

AUTORES:

Michele Souza ¹
Raquel Chaves ¹
Daniel Santos ¹
Rui Garganta ¹
André Seabra ¹
José Maia ¹

¹ CIFI²D, Faculdade de Desporto
Universidade do Porto, Portugal

<https://doi.org/10.5628/rpcd.11.03.107>

Obesidade central:

Revisão de literatura
sobre a influência dos factores
genéticos na adiposidade
do tronco e adiposidade
visceral em humanos.

PALAVRAS CHAVE:

Obesidade central. Epidemiologia genética.
Agregação familiar. *Linkage*. Associação.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura sobre a influência dos factores genéticos na obesidade central, especificamente, adiposidade do tronco e visceral em humanos. Foi efectuada uma busca nas bases de dados *Pubmed* e *Scopus* sendo seleccionados estudos (1) de agregação familiar realizados nos últimos 20 anos, (2) de *linkage* e associação publicados nos últimos 10 anos, (3) cujos fenótipos da obesidade central (OC) fossem avaliados através de densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia, tomografia axial computadorizada, impedância bioelétrica, medição de pregas cutâneas ou diâmetro sagital do abdómen. No total, trinta e sete estudos atenderam aos critérios de inclusão. É evidente uma influência genética baixa (21%) a moderada (64%), *linkage* para adiposidade visceral nos cromossomas 2, 7 e 17 e associação mais consistente com polimorfismos dos genes *ADRB2* e *FTO*. Conclui-se que factores genéticos influenciam moderadamente a magnitude da variabilidade interindividual na obesidade central. Os estudos de *linkage* e associação identificaram regiões cromossómicas e genes candidatos que, não obstante a sua relevância, não são ainda suficientes para explicar, em toda a extensão, os mecanismos moleculares subjacentes aos fenótipos da obesidade central em humanos.

Correspondência: Michele Caroline de Souza. Lab. Cineantropometria e Gab. Estatística Aplicada,
Faculdade de Desporto da Universidade do Porto. Rua Dr. Plácido Costa, 91, 4200-450 Porto,
Portugal (mi_dance@msn.com).

Central Obesity:

Literature review about the influence of genetic factors on trunk fat and visceral fat in humans.

ABSTRACT

The aim of this study was to review the literature about the influence of genetic factors on central obesity, specifically, trunk fat and visceral fat in humans. The search was conducted in online databases (Pubmed and Scopus), and considered only studies: (1) reporting familial aggregation, published in the last 20 years, (2) linkage and association published in the last 10 years, (3) whose phenotypes of central obesity were measured by dual energy x-ray absorptiometry, axial computerized tomography, bioelectric impedance, skinfolds or sagittal abdominal diameter. In total, thirty-seven studies met the inclusion criteria and demonstrated a low (21%) to moderate (64%) genetic influence, linkage with visceral fat on chromosomes 2, 7 and 17 and most consistent association between ADRB2 and FTO gene polymorphisms. In conclusion, genetic factors moderately influence the magnitude of interindividual variability in central obesity. The linkage and association studies have identified chromosomal regions and candidate genes that, despite their relevance, are not yet sufficient to explain to full extent, the molecular mechanisms underlying central obesity phenotypes in humans.

KEY WORDS:

Central obesity. Genetic epidemiology. Familial aggregation.
Linkage. Association.

É inquestionável o aumento exponencial da importância clínica, epidemiológica e de saúde pública da obesidade. Esse facto decorre da preocupação com o aumento “insustentável” da prevalência de sobrepeso e obesidade em todo o mundo. Essa expansão tem sido considerada uma pandemia à escala mundial ⁽²⁾. Dados recentes da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que, por ano, pelo menos 2.8 milhões de adultos morrem por alterações fisiopatológicas causadas por sobrepeso e/ou obesidade ⁽⁵⁵⁾. Informações, também da OMS, revelam que países lusófonos, como Brasil e Portugal, apresentam, respectivamente, para adultos do sexo masculino uma prevalência de obesidade de 8.9 e 15%, e para as mulheres 13 e 13.1% ⁽⁵⁶⁾.

A obesidade, similarmente a outras doenças crónicas, não gera apenas consequências sociais e psicológicas mas está, também, na base de uma série de alterações fisiopatológicas com implicações importantes para a saúde individual e comunitária ^(2, 34), como a diabetes tipo II (DTII), hipertensão arterial (HA), doenças cardiovasculares (DCV) e aumento do risco de morte prematura ^(13, 59). A morbilidade associada à obesidade contribui para o aumento com as despesas com a saúde ⁽²⁵⁾. Para crianças e adolescentes, os gastos anuais com cuidados de saúde, entre os anos de 1997 e 1999, foram de 127 milhões de dólares ⁽³²⁾. Para os adultos, esses valores foram estimados entre 92.6 e 117 bilhões de dólares com gastos directos e indirectos, representando até 9.1% dos custos totais com os cuidados de saúde dos EUA ⁽³²⁾. Na União Europeia (UE), os gastos com DCV (associadas ao tratamento de obesidade) chegam aproximadamente a 105 bilhões de euros por ano ⁽³⁰⁾. A diminuição acentuada da prevalência de sobrepeso e obesidade conduziria a uma redução substancial dos gastos económicos relacionados com a saúde ⁽²⁵⁾.

