

**POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS À
OBESIDADE PEDIÁTRICA: revisão sistemática**

*Samuel Henrique Roque Ribeiro*¹

*Jakeline Soares Fortes*²

RESUMO: A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de adipócitos tanto pela via central quanto pela via visceral, onde, o método diagnóstico padrão ouro para obesidade é o cálculo de índice de massa corporal (IMC) ou percentil (*Z-score*). A obesidade é desenvolvida por vários fatores que são somáticos e associados ao desbalanço metabólico entre o que é ingerido e o que é gasto pelo organismo, dentre estes fatores estão os genéticos. Na influência genética, os *Single-Nucleotide Polymorphism* (SNP's) são relatados em estudos na literatura como causativos de alterações hormonais e metabólicas sugestivas para obesidade. Este trabalho teve como objetivo analisar os polimorfismos que na literatura apresentaram associação para o desenvolvimento da obesidade infantil através dos bancos *Pubmed e Scopus*. Foi possível observar que as variantes do gene FTO, tendo como envase o polimorfismo rs9939609 apresentaram associação significativa com o desenvolvimento a obesidade pediátrica em diferentes populações e estudos.

PALAVRAS-CHAVE: SNP's. FTO. MC4R.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença multifatorial, com uma etiologia conhecida, caracterizada pelo acúmulo excessivo de adipócitos tanto pela via central (abdominal, periférica e flancos) quanto pela via visceral (CABALLERO, 2019). Esta doença apresenta como uma de suas etiologias a desregulação entre a quantidade de energia ingerida e o seu baixo consumo, responsável por elevar a quantidade de adipócitos presentes no organismo (LEE; SHIN, 2017; LIN; LI, 2021).

Na literatura estudos relatam que o aumento na incidência da obesidade teve seu início nos anos 60, devido aos avanços tecnológicos no processamento de alimentos, que possuíam uma diminuição na concentração de fibras e valores aumentados de gordura, açúcar simples, sal e calorias. Estes fatores, foram responsáveis por elevar a quantidade calorias diárias consumidas pela população (CRINO *et al.*, 2015).

¹ Aluno de graduação do curso de Biomedicina cursando o VIII período no Centro Universitário Alfredo Nasser. E-mail: henriqueroqueribeiro.samuca.12@gmail.com.

² Mestre em Genética e Doutoranda no programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás.

Em 1998, a Organização Mundial de Saúde fez uma declaração, informando a população mundial que a obesidade havia tomado proporções pandêmicas, sendo necessário medidas de contraversão da incidência da doença (OMS, 1998). Nos anos 2000, cerca de 25% das crianças nos Estados Unidos estavam acima do peso, sendo 11% dessas crianças diagnosticadas com obesidade. Ao analisar a influência da obesidade na fase infantil, em estudos é possível notar que 70% dos adolescentes diagnosticados com obesidade, continuam obesos na vida adulta (NICKLAS *et al.*, 2001; WHITAKER *et al.*, 1997).

A obesidade é diagnosticada através do cálculo de Índice de Massa corporal (IMC), que corresponde a proporção do peso em quilogramas dividido pela altura em m², estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (CABALLERO, 2019) em adultos e pelo *Escore-Z* do IMC em crianças. Através dos valores encontrados de IMC e *Escore-Z* do IMC, torna-se possível obter-se uma estimativa das proporções de massa corpórea de um indivíduo (WEIR; JAN, 2021).

Devido ao caráter multifatorial da doença, outros fatores são tidos como contribuintes para o desenvolvimento da obesidade. Deste modo, a obesidade é considerada como um fenótipo consequente de muitos processos patológicos, que impactam em vários pontos a via de retroalimentação, impactando no desbalanço energético (YOO, 2018; LIN, LI, 2021). Estudos apontam que a obesidade sofre influência dos fatores: biológicos, psicossociais, comportamentais, socioeconômicos, culturais e genéticos (SKELTON *et al.*, 2011).

