

## POLIMORFISMO DO GENE *ADIPOQ*: ANÁLISE DA SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

### *ADIPOQ* GENE POLYMORPHISM: ANALYSIS OF ITS RELATIONSHIP WITH OBESITY IN THE BRAZILIAN POPULATION

### POLIMORFISMO DEL GEN *ADIPOQ*: ANÁLISIS DE SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD EN LA POBLACIÓN BRASILEÑA

Renata de Azevedo Canevari<sup>1</sup>  
Clara Ribeiro<sup>2</sup>  
Bianca Espindola<sup>3</sup>

**Resumo:** A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo e por um IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do gene *ADIPOQ* têm sido associados com diminuição da expressão da adiponectina, proteína codificada por este gene, e ao risco aumentado de obesidade em algumas populações. Este estudo avaliou a relação do SNP +45T/G (rs2241766) do gene *ADIPOQ* com o risco de obesidade na população brasileira. Foram analisados 54 participantes, classificados em 31 indivíduos obesos e 23 não obesos. O DNA foi extraído e quantificado de amostras de sangue dos indivíduos, seguido pela amplificação pela PCR de uma sequência de 372 nucleotídeos que contém o SNP +45 T/G. A genotipagem foi realizada pela técnica de PCR-RFLP, utilizando-se a enzima de restrição *SmaI*. As sequências amplificadas foram analisadas pela eletroforese em gel de agarose. A análise estatística foi realizada pelo teste qui-quadrado, com valor significativo com  $p \leq 0,05$ . Não foi detectada associação significativa entre o SNP +45T/G e a predisposição a obesidade na amostra analisada ( $p = 0,3693$ ). Estudos futuros com um maior número de amostras serão realizados para confirmação dos resultados obtidos.

**Palavras-chave:** Polimorfismo, Gene *ADIPOQ*; Obesidade.

**Abstract:** Obesity is characterized by excessive accumulation of adipose tissue and a body mass index (BMI) above 30 kg/m<sup>2</sup>. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *ADIPOQ* gene have been associated with decreased expression of adiponectin, a protein encoded by this gene, and with an increased risk of obesity in some populations. This study evaluated the relationship between the +45T/G (rs2241766) SNP of the *ADIPOQ* gene and the risk of obesity in a Brazilian population. A total of 54 participants were analyzed, including 31 obese and 23 non-obese individuals. DNA was extracted and quantified from blood samples, followed by PCR amplification of a 372-nucleotide fragment containing the +45T/G SNP. Genotyping was performed using the PCR-RFLP technique with the *SmaI* restriction enzyme. The amplified fragments were analyzed by agarose gel electrophoresis. Statistical analysis was conducted using the chi-square test, with significance set at  $p \leq 0.05$ . No significant association was found between the +45T/G SNP and susceptibility to obesity in the analyzed sample ( $p = 0.3693$ ). Future studies with larger sample sizes will be conducted to confirm these findings.

**Keywords:** Polymorphism; *ADIPOQ* gene; Obesity.

<sup>1</sup> Universidade do Vale do Paraíba. E-mail: rcanevari@univap.br

<sup>2</sup> Universidade do Vale do Paraíba. E-mail: clarinhariibs@gmail.com

<sup>3</sup> Universidade do Vale do Paraíba. E-mail: martinsbianca.espindola09@outlook.com

**Resumen:** La obesidad se caracteriza por la acumulación excesiva de tejido adiposo y por un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. Los polimorfismos de nucleótido único (SNPs) del gen ADIPOQ han sido asociados con una disminución en la expresión de la adiponectina, proteína codificada por este gen, y con un mayor riesgo de obesidad en algunas poblaciones. Este estudio evaluó la relación del SNP +45T/G (rs2241766) del gen ADIPOQ con el riesgo de obesidad en la población brasileña. Se analizaron 54 participantes, clasificados en 31 individuos obesos y 23 no obesos. El ADN fue extraído y cuantificado a partir de muestras de sangre de los individuos, seguido de la amplificación mediante PCR de una secuencia de 372 nucleótidos que contiene el SNP +45T/G. La genotipificación se realizó mediante la técnica de PCR-RFLP, utilizando la enzima de restricción *SmaI*. Las secuencias amplificadas fueron analizadas mediante electroforesis en gel de agarosa. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, con un valor significativo de  $p \leq 0,05$ . No se detectó una asociación significativa entre el SNP +45T/G y la predisposición a la obesidad en la muestra analizada ( $p = 0,3693$ ). Estudios futuros con un mayor número de muestras serán realizados para confirmar los resultados obtenidos.

**Palabras clave:** Polimorfismo, gen ADIPOQ; obesidad.

## 1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública de rápido crescimento em todo mundo (Zhang et al., 2023). De acordo com o mapa da obesidade da associação brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica (ABESO) em 2019, 19,8% da população brasileira possuía o índice de massa corporal (IMC) acima de 30 Kg/m<sup>2</sup>, característico da obesidade, e 55,4% da população apresentava sobrepeso (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica [ABESO], 2024).

