabetes**, v. 51, n. 8, p. 2581-6, 2002
- LOTTI, F. *et al.* Metabolic Syndrome and Reproduction. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1988, p. 1-26, 2021.
- MACHADO, P. M. A. *et al.* Análise da estrutura fatorial do Audit em adolescentes entre 18 e 19 anos. **Revista de Saúde Pública Universidade de São Paulo**, v. 55, n. 27, p.1-11, 2021.
- MAGGE, S. N.; GOODMAN, E.; ARMSTRONG, S. C. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. **Pediatrics**, v. 140, n. 2, p. 1-12, 2017.
- MALACHIAS, M. V. B. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-104, 2016.
- MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.
- MARTINS-SILVA, T. *et al.* Prevalências de obesidade em zonas rurais e urbanas no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, n. 22, p. 1-16, 2019.
- MATTEVI, V. S. *et al.*, Effects of a PPARG gene variant on obesity characteristics in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 7, p. 927-932, 2007.
- MELO, D. A. *et al.*, Prevalence of metabolic syndrome in adolescents based on three diagnostic definitions: a cross-sectional study. **Arch. Endocrinology Metabolic.**, v. 67, n. 5, p. 1-8, 2023.
- MOHAMMED, M. S. *et al.*, Systems and WBANs for Controlling Obesity. **Journal of Healthcare Engineering**, v 2018, p. 1-21, 2018.
- MORETTI-PIRES, R. O.; CORRADI-WEBSTER, C. M. Adaptação e validação do Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) para população ribeirinha do interior da Amazônia, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 3, p. 497-509, 2011.
- MUNTEAN, C. *et al.*, Effects of *PPARG* and *PPARGC1A* gene polymorphisms on obesity markers. **Frontiers in Public Health**, v.10, p. 1-12, 2022.
- OLIVEIRA, C. L. *et al.* Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de nutrição**, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.
- PEIXOTO, M. R. G. *et al.* Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 462-470, 2006.
- PERDIZ, P. A. V. Fatores de risco para síndrome metabólica em adolescentes e a circunferência do pescoço como possível indicador antropométrico. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 2, p. 8946-8961, 2022.
- PERGHER, R. N. Q. *et al.* O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 2, p. 101-108, 2010.
- POLLEX, R. L; HEGELE, R. A. Genetic determinants of the metabolic syndrome. **Nature clinical practice: Cardiovascular medicine**, v. 3, n. 9, p. 482-489, 2006.
- QUESADA, O. *et al.* Associations of insulin resistance with systolic and diastolic blood pressure: A study from the HCHS/SOL. **Hypertension**, v. 78, n. 3, p. 716-725, 2021.
- RAMÍREZ-VÉLEZ, R. *et al.* Percentage of Body Fat and Fat Mass Index as a Screening Tool for Metabolic Syndrome Prediction in Colombian University Students. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1009, 2017.

- RIBEIRO, D. L.; DA SILVA, C. M. B.; BARROSO, M. G. Impactos da síndrome metabólica na adolescência e na puberdade: revisão da literatura. **Revista Ciência e Estudos Acadêmicos de Medicina**, n. 14, p. 92-109, 2021.
- ROCHA, R. M. et al. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 59, n. 4, p. 297-302, 2015.
- RODRIGUES, A. P. S. et al. The Single Nucleotide Polymorphism *PPARG2* Pro12Ala Affects Body Mass Index, Fat Mass, and Blood Pressure in Severely Obese Patients. **Journal of Obesity**, v. 2018, p. 1-9, 2018.
- RODRIGUES, L. S. et al. Association between the *FTO* gene polymorphism and obesity in Brazilian adolescents from the Northeast region. **Jornal de Pediatria**, v. 96, n. 5, p. 630-637, 2020.
- ROBESPIERRE, Q. C. et al. Fatores adicionais de risco cardiovascular associados ao excesso de peso em crianças e adolescentes: o estudo do coração de Belo Horizonte. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 86, n. 6, p. 408-418, 2005.
- ROSS, R. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 16, n. 3, p. 177-189, 2020.
- SERAL-CORTES, M. et al. Mediterranean Diet and Genetic Determinants of Obesity and Metabolic Syndrome in European Children and Adolescents. **Genes**, v. 13, n. 3, p. 1-19, 2022.
- SHI, Y. et al. Trace Elements, PPARs, and Metabolic Syndrome. **Internacional journal of molecular sciences**, v. 21, n. 2612, p. 1-22, 2020.
- SINGH, R. K. et al., Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review, *Comptes Rendus Biologies*, v. 340, n. 2, p. 87-108, 2017.
- SIMÕES, V. M. F. et al. Saúde dos adolescentes da coorte de nascimentos de São Luís, Maranhão, Brasil, 1997/1998. *Cadernos de Saúde Pública*, 2020. v. 36, n. 7, 2020.
- STUMP, M. et al. PPAR γ regulation in hypertension and metabolic syndrome. **Current Hypertension Reports**, v. 17, n. 12, p. 1-15, 2015.
- TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (PPAR γ): Estudo Molecular na Homeostase da Glicose, Metabolismo de Lipídeos e Abordagem Terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007.
- VELAZQUEZ-ROMAN, J. et al. Association of *FTO*, *ABCA1*, *ADRB3*, and *PPARG* variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 35, n. 11, 2021.
- WANG, K. et al., Associations of *PPAR- γ* , *APM1* and *APOC1* gene polymorphisms with metabolic syndrome in children: A case-control study. *Meta Gene*, v. 12, n. 2017, p. 104-108, 2017.
- WILLIAMS, D. P. et al. Body Fatness and Risk for Elevated Blood Pressure, Total Cholesterol, and Serum Lipoprotein Ratios in Children and Adolescents. **American Journal of Public Health**, v. 82, n. 3, 1992.
- WHO - World Health Organization. Obesity. 2019. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/obesity/en/>>. Acesso em: 22 de outubro de 2021.
- WONG, M. C. et al. Children and Adolescents' Anthropometrics Body Composition from 3-D Optical Surface Scans. **Obesity**, v. 27, n. 11, p. 1738-1749, 2019.
- YEN, C. J. et al. Molecular Scanning of the Human Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma (hPPARgamma) Gene in Diabetic Caucasians: Identification of a Pro12Ala PPARgamma2 Missense Mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.241, n.2, p.270-274, dec. 1997.
- ZAFAR, U. et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. **Hormones**, v. 17, n. 3, p. 299-313, 2018.
- ZHANG X. et al. Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. **Seminars in Cancer Biology**, v. 92, p. 16-27, 2023.