Os fatores genéticos estão fortemente associados com a obesidade (SINGH, KUMAR, MAHALINGAM, 2017). Estudos relataram que 12 loci suscetíveis à obesidade foram identificados, em que ao analisar de maneira combinada, os alelos tiveram valor preditivo para o risco da obesidade (LI *et al.*, 2010). Em relação a influência genética no desenvolvimento da obesidade, os polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (do inglês: *Single-Nucleotide Polymorphism*) (SNP's) que consistem em mutações presentes em mais de 1% da população representada por uma variação em um único nucleotídeo, são relatados em estudo na literatura como causativos de alterações hormonais e metabólicas sugestivas para obesidade como é o caso de SNP's localizados nos genes FTO, GHSR, MC4R, UCP3, ADBR2 e ANKK1 (MUHAMMAD, 2018).

Deste modo, trabalhos que busquem investigar a associação dos fatores genéticos no desenvolvimento da obesidade infantil e adulta são de suma importância para área da saúde, pois, tendo a ciência dos fatores causativos, se torna possível desenvolver mecanismos de prevenção e de manejo dos pacientes de maneira individualizada e condizente com as necessidades do genoma de cada indivíduo (KUMAR; KELLY, 2017; RAJJO *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho consiste em investigar a associação entre os polimorfismos genéticos associados com o desenvolvimento da obesidade pediátrica, através de uma revisão sistemática da literatura. Através do relato dos principais SNPs associados com a obesidade e seus impactos na população analisada.

2 METODOLOGIA

Este estudo foi embasado no método PRISMA-P (MOHER *et al.*, 2015), que consiste em um protocolo revisado e universal para estruturação de estudos envolvendo a produção de revisões englobando desde a seleção de documentos para o trabalho. Através do estabelecimento do PICO, que representa uma organização da população analisada nos estudos.

A busca pela bibliografia foi realizada nos bancos de dados *Pubmed* e *Scopus*. Durante a pesquisa, foram adotados os descritores combinados (descritores e operadores *booleanos*): *child obesity OR pediatric obesity OR childhood obesity AND polymorphism OR single nucleotide polymorphism OR genetic variant AND NO syndromic ·NOT “review” NOT “meta-analysis” NOT “case report”*

As informações mais relevantes para revisão são dados relacionados aos SNP's e sua influência na obesidade infantil. Os critérios de inclusão dos artigos encontrados foram: os trabalhos voltados exclusivamente para obesidade pediátrica em do estudo caso e controle e coorte em uma população com idade entre 0 e 19 anos. Os critérios de exclusão foram: artigos de revisão de literatura, revisão sistemática, cienciométrica, meta-análises, estudos de intervenção longitudinal, estudos em populações adultas e artigos com qualquer objetivo que não se relacionasse ou tivesse como foco central a obesidade como a principal avaliação perante os polimorfismos.

3 DISCUSSÕES, RESULTADOS E/OU ANÁLISE DE DADOS

Durante a etapa de busca pelos artigos nos bancos de dados *Pubmed* e *Scopus* foram encontrados um total de 1.552 artigos e 733 artigos, respectivamente. Partindo para a etapa de seleção, os artigos foram lidos e analisados segundo os critérios de inclusão/exclusão. Ao excluir os artigos como previsto na metodologia, foi obtido um total 239 artigos (26 artigos no banco de dados Pubmed e 213 no Scopus) como evidenciado na figura 1.

Figura 1 - Fluxograma referente às etapas de busca e número de artigos



Dentre os genes encontrados na realização da busca, foi possível classificar um ranking de 10 genes com os seus respectivos polimorfismos mais estudados nos artigos selecionados. O gene FTO ocupou o primeiro lugar, com o maior número de artigos publicados e que ao ser analisado apresentou associação significativa com a obesidade pediátrica.