A obesidade é uma condição multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo resultante de um desequilíbrio entre a ingestão calórica e o gasto de calorías e que influencia significativamente o metabolismo e a homeostase do organismo (Kroll et al., 2021). O estilo de vida ocidental, caracterizado por uma dieta rica em carboidratos e gorduras prejudiciais para o organismo como as gorduras saturadas e as gorduras trans, conjuntamente ao sedentarismo tem contribuído para o aumento dos casos da obesidade no mundo (Popkin & Reardon, 2018). No entanto, algumas pessoas apresentam maior propensão ao ganho de peso mesmo mantendo uma dieta equilibrada e praticando atividade física regularmente, o que pode ser atribuído a uma interação complexa entre fatores hereditários e ambientais (Speakman & O'Rahilly, 2012). Variações genéticas específicas, principalmente os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) localizados em genes que codificam enzimas envolvidas em reações metabólicas (Liang e Ward, 2006; Loos e Yeo, 2014) podem influenciar na regulação do apetite, na eficiência no armazenamento de gordura e na resposta metabólica aos nutrientes, fatores que contribuem para o ganho de peso mesmo em condições de equilíbrio energético (Loos & Yeo, 2022).

O gene *ADIPOQ* está localizado no cromossomo 3q27 e é constituído por três exons e dois íntrons (Han et al., 2020). Este gene codifica a proteína adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória essencial para a regulação de processos inflamatórios e metabólicos e que atua em diversas vias, como a AMPK, PPAR $\alpha$ , MAPK, mTOR e aumenta a atividade das ceramidases, desempenhando funções anti-inflamatórias, antiproliferativas e estando envolvida na regulação do metabolismo glicídico e lipídico (Parida et al., 2019). Em condições fisiológicas, a

adiponectina é encontrada na circulação sistêmica em grande quantidade. Contudo, em estados patológicos associados à inflamação crônica, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e aterosclerose, suas concentrações séricas são reduzidas (Ouchi et al., 2011; Di Zazzo et al., 2019; Han et al., 2020). A diminuição de expressão dessa proteína está diretamente associada à adiposidade e à inflamação (Han et al., 2020). Além disso, a inflamação crônica promove o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, que também contribuem para a inibição da expressão da adiponectina (Parida et al., 2019).

Diversos estudos têm encontrado associação entre determinados SNPs e o risco de obesidade. No gene *ADIPOQ* estão mapeados diversos SNPs, mais especificamente o SNP +45 T/G (rs2241766) localizado no exon 2. Este SNP resulta em uma alteração sinônima Gly15Gly e está relativamente próximo da junção exon-íntron (Takahashi et al., 2000), possuindo o potencial de afetar a estabilidade do mRNA que poderá influenciar na produção e secreção de adiponectina (Sikhayeva et al., 2024). Além disso, esta alteração também tem a possibilidade de influenciar o splicing e alterar a expressão do gene (Yang et al., 2003).

O alelo G do SNP +45 T/G do gene *ADIPOQ* (rs2241766) foi associado em muitos estudos com a diminuição da expressão da adiponectina sérica e com o risco de obesidade (Shramko et al., 2022, Saqlain et al., 2022, Ghazizadeh et al., 2023), além de aumentar o risco de várias doenças multifatoriais, como diabetes gestacional (Alshammary et al., 2023; Feng et al., 2019; Tangjittipokin et al., 2023), doenças cardíacas (Luo et al., 2021) e nefropatia (Cai et al., 2015; Choe et al., 2013; Chung et al., 2014).

A investigação de SNPs associados à obesidade na população brasileira é de grande relevância, dado o grande número de pessoas obesas no país e a sua relação com diversas comorbidades, considerando que pessoas com obesidade apresentam risco aumentado de morbidade por dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, problemas respiratórios, apneia do sono, osteoartrite e alguns tipos de câncer (Apovian, 2016).

A análise de SNPs específicos permite avaliar se estão relacionados com a predisposição à obesidade, considerando as particularidades étnicas e ambientais de cada população. O objetivo deste estudo é analisar se o SNP +45T/G (rs2241766) localizado no gene *ADIPOQ* está relacionado com o desenvolvimento de obesidade na população brasileira.

## 2 METODOLOGIA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos nº 5.810.129. O grupo amostral foi constituído por 54 participantes distribuídos em dois grupos: o grupo 1, constituído por 31 indivíduos obesos com IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, e o grupo 2, composto por 23 indivíduos não obesos com IMC  $\leq 29,9$  kg/m<sup>2</sup> (ABESO, 2024). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam a um questionário referente ao histórico pessoal e clínico (Tabela 1).

Tabela 1 – Características pessoais dos participantes que constituem o grupo obeso e o grupo não obeso.

Características	Obesos (n=31)	Não obesos (n=23)
Idade	42,94 ± 15,58	64,88 ± 10,12
Gênero (Homem/Mulher)	11/20	8/15
Alimentação saudável	26	20
Sedentarismo	16	9
Tabagismo	3	4
Etilismo	3	2

Fonte: Elaborado pelas autoras.

As amostras de sangue dos participantes foram coletadas no Centro de Diagnóstico Laboratorial da Universidade do Vale do Paraíba (CDLAB) e obtidas por punção venosa, em tubo contendo etilenodiamino tetra-acético (EDTA). O DNA foi extraído a partir da papa leucocitária, utilizando o protocolo fenol:clorofórmio (Köchl et al., 2005). A quantificação e a qualidade do DNA foram realizadas por espectroscopia de absorção ultravioleta utilizando o equipamento NanoDrop (ND-1000 Spectrophotometer v.3.0.1, Labtrade), com base nas razões 260/280 e 260/230, que indica a contaminação por proteínas e reagentes, respectivamente, considerando que o DNA absorve a luz no comprimento de onda de 260nm, as proteínas a 280nm e os reagentes a 230nm. A integridade do DNA foi avaliada pela eletroforese em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídio (3 µg/ml), realizada a 110V por 1h20min (cuba Sub-cell GT, fonte PowerPac Basic, Bio-Rad).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) amplificou uma sequência de 372 pb que contém o SNP +45T/G localizada no exon 2 do gene *ADIPOQ*. As sequências dos iniciadores utilizados que flanqueiam este polimorfismo foram obtidas do estudo de Xita et al. (2005), sendo: 5'-GAAGTAGACTCTGCTGAGATGG-3' (*sense*) e 3'-TATCAGTGTAGGAGGTCTGTGATG-5' (*antisense*). A PCR foi realizada em uma temperatura de desnaturação inicial de 96° C por cinco minutos, seguidos por 35 ciclos de desnaturação inicial de 96°C por um minuto, anelamento de 59°C por 30 segundos e extensão de 72°C por um minuto e em seguida a extensão final de 72°C por seis minutos. A avaliação do produto amplificado pela PCR foi realizada por eletroforese em gel de agarose a 1,6%, realizada a 110V por 1h40min.

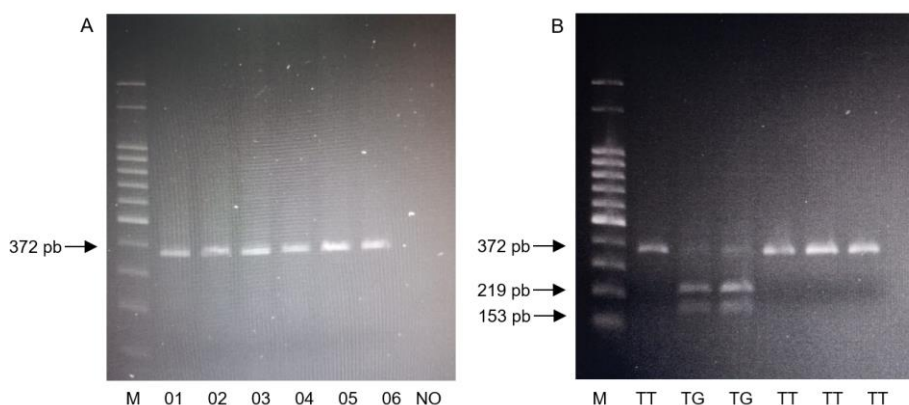
A genotipagem das amostras foi realizada pela técnica de PCR-RFLP, utilizando a enzima de restrição *SmaI* (*ThermoFisher Scientific*), que reconhece a sequência alvo do DNA no sítio CCC↓GGG e cliva as ligações fosfodiéster. A digestão enzimática foi realizada a 37°C por 15 minutos em um volume final de 20µL, contendo 10µL de H<sub>2</sub>O, 2µL de tampão 10X (*ThermoFisher Scientific*), 7µL do amplicon do DNA e 1µL da enzima *SmaI*. A presença de duas bandas de tamanhos de 219 pb e 153 pb indicam a presença do sítio de restrição em ambos os alelos e as amostras possuem o genótipo homozigoto GG. A presença de três bandas 372 pb, 219 pb e 153 pb indicam a presença do sítio de restrição em um alelo e a ausência do sítio no outro alelo e as amostras possuem o genótipo heterozigoto TG. A presença de uma banda de 372 pb indica a ausência do sítio de restrição em ambos os alelos e as amostras possuem o genótipo homozigoto TT.

Os produtos digeridos pela PCR-RFLP foram separados por eletroforese em gel de agarose a 1,6% corado com brometo de etídio, realizada a 110V por 1h40min. O equipamento transilluminator-D Pro MiniBIS (DNR Bio-Imaging Systems Ltd) foi utilizado para a visualização das bandas geradas no gel de agarose, conforme os fragmentos digeridos e as imagens foram capturadas utilizando-se o *software* GelCapture para posterior identificação dos genótipos das amostras. As análises estatísticas para a comparação entre os dois grupos considerando os genótipos e entre os dois grupos considerando as características pessoais e clínicas foram realizadas utilizando-se o teste qui-quadrado no *software* GraphPad Prism 5, com significado estatístico de  $p < 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

Na figura 1A observa-se o amplicon de 372 pb que contém o polimorfismo +45T/G do gene *ADIPOQ* obtido pela PCR e visualizado em eletroforese em gel de agarose em amostras de DNA dos grupos analisados. Na figura 1B são observadas as bandas de diferentes tamanhos geradas após a digestão do amplicon com a enzima *SmaI* após a realização da técnica de PCR-RFLP. A ausência do sítio de restrição em ambos os alelos resultou na banda de 372 pb, indicando o genótipo homozigoto TT e a presença do sítio de restrição em um alelo e a ausência do sítio no outro alelo resultou nas bandas de 372 pb, 219 pb e 153 pb, indicando o genótipo heterozigoto TG (figura 1B). Todas as demais amostras analisadas apresentaram os mesmos padrões de bandas característicos dos genótipos descritos.