Tabela 1 - Ranking dos 10 genes mais citados e estudados em publicações que estão associados com a obesidade infantil (1997-2021)

GENE	QUANTIDADE DE ARTIGOS	RANKING
FTO	41	1°
MC4R	21	2°
SEC16B	8	3°
BDNF	7	4°
GNPDA2	7	5°
LEPR	5	6°
UCP-2	5	7°
FAIM2	4	8°
MAP2K5	4	9°
ADIPOQ	3	10°

O gene FTO é expresso no núcleo arqueado do hipotálamo, região relacionada ao comportamento alimentar, tendo também ações na homeostase energética. Através de análises estruturais foi identificado que o gene está envolvido na modificação pós-traducional, reparo

do ácido desoxirribonucleico (DNA) e metabolismo de ácidos graxos (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

O gene FTO foi identificado pela primeira vez como um gene suscetível à obesidade em dois estudos genômicos, o primeiro deles foi um estudo de associação para diabetes tipo 2 em que um grupo de variantes comuns no primeiro íntron do gene FTO, que apresentaram uma significância em relação ao IMC em resultados (FRAYLING *et al.*, 2007), o segundo foi um estudo de associação de amplo genoma (SCUTERI *et al.*, 2007). Desde então, os estudos têm se concentrado na associação do gene FTO com o acúmulo excessivo de gordura e sua interação com fatores comportamentais (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010).

O gene FTO também está em ação afetando a obesidade em várias populações diferentes como evidenciado na variação dos países em que os trabalhos foram realizados, ou seja, a ação do gene não sofre variância em locais com o clima subtropicais ou mediterrâneos como é o caso dos Estados Unidos, ou com o clima tropical que é o caso do Brasil (LIMA, GLANER, TAYLOR 2010) (Tabela 2).

Tabela 2 - Conclusões gerais dos principais estudos com os polimorfismos no gene FTO

AUTORES	ANO*	PAÍS	POPULAÇÃO	SNP'S	CONCLUSÕES GERAIS	VALOR DE P
MULLER <i>et al.</i> ,	2008	Alemanha	270 meninas e 249 meninos	rs9939609	Fator de risco para o desenvolvimento da obesidade pediátrica	P= 0,036
BOLLEPA LLI <i>et al.</i> ,	2010	EUA	529 meninas e 529 meninos	rs8057044	SNP rs8057044 associado a obesidade pediátrica	P= <0,05
SILVA <i>et al.</i> ,	2013	Brasil	348 indivíduos	rs9939609	O SNP está associado a um aumento na deposição de gordura subcutânea em crianças a partir de 4 anos.	P= <0,05
ULLOA <i>et al.</i> ,	2020	Chile	181 meninas e 180 meninos	rs9939609	O SNP na população está associado a obesidade independentemente da idade da população.	P= <0,05
DUIICU <i>et al.</i> ,	2016	Romania	210 meninas e 177 meninos	rs9939609 rs9939609 rs17817449	O SNP rs9939609 foi significativamente associado à obesidade na população.	P= <0,05
KALANT ARI <i>et al.</i> ,	2018	Irã	280 meninos	rs9930506, rs9930501 e rs9932754 (haplótipo)	Um haplótipo de rs9930506, rs9930501 e rs9932754 (GGT) teve forte associação com índices de obesidade em adolescentes do sexo masculino.	P= <0,05
TODENDI <i>et al.</i> ,	2019	Brasil	824 meninas e 647 meninos	rs9939609	Este polimorfismo esteve associado ao aumento do IMC e da circunferência de cintura nas crianças analisadas.	P= <0,05

*Ano de publicação do artigo científico.

O gene MC4R (receptor de melanocortina-4) é responsável por codificar uma proteína reconhecida como um receptor, codificada pelo gene MC4R que está associado o seu funcionamento no sistema nervoso central, em áreas que são conhecidas por regular a ingestão de energia (TAO, 2005). O gene MC4R, foi o primeiro *locus* em que os polimorfismos foram associados à obesidade mórbida em seres humanos, que também foi predominantemente herdada e foi a causa genética mais comum de obesidade descrita antes da chegada dos estudos de associação de amplo genoma (GWAS) (GRANT, 2009).

Entre as variantes mais estudadas do gene MC4R, o SNP rs17782313 é o mais estudado. Zhang e colaboradores (2014) relataram que este polimorfismo está relacionado ao sobrepeso e obesidade, e que o genótipo CC apresenta um fator de risco para obesidade assim como o estudo realizado por HOTTA e colaboradores (2009). Este polimorfismo também está relacionado à ingestão de energia dietética e macronutrientes densos em energia (KHALILITEHRANI *et al.*, 2015; VEGA *et al.*, 2016).