Figura 1 – Eletroforese em gel de agarose referente aos produtos amplificados pela PCR do SNP +45T/G do gene *ADIPOQ* (A) e aos amplicons digeridos por meio da técnica de PCR-RFLP utilizando-se a enzima *SmaI* (B).



Fonte: Elaborado pela autora.

Nota: M: Marcador de peso molecular de 100bp (*ThermoFisher Scientific*). 01 a 06: amostras de DNA obtidas dos participantes do estudo e amplificadas pela PCR, NO: controle negativo constituído por todos os reagentes da PCR, exceto o DNA. TT: genótipo homozigoto indicando a presença de dois alelos T (banda de 372 pb), TG: genótipo heterozigoto indicando a presença de um alelo T e um alelo G (banda de 372 pb e bandas de 219 e 153 pb)

As amostras foram analisadas de acordo com os genótipos identificados pela análise de PCR-RFLP. Na tabela 2 está representada a frequência dos genótipos dos participantes obesos caracterizados pelo IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> em relação aos

genótipos do participantes não obesos caracterizados pelo  $IMC \leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$ . No grupo 1, constituído por 31 indivíduos com obesidade, 29 apresentaram o genótipo TT (1 banda no gel, 372 pb, Figura 1) e apenas dois indivíduos apresentaram o genótipo TG (2 bandas no gel: 219 pb e 153 pb, Figura 1). No grupo 2 (grupo controle), constituído por 23 indivíduos não obesos, 22 apresentaram o genótipo TT e apenas um indivíduo apresentou o genótipo TG. Nenhum participante incluído na pesquisa em ambos os grupos apresentou o genótipo GG.

Não foram observadas diferenças significativas dos genótipos entre os dois grupos, portanto na população estudada o SNP +45T/G não está relacionado com a predisposição a obesidade (Tabela 2). Em relação as características clínicas, na comparação entre o grupo de indivíduos obesos e não obesos com as características observadas como gênero, tabagismo, ingestão de álcool, alimentação saudável e prática de exercícios físicos, não foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ), exceto na análise entre o grupo de indivíduos obesos e não obesos com a idade, onde indivíduos acima de 50 anos de idade apresentaram uma média de IMC abaixo de  $30 \text{ Kg/m}^2$  ( $p < 0,05$ ) (Tabela 3).

Tabela 2 – Distribuição dos genótipos do SNP +45T/G do gene *ADIPOQ* nos grupos de indivíduos obesos e não obesos.

Grupo	Número de indivíduos	Genótipos		Valor de P
		TT n (%)	TG+GG n (%)	
				0,3693
IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$	31	29 (53,7%)	2 (3,7%)	
IMC $\leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$	23	22 (40,7%)	1 (1,9%)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 3 – Distribuição dos grupos de obesos e não obesos em relação às características pessoais e clínicas dos participantes.

Características	Obesos (%)	Não obesos	Valor de P
<b>Idade</b>			0,0001*
< 50	20 (37,1%)	3 (5,5%)	
$\geq 50$	11 (20,3%)	20 (37,1%)	
<b>Gênero</b>			0,4787
Feminino	20 (37,1%)	15 (27,8%)	
Masculino	11 (20,3%)	8 (14,8%)	
<b>Alimentação saudável</b>			0,3761
Sim	26 (48,2%)	20 (37,1%)	
Não	5 (9,2%)	3 (5,5%)	
<b>Sedentarismo</b>			0,1815
Sim	16 (29,6%)	9 (16,7%)	

Não	15 (27,8%)	14 (25,9%)	
<b>Tabagismo</b>			0,1838
Sim	3 (5,5%)	4 (7,4%)	
Não	28 (51,9%)	19 (35,2%)	
<b>Etilismo</b>			0,4713
Sim	3 (5,5%)	2 (3,7%)	
Não	28 (51,9%)	21 (38,9%)	

Fonte:

Elaborado

pela autora.

Nota: \*Diferença estatisticamente significativa  $p < 0,05$ .