O gene SEC16B é necessário para a organização de locais de retículo endoplasmático de transição (ER) e exportação de proteínas (NCBI-GENE, 2022). Esse gene não é relacionado com uma função bem definida na obesidade, tampouco suas variantes apresentam associações com a obesidade isoladas. Porém os estudos relatam as variantes desse gene com outras variantes em outros genes formando uma ação somativa entre esses genes como se fossem haplótipos, ou somente relatam associação com a circunferência de cintura e quadril.

O gene BDNF é responsável por codificar um membro da família de proteínas do fator de crescimento do nervo. Estes genes e seus subprodutos protéicos gerados pós tradução são expressos em vários tecidos, um grande exemplo o tecido cardíaco, porém a sua maior abundância é no sistema nervoso central (ERNFORS *et al.*, 1990; LEIBROCK *et al.*, 1989), sendo o seu predomínio no hipocampo, amígdala, córtex cerebral e hipotálamo (HOFER *et al.*, 1990; TANG *et al.*, 2010; WEBSTER *et al.*, 2006).

O BDNF desempenha funções primordiais no desenvolvimento das informações ou funções cerebrais, uma delas é uma função anorexígena no cérebro, que consiste em funções que induzem a falta de apetite, o que corrobora em alguns casos no desenvolvimento da obesidade (TAKEI *et al.*, 2014; NAKAZATO *et al.*, 2012). Sua influência na obesidade tem sido observada pelo polimorfismo rs6265 (CHEN *et al.*, 2004; ROSAS-VARGAS *et al.*, 2011).

O gene GNPDA2 é responsável por codificar uma proteína com capacidade enzimática que catalisa a reação reversível convertendo D-glucosamina-6-fosfato em D-

frutose-6-fosfato e amônio. Variações desse gene foram relatadas como associadas a influenciar o índice de massa corporal e a suscetibilidade à obesidade (NCBI-GENE, 2022).

A enzima codificada por esse gene foi inicialmente identificada em atividade de hidrólise relacionado às vias de metabolismo e metabolismo de açúcares amino e nucleotídeos (OUYANG *et al.*, 2016). O polimorfismo próximo ao GNPDA2 humano (rs10938397) que foi a primeira variante relacionada a esse gene, associado ao índice de massa corporal em adultos europeus por GWAS em 2009 por Willer e colaboradores. Contudo, o gene GNPDA2 e suas variantes foram associadas ao índice de massa corporal também em crianças assim como em adultos (ELKS *et al.*, 2010).

4 CONCLUSÕES

Conclui-se que, os polimorfismos genéticos desempenham funções importantes no desenvolvimento da obesidade pediátrica, sendo que os mesmos apresentam ações somáticas com os demais fatores associados com a obesidade. Relacionando assim, as variantes genéticas com um grande peso do desenvolvimento da obesidade pediátrica.

Deste modo, é notório a importância e necessidade da realização de trabalhos e pesquisas voltadas à investigação de polimorfismos relacionados à obesidade na infância. Uma vez que, neste trabalho foi relatado variantes recorrentes em genes associados em diferentes países, o que pode ser considerada uma incidência destes genes em função da obesidade. Assim, com mais estudos, com novas técnicas podem favorecer a tese de que essas variantes podem vir a ser marcadores da obesidade infantil, uma vez que, variantes no gene FTO, por exemplo, desempenham papéis fortes no desenvolvimento da obesidade de forma independente dos outros fatores associados à obesidade como é o caso da variante rs9939609 (FTO).

REFERÊNCIAS

BOLLEPALLI, S. *et al.* Association of FTO gene variants with adiposity in African-American adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. USA, Issue 10, v. 18, p. 1959-1963, 2010.

CABALLERO, B. *Humans against Obesity: Who Will Win? Advances in nutrition*, Baltimore, Md., Issue 1, v. 10, p 4-9, 2019.