## 4 DISCUSSÃO

No presente estudo, não foi observada associação significativa entre o alelo G do SNP +45 T/G (rs2241766) do gene *ADIPOQ* com o desenvolvimento da obesidade. A hipótese deste estudo era a detecção da presença do alelo G com a diminuição da expressão da adiponectina sérica e conseqüentemente com o aumento da inflamação e risco da obesidade. Essa hipótese se baseia em estudos prévios da literatura que encontraram essa relação (Kroll et al., 2021, 2022, Shramko et al., 2022, Saqlain et al., 2022, Ghazizadeh et al., 2023). Kroll et al. (2021), ao analisar 435 mulheres brasileiras encontraram associação dos genótipos TG e GG com o risco de obesidade, quando comparados ao genótipo TT. Shramko et al. (2022) investigaram 307 indivíduos da população da Criméia e encontraram que o genótipo GG foi associado aos maiores valores de pressão alta, hiperglicemia e hemoglobina glicada e os portadores do genótipo TG apresentaram maiores níveis de pressão alta, IMC e colesterol. Kroll et al. (2022) analisaram a associação desta variante genética com as trajetórias de IMC em crianças desde o nascimento até os seis anos de idade e concluíram que crianças portadoras do genótipo TG ou GG apresentaram maior risco de excesso de peso corporal em comparação com crianças com o genótipo TT. Saqlain et al. (2022) realizaram uma pesquisa envolvendo indivíduos da população paquistanesa e foi observada associação significativa do alelo G com a obesidade e sobrepeso. Ghazizadeh et al. (2023) ao analisarem 399 indivíduos da população iraniana, concluíram que o alelo G e o genótipo GG são considerados um fator de risco e podem aumentar a possibilidade de progresso da obesidade, onde nos indivíduos obesos o genótipo GG demonstrou ser um fator de risco para níveis séricos elevados de LDL, circunferência da cintura e pressão arterial diastólica.

A ausência da associação do SNP com o desenvolvimento da obesidade em nosso estudo pode estar relacionada às diferenças populacionais existentes, considerando a grande heterogeneidade genética existente na população brasileira, com a presença de genótipos distintos em especial nos SNPs, além da existência de fatores epigenéticos e ambientais. Por exemplo, um estudo realizado por AISaleh et al. (2011) demonstrou que as concentrações de adiponectina não são determinadas exclusivamente por fatores genéticos, mas também por fatores ambientais. Estes autores estimaram que a herdabilidade da adiponectina não ultrapassa 50%, ficando entre 30% e 50%. Um outro estudo (Oliveira, et al., 2011) também identificou uma herdabilidade dessa proteína semelhante, permanecendo entre 30% e 70%, o que

reforça que os fatores ambientais também possuem um papel relevante no desenvolvimento da obesidade e deste modo a presença de determinados SNPs no genótipo do indivíduo não é um fator isolado para o desenvolvimento desta patologia. Vale ressaltar que em nossa amostra ambos os grupos de indivíduos obesos e não obesos relataram ter alimentação saudável.

Adicionalmente, o tamanho reduzido da amostra do nosso estudo, aliado a maior frequência do alelo T quando comparada com o alelo G na nossa amostragem pode ter limitado a detecção de associações significativas entre o SNP +45 T/G (rs2241766) com a obesidade. De acordo com os resultados de análises populacionais disponíveis em banco de dados genômicos, cerca de 90% da população global apresenta o alelo T, enquanto apenas 10% possui o alelo G do SNP +45 T/G (rs2241766) do gene *ADIPOQ* (National Center for Biotechnology Information [NCBI] dbSNP, 2024). Em nosso estudo, foram observadas as frequências para os genótipos TT (94,4%) TG (5,6%) e GG (0%). Foi observado que estudos também realizados no Brasil apresentaram o genótipo GG com menor frequência. No estudo de Oliveira et al. (2015) observou-se que a frequência do genótipo TT foi de 65,5% e dos genótipos TG+GG foi de 34,5%. No estudo de Kroll et al., (2021) foi detectado que a frequência dos genótipos TT, TG e GG foram 75,9%, 22,7% e 1,4%, respectivamente. No grupo amostral de Kroll et al. (2022) a frequência do genótipo GG foi de 3%, do genótipo TG foi de 22,6% e do genótipo TT foi de 74,4%. Os resultados desses trabalhos são similares com as frequências genotípicas bem menores que observamos em nosso estudo para os genótipos TG e GG.

Na população brasileira poucos trabalhos avaliaram a relação desse SNP com a obesidade (de Oliveira et al., 2015, Kroll et al., 2021, 2022). Da mesma forma que os nossos resultados, de Oliveira et al., (2015) não detectaram associação do SNP +45T/G (rs2241766) com a obesidade. Esses autores investigaram a associação deste polimorfismo em 249 indivíduos brasileiros com a obesidade e níveis séricos de adiponectina e não encontraram associação significativa.

Contudo, a análise do SNP +45T/G *ADIPOQ* (rs2241766) realizada em dois estudos (Kroll et al., 2021, 2022) na população brasileira indicou relação desse SNP com a obesidade. Kroll et al. (2021) realizaram um estudo de predições do excesso de peso corporal materno e infantil (PREDI) no qual observaram que crianças portadoras do genótipo TG ou GG da variante apresentaram maior risco de obesidade em comparação com crianças do genótipo TT. Kroll et al. (2022) em uma análise longitudinal realizada com 435 mulheres participantes do estudo PREDI conduzido no Brasil observaram que mulheres portadoras dos alelos TG e GG apresentaram 1,48 vez maior probabilidade de serem obesas quando comparadas a mulheres com genótipo TT. Ambos os trabalhos tiveram um grupo amostral maior que o nosso, ademais, são estudos longitudinais, que permitem a análise de dados coletados em um período de seis anos, o que garante uma maior confiabilidade dos dados. Porém, esses estudos avaliaram apenas mulheres e crianças, além de analisarem o período pós-parto, em que há uma grande variação de IMC nas mulheres (Flores et al., 2020), além de analisarem somente os primeiros anos de vida de uma criança, nos quais também há grande variação no peso devido ao desenvolvimento do indivíduo.

A partir dos nossos resultados, observamos a ausência de correlação entre o SNP +45T/G do gene *ADIPOQ* (rs2241766) e a obesidade, o que também foi relatado em outras populações. Estudos realizados em populações mexicanas (Navarro-Hernández et al., 2012; Peralta Romero et al., 2015; Costa-Urrutia et al., 2018; Leon-Cachon et al., 2022; Hernández-Guerrero et al., 2024), cazaques

(Sikhayeva et al., 2024) e turcas (Ergören et al., 2019) corroboram esses achados, indicando a ausência de uma associação significativa entre esse SNP e a obesidade. Navarro-Hernández et al. (2012) investigaram a relação entre o SNP +45T/G e o risco de obesidade em 242 indivíduos mexicanos, sem identificar correlação significativa. De maneira semelhante, Peralta Romero et al. (2015) realizaram um estudo com 1.469 crianças mexicanas, no qual também não encontraram associação entre o SNP e sobrepeso ou obesidade, chegando a resultados semelhantes, sem associação. Costa-Urrutia et al. (2018) analisaram a relação desse SNP com diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade em 565 indivíduos mexicanos, sem evidências de correlação. No estudo de Leon-Cachon et al. (2022), com 356 adolescentes do norte do México, não foi observada nenhuma associação entre o SNP rs2241766 e sobrepeso ou obesidade. Da mesma forma, Hernández-Guerrero et al. (2024) investigaram a relação entre esse SNP e diversas variáveis clínicas, antropométricas e bioquímicas em uma amostra de 538 indivíduos mexicanos, sem encontrar correlação com a obesidade. Além disso, o estudo de Sikhayeva et al. (2024), com 713 indivíduos cazaques também não encontrou correlação significativa entre o SNP rs2241766 com diabetes mellitus e obesidade. Ergören et al. (2019), que avaliou a associação entre obesidade e SNPs do gene *ADIPOQ* em 200 indivíduos turcos, não demonstrou qualquer relação significativa entre o SNP +45T/G e a obesidade. Os resultados desses estudos estão em concordância com os nossos achados. Esses resultados sugerem que, apesar da relevância do gene *ADIPOQ* na regulação do metabolismo e no desenvolvimento da obesidade, o SNP rs2241766 não parece ser um marcador significativo para a obesidade em diversas populações estudadas.

Consideramos que o tamanho amostral do presente estudo pode também ter sido um fator limitante para detectar uma possível relação entre o SNP +45T/G do gene *ADIPOQ* (rs2241766) com a obesidade. Pesquisas futuras com maiores tamanhos amostrais, abordagens longitudinais e amostras de diferentes regiões do Brasil podem proporcionar uma compreensão mais detalhada sobre o papel desse SNP na predisposição a obesidade na população brasileira.

## 5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo não evidenciaram uma associação significativa entre o SNP +45 T/G do gene *ADIPOQ* (rs2241766) e a predisposição a obesidade em uma amostra de indivíduos brasileiros. Análises adicionais em um número amostral maior deverão ser realizadas para uma avaliação mais precisa da relação desse SNP com a predisposição a obesidade.

## REFERÊNCIAS

- AlSaleh, A.; O'Dell, S. D.; Frost, G. S.; Griffin, B. A.; Lovegrove, J. A.; Jebb, S. A.; Sanders, A. B. (2011). Single nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94 (1), 262-269.
- Alshammary, A. F., Ansar, S., Farzan, R., Alsobaie, S. F., Alageel, A. A., Al-Hakeem,