- CHEN, Z. Y. *et al.* Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. **J Neurosci.**, USA, Issue 18, v. 24, p. 4401-4411, 2004.
- DAVENPORT, J. R. *et al.* Disruption Of Intraflagellar Transport in adult mice leads to obesity and slow-onset cystic kidney disease. **Current Biology**, Alabama, Issue 18, v. 17, p. 1586-1594, 2007.
- DUICU, C. *et al.* FTO rs 9939609 SNP Is Associated With Adiponectin and Leptin Levels and the Risk of Obesity in a Cohort of Romanian Children Population. **Medicine**, Baltimore, Issue 20, v. 95, p. e3709, 2016.
- ELKS, C. E. *et al.* Genetic markers of adult obesity risk are associated with greater early infancy weight gain and growth. **PLoS Med.**, United Kingdom, Issue 5, v. 7, p. e1000284, 2010.
- ERNFORS, P. *et al.* Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor: developmental and topographical expression in the brain. **Proc Natl Acad Sci USA**, Sweden, Issue 14, v. 87, p. 5454-5458, 1990.
- FRAYLING, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, United Kingdom, Issue 5826, v. 316, p. 889-894, 2007.
- GRANT, S. F. *et al.* Investigation of the locus near MC4R with childhood obesity in Americans of European and African ancestry. **Obesity (Silver Spring)**, Philadelphia, Issue 7, v. 17, p. 1461-1465, 2009.
- HAN, J. C. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. **The New England Journal Of medicine**, Bethesda, Issue 9, v. 359, p. 918-927, 2008.
- HOFER, M. *et al.* Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. **EMBO J.**, Martinsried, Issue 8, v. 9, p. 2459-2464, 1990.
- HOTTA, K. *et al.* Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. **J Hum Genet.**, Japan, Issue 12, v. 54, p. 727-731, 2009.
- JAMES, P. T. Obesity: the worldwide epidemic. **Clinics in Dermatology**, Issue 4, v. 22, p. 276-280, 2004.
- KALANTARI, N. *et al.* A haplotype of three SNPs in FTO had a strong association with body composition and BMI in Iranian male adolescents. **PLoS One**, Iran, Issue 4, v. 13, p. e0195589, 2018.
- KHALILITEHRANI, A. *et al.* The association of MC4R rs17782313 polymorphism with dietary intake in Iranian adults. **Gene**, Iran, Issue 2, v. 563, p. 125-129, 2015.

KUMAR, S.; KELLY, A. S. *Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. Mayo Clinic proceedings, Minnesota, Issue 2, v. 92, p. 251-265, 2017.*

LEE, S. J.; SHIN, S. W. *Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. N Engl J Med., Korea, Issue 15, v. 376, p. 1491-1492, 2017.*

LEIBROCK, J. *et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. Nature, Martinsried, Issue 6038, v. 341, p. 149-152, 1989.*

LI, S. *et al. Cumulative Effects And Predictive Value Of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. The American journal of clinical nutrition, Cambridge, Issue 1, v. 91, p. 184-190, 2010.*

LIMA, W.; GLANER, M.; PIC-TAYLOR, A. *Fat phenotype, associated factors and rs9939609 polymorphism of the FTO gene. Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano, Brazil, Issue 2, v. 12, p. 164-172, 2010.*

LIN, X.; LI, H. *Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Front Endocrinol., Lausanne, v. 12, 2021.*

MOHER, D. *et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. Systematic reviews, Issue 1, v. 4, p. 1, 2015.*

MÜLLER, T. D. *et al. 'Fat mass and obesity associated' gene (FTO): no significant association of variant rs9939609 with weight loss in a lifestyle intervention and lipid metabolism markers in German obese children and adolescents. BMC Med Genet., Germany, v. 9, p. 85, 2008.*

NAKAZATO, M. *et al. "Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders." IUBMB Life. (Japan). Issue 5. Volume 64. Pages 355-361. 2012.*

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION-GENE. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 17 ago. 2022.