- M. M., & Ali Khan, I. (2023). Dissecting the Molecular Role of *ADIPOQ* SNPs in Saudi Women Diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus. *Biomedicines*, 11(5), 1289. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051289>
- Apovian, C. M. (2016). Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *The American Journal of Managed Care*, 22(7 Suppl), s176-85.
- Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. (2024). *Mapa da obesidade*. <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>
- Cai, Y., Zeng, T., & Chen, L. (2015). Association of adiponectin polymorphisms with the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Journal of Diabetes*, 7(1), 31–40. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12166>
- Choe, E. Y., Wang, H. J., Kwon, O., Kim, K. J., Kim, B. S., Lee, B.-W., Ahn, C. W., Cha, B. S., Lee, H. C., Kang, E. S., & Mantzoros, C. S. (2013). Variants of the Adiponectin Gene and Diabetic Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Metabolism*, 62(5), 677–685. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.11.005>
- Chung, H.-F., Long, K. Z., Hsu, C.-C., Mamun, A. Al, Chiu, Y.-F., Tu, H.-P., Chen, P.-S., Jhang, H.-R., Hwang, S.-J., & Huang, M.-C. (2014). Adiponectin gene (*ADIPOQ*) polymorphisms correlate with the progression of nephropathy in Taiwanese male patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 105(2), 261–270. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.015>
- Costa-Urrutia, P., Abud, C., Franco-Trecu, V., Colistro, V., Rodríguez-Arellano, M. E., Granados, J., & Seelaender, M. (2018). Genetic susceptibility to pre diabetes mellitus and related association with obesity and physical fitness components in Mexican-Mestizos. *Primary Care Diabetes*, 12(5), 416–424. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.07.005>
- de Oliveira, R., Moraes, T. I., Cerda, A., Hirata, M. H., Fajardo, C. M., Sousa, M. C., Dorea, E. L., Bernik, M. M. S., & Hirata, R. D. C. (2015). *ADIPOQ* and IL6 variants are associated with a pro-inflammatory status in obesities with cardiometabolic dysfunction. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 7(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0027-2>
- Di Zazzo, E., Polito, R., Bartollino, S., Nigro, E., Porcile, C., Bianco, A., Daniele, A., & Moncharmont, B. (2019). Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 839. <https://doi.org/10.3390/ijms20040839>
- Ergören, M. C., Söyler, G., Sah, H., & Becer, E. (2019). Investigation of potential genomic biomarkers for obesity and personalized medicine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 122, 493–498. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.059>

- Feng, Y., Jiang, C.-D., Chang, A.-M., Shi, Y., Gao, J., Zhu, L., & Zhang, Z. (2019). Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(2), 339–347. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1446207>
- Flores, T. R., Nunes, B. P., Miranda, V. I. A., Silveira, M. F. da, Domingues, M. R., & Bertoldi, A. D. (2020). Ganho de peso gestacional e retenção de peso no pós-parto: dados da coorte de nascimentos de 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(11). <https://doi.org/10.1590/0102-311x00203619>
- Ghazizadeh, F., Afshari-Moez, S., Alinaghian, N., Torab, M., & Rahimi-Moghaddam, P. (2023). Association of Adiponectin 45T/G (rs2241766) and Visfatin 4689G/T (rs2110385) Gene Polymorphisms with Susceptibility to Obesity. *International Journal of Preventive Medicine*, 14(1). [https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm\\_79\\_22](https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_79_22)
- Han, Q., Geng, W., Zhang, D., Cai, G., & Zhu, H. (2020). ADIPOQ rs2241766 Gene Polymorphism and Predisposition to Diabetic Kidney Disease. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5158497>
- Hernández-Guerrero, C., Arenas, E., García-Mena, J., Mendivil, E. J., Ramos-Lopez, O., & Teruel, G. (2024). Genetic and Anthropometric Interplay: How Waist-to-Hip Ratio Modulates LDL-c Levels in Mexican Population. *Nutrients*, 16(19), 3402. <https://doi.org/10.3390/nu16193402>
- Köchl, S., Niederstätter, H., & Parson, W. (2005). DNA extraction and quantitation of forensic samples using the phenol-chloroform method and real-time PCR. In J. M. Walker (Ed.), *Forensic DNA typing protocols* (V. 297, pp. 13–30). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-867-6:013>
- Kroll, C., Farias, D. R., Carrilho, T. R. B., Kac, G., & Mastroeni, M. F. (2022). Association of ADIPOQ-rs2241766 and FTO-rs9939609 genetic variants with body mass index trajectory in women of reproductive age over 6 years of follow-up: the PREDI study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 159–172. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00911-8>
- Kroll, C., Farias, D. R., Kac, G., de França, P. H. C., & Mastroeni, M. F. (2021). Adiponectin and leptin gene variants and their effects on body weight trajectories in children from birth to 6 years of age: the PREDI Study. *British Journal of Nutrition*, 125(3), 241–250. <https://doi.org/10.1017/S0007114520002780>
- Leon-Cachon, R. B. R., Salinas-Santander, M. A., Alejandra Aguilar-Tamez, D., Valdez-Ortiz, P. M., Rios-Ibarra, C. P., Cepeda-Nieto, A. C., De Jesus Suarez-Valencia, V., & Morlett-Chavez, J. A. (2022). ADIPOQ-rs2241766 polymorphism is associated with changes in cholesterol levels of Mexican adolescents. *Journal of Applied Biomedicine*, 20(4), 146–153. <https://doi.org/10.32725/jab.2022.017>
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1 $\alpha$ : a key regulator of energy metabolism.