NICKLAS, T. A. *et al. Eating Patterns, Dietary Quality and Obesity. Journal of the American College of Nutrition, v. 20, p. 599-608, 2001.*

OCHOA, M. C. *et al. Association between obesity and insulin resistance with UCP2-UCP3 gene variants in Spanish children and adolescents. Mol Genet Metab., Spain, Issue 4, v. 94, p. 351-358, 2007.*

OUYANG, H. *et al. Identification, expression and variation of the GNPDA2 gene, and its association with body weight and fatness traits in chicken. PeerJ., China, v. 4, p. e2129, 2016.*

PARLIER, G. *et al. Relation of apolipoprotein E polymorphism to lipid metabolism in obese children. Pediatr Res., France, Issue 5, v. 41, p. 682-685, 1997.*

- RAJIO, T. *et al.* Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, Minnesota, Issue 3, v. 102, p. 763-775, 2017.
- ROSAS-VARGAS, H.; MARTÍNEZ-EZQUERRO, J. D.; BIENVENU, T. Brain-derived neurotrophic factor, food intake regulation, and obesity. **Arch Med Res.**, Mexico, Issue 6, v. 42, p. 482-494, 2011.
- SCUTERI, A. *et al.* Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS genetics** (Rome). Issue 7. Volume 3. 2007.
- SEO, S. *et al.* Requirement of Bardet-Biedl Syndrome Proteins for leptin receptor signaling. **Human molecular genetics**, Iowa, Issue 7, v. 18, p. 1323-1331, 2009.
- SILVA, C. F. *et al.* Association between a frequent variant of the FTO gene and anthropometric phenotypes in Brazilian children. **BMC Med Genet.**, Brazil, v. 14, p. 34, 2013.
- SINGH, R. K.; KUMAR, P.; MAHALINGAM, K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes Rendus Biologies**, India, Issue 2, v. 340, p. 87-108, 2017.
- SKELTON. J. A. *et al.* Etiologies of obesity in children: nature and nurture. **Pediatric Clinics of North America**, Winston-Salem, Issue 6, v. 58, p. 1333-1354, 2011.
- TAKEI, N. *et al.* A possible link between BDNF and mTOR in control of food intake. **Front Psychol.**, Japan, v. 5, p. 1093, 2014.
- TANG, S.; MACHAALANI, R.; WATERS, K. A. Immunolocalization of pro- and mature-brain derived neurotrophic factor (BDNF) and receptor TrkB in the human brainstem and hippocampus. **Brain Res.**, Australia, v. 1354, p. 1-14, 2010.
- TAO, Y. X. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. **Mol Cell Endocrinol.**, USA, Issue 1-2, v. 239, p. 1-14, 2005.
- TODENDI, P. F. Genetic risk score based on fat mass and obesity-associated, transmembrane protein 18 and fibronectin type III domain containing 5 polymorphisms is associated with anthropometric characteristics in South Brazilian children and adolescents. **Br J Nutr.**, Brazil, Issue 1, v. 121, p. 93-99, 2019.
- ULLOA, N. *et al.* Association between FTO gene rs9939609 and adiposity markers in Chilean children. **Rev Chil Pediatr.**, Chile, Issue 3, v. 91, p. 371-378, 2020.
- VEGA, J. A. *et al.* Melanocortin-4 Receptor Gene Variation Is Associated with Eating Behavior in Chilean Adults. **Ann Nutr Metab.**, Chile, Issue 1, v. 68, p. 35-41, 2016.
- WEBSTER, M. J. *et al.* BDNF and trkB mRNA expression in the hippocampus and temporal cortex during the human lifespan. **Gene Expr Patterns**, USA, Issue 8, v. 6, p. 941-951, 2006.
- WEIR, C. B.; JAN, A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. **StatPearls Publishing**, Michigan, 2021.

WHITAKER, R. C. *et al.* Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine*, Issue 13, v. 337, p. 869-873, 1997.

YOO, S. *Dynamic Energy Balance and Obesity Prevention.* *J Obes Metab Syndr.*, Korea, Issue 4, v. 27, p. 203-212, 2018.

ZHANG, M. M. *et al.* Current status of obesity and overweight in Shijiazhuang checkup crowds and their relationship to the rs17782313 site polymorphism of the MC4R gene. *General practice, China*, v. 17, p. 2822-2825, 2014.