*Advances in Physiology Education*, 30(4), 145–151.  
<https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006>

Loos, R. J. F., & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews Genetics*, 23(2), 120–133.  
<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00414-z>

Luo, L., Zhang, S., Wang, T., Diao, J., Li, J., Li, Y., Zhao, L., Chen, L., Ye, Z., Huang, P., & Qin, J. (2021). Associations of maternal diabetes mellitus and adiponectin gene polymorphisms with congenital heart disease in offspring. *Medicine*, 100(9), e24672. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024672>

National Center for Biotechnology Information. (2024). *rs2241766: Reference SNP (RefSNP) Cluster Report*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2241766>

Navarro-Hernández, R.-E., Chavarria-Avila, E., Muñoz-Valle, J. F., Armas-Ramos, L. E., Castro-Albarran, J., Aguilar-Aldrete, M. E., Oregon-Romero, E., Vazquez-Del Mercado, M., & Guzmán Ornelas, M. O. (2012). Association of *ADIPOQ* +45T>G polymorphism with body fat mass and blood levels of soluble adiponectin and inflammation markers in a Mexican-Mestizo population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 369.  
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S35434>

Oliveira, C. S. V., Giuffrida, F. M. A., Crispim, F., Saddi-Rosa, P., & Reis, A. F. (2011). *ADIPOQ* and adiponectin: The common ground of hyperglycemia and coronary artery disease? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(7), 446–454. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000700003>

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85–97.  
<https://doi.org/10.1038/nri2921>

Parida, S., Siddharth, S., & Sharma, D. (2019). Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10), 2519. <https://doi.org/10.3390/ijms20102519>

Peralta Romero, J. D. J., Karam Araujo, R., Burguete García, A. I., Estrada Velasco, B. I., López Islas, C., Figueroa Arredondo, P. M. D. C., Valladares Salgado, A., & Cruz, M. (2015). *ADIPOQ* and *ADIPOR2* gene polymorphisms: Association with overweight/obesity in Mexican children. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 72(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.02.002>

Popkin, B. M., & Reardon, T. (2018). Obesity and the food system transformation in Latin America. *Obesity Reviews*, 19(8), 1028–1064.  
<https://doi.org/10.1111/obr.12694>

Saqlain, M., Khalid, M., Fiaz, M., Saeed, S., Mehmood Raja, A., Mobeen Zafar, M., Fatima, T., Bosco Pesquero, J., Maglio, C., Valadi, H., Nawaz, M., & Kaukab Raja, G. (2022). Risk variants of obesity associated genes demonstrate BMI

raising effect in a large cohort. *PLOS ONE*, 17(9), e0274904.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274904>

- Shramko, I. I., Ageeva, E. S., Maliy, K. D., Repinskaya, I. N., Tarimov, C. O., Fomochkina, I. I., Kubishkin, A. V., Ostapenko, O. V., Gurtovaya, A. K., & Shekhar, S. (2022). Association between Adiponectin and Leptin Receptor Genetic Polymorphisms and Clinical Manifestations of Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Research*, 2022, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2022/9881422>
- Sikhayeva, N., Bolatov, A., Zholdybayeva, E., Akhmetollayev, I., & Iskakova, A. (2024). Association of *ADIPOQ* Gene Polymorphisms with Type 2 Diabetes and Obesity Risk in the Kazakh Population: A Case–Control and Population-Based Study. *Genes*, 15(6), 669. <https://doi.org/10.3390/genes15060669>
- Speakman, J. R., & O’Rahilly, S. (2012). Fat: an evolving issue. *Disease Models & Mechanisms*, 5(5), 569–573. <https://doi.org/10.1242/dmm.010553>
- Takahashi, M., Arita, Y., Yamagata, K., Matsukawa, Y., Okutomi, K., Horie, M., Shimomura, I., Hotta, K., Kuriyama, H., Kihara, S., Nakamura, T., Yamashita, S., Funahashi, T., & Matsuzawa, Y. (2000). Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *International Journal of Obesity*, 24(7), 861–868. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801244>
- Tangjittipokin, W., Narkdontri, T., Teerawattanapong, N., Thanatummatitis, B., Wardati, F., Sunsaneevithayakul, P., & Boriboonhirunsarn, D. (2023). The Variants in *ADIPOQ* are Associated with Maternal Circulating Adipokine Profile in Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 16, 309–319. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S396238>
- Xita, N., Georgiou, I., Chatzikiyriakidou, A., Vounatsou, M., Papassotiriou, G.-P., Papassotiriou, I., & Tsatsoulis, A. (2005). Effect of Adiponectin Gene Polymorphisms on Circulating Adiponectin and Insulin Resistance Indexes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Chemistry*, 51(2), 416–423. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.043109>
- Yang, W.-S., Tsou, P.-L., Lee, W.-J., Tseng, D.-L., Chen, C.-L., Peng, C.-C., Lee, K.-C., Chen, M.-J., Huang, C.-J., Tai, T.-Y., & Chuang, L.-M. (2003). Allele-specific differential expression of a common adiponectin gene polymorphism related to obesity. *Journal of Molecular Medicine*, 81(7), 428–434. <https://doi.org/10.1007/s00109-002-0409-4>
- Zhang, X., Ha, S., Lau, H. C.-H., & Yu, J. (2023). Excess body weight: Novel insights into its roles in obesity comorbidities. *Seminars in Cancer Biology*, 92, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.03.008>

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos voluntários do nosso estudo. Agradecemos ao Centro de Diagnóstico Laboratorial – CDLAB/FCS/UNIVAP, especialmente ao biomédico Prof. Matheus Salgado de Oliveira e a biomédica Jucilene Aparecida Alves dos Santos

pelas coletas de amostras de sangue e ao GeneLab/IP&D/UNIVAP pelo auxílio na captação dos voluntários e pelas análises moleculares.