Nem toda a gordura situada em diferentes locais do nosso corpo tem igual relevância, não só em termos estéticos, mas também em termos clínicos (em termos clínicos, não é indiferente a distribuição de massa gorda) ⁽¹⁷⁾. Diferentes pesquisas sugerem que, independentemente da adiposidade corporal total, a gordura presente na região abdominal aumenta o risco cardiovascular ^(17, 19, 24, 31, 45, 51, 53). Têm sido utilizados diferentes indicadores (fenótipos) para quantificar a gordura central, desde simples informações antropométricas como o perímetro da cintura (PerCint), a relação anca-cintura (RAC) e o diâmetro sagital do abdómen (DSA), até sofisticadas imagiológicas provenientes de tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética nuclear para quantificar a adiposidade do tronco (AT) e adiposidade visceral (AV).

Os dois últimos fenótipos, AT e AV, estão directamente correlacionados com a HA, DTII e resistência à insulina ^(19, 31, 58), e os seus acúmulos aumentam com a idade. Por exemplo, no estudo de Shen et al. ⁽⁴⁷⁾ a AV aumentou com a idade, de forma mais acentuada nos intervalos etários dos 40 aos 50 anos e dos 50 aos 60 anos. Na investigação de Wu et al. ⁽⁵⁸⁾, também se verificou uma correlação positiva entre a AT e a idade. Contudo, essa associação apresentou

diferentes magnitudes de acordo com a etnia dos sujeitos estudados, sendo que a AT era mais elevada nas mulheres de etnia asiática e nos homens de etnia hispânica.

Muito embora a AT e AV estejam relacionadas com fatores do estilo de vida, sexo e etnia, essas covariáveis não explicam a maior parte da variância interindividual observada nesses fenótipos, supondo um papel importante dos genes e do ambiente familiar ^(2, 34). A AT e AV devem ser entendidas como fenótipos complexos de natureza poligénica (i.e., resultado dos efeitos aditivos de múltiplos genes) e com uma estrutura multifatorial (distintos fatores contribuem de modo aditivo e/ ou multiplicativo para a sua variância e covariância) ⁽¹⁴⁾. A complexa interação entre um número indeterminado de genes e seus variantes, juntamente com interferências de natureza ambiental, tornam a etiologia, o manejo e a prevenção destes fenótipos, que marcam centralmente a obesidade, altamente desafiadores ^(11, 59).

A Epidemiologia Genética (EG) é uma área de pesquisa similar à Epidemiologia Clássica, mas que tem como propósito nuclear estudar e determinar a extensão da influência dos fatores genéticos em diferentes fenótipos distribuídos no seio familiar ⁽⁶⁾. Os estudos de EG compreendem várias etapas sequenciais de análise quantitativa e molecular que visam identificar e caracterizar os determinantes genéticos de traços complexos ⁽⁶⁾. O primeiro passo é identificar a presença de agregação familiar (AgF), seguido do cálculo de estimativas de heritabilidade (h^2); essas duas etapas fazem parte da Genética Quantitativa. Os estudos de *linkage*, associação e *Genome Wide-Association* (GWA) caracterizam uma intimidade relacional da Genética Estatística ou Quantitativa com a Genética Molecular e representam as etapas III, IV e V, respectivamente, do paradigma da EG ^(6, 24).

É crescente o número de estudos que se dedicam a investigar a influência dos fatores genéticos em diferentes fenótipos da obesidade através das diferentes etapas da EG ⁽⁴¹⁾. No espaço lusófono, de certa maneira, ainda são restritas as evidências oriundas da abordagem de EG, para além de não se dispor de um resumo relativamente alargado da informação disponível para os investigadores de Língua Portuguesa. Do mesmo modo, o recurso à EG aplicada ao estudo de fenótipos do lato espectro de interesses dos investigadores das Ciências do Desporto não é tão extenso quanto se desejaria no espaço da Lusofonia. Daqui que o objetivo do presente estudo seja realizar uma revisão atualizada da literatura acerca da influência dos fatores genéticos na obesidade central em humanos, especificamente AT e AV, sobretudo nas etapas I, II, III e IV do paradigma da Epidemiologia Genética. Não obstante a latitude implícita neste objetivo, procuraremos estabelecer um compromisso entre a informação mais importante, os conceitos e técnicas, limitações e alcances dos estudos, a que adicionaremos algumas sugestões, necessariamente limitadas, acerca de rumos possíveis da investigação. Não é propósito desta pesquisa inventariar padrões de transmissão Mendeliana associados a doenças monogénicas/ síndromes patológicas, raras, de obesidade (sobre esta matéria consultar Beales, Farooqi e O'Rahilly ⁽¹⁾).

Com o propósito de selecionar a informação mais importante foi realizada uma pesquisa de estudos em humanos nas bases de dados *Pubmed* e *Scopus* com os seguintes termos: “*familial aggregation*”, “*familial resemblance*”, “*heritability*”, “*quantitative genetic studies*”, “*linkage studies*”, “*association studies*”, “*central obesity*”, “*trunk fat*”, “*visceral fat*”, e suas possíveis combinações. Os critérios de inclusão das referências foram os seguintes: (1) estudos de AgF realizados nos últimos 20 anos, interpretados pela magnitude dos coeficientes de correlação e/ ou estimativas de h^2 em famílias nucleares e/ ou *pedigrees* extensos; (2) estudos de *linkage* e de associação, sobretudo com o delineamento clássico de caso-controlo por ser o mais frequente, e publicados nos últimos 10 anos (por serem mais actuais); (3) cujos fenótipos da obesidade central fossem caracterizados pela AT e AV; (4) avaliados através de densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA), tomografia axial computadorizada (TAC), impedância bioelétrica (IB), medição de pregas cutâneas (PC) ou diâmetro sagital do abdómen (DSA)

RESULTADOS**AGREGAÇÃO FAMILIAR**

No total, doze estudos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos e ressaltaram a presença de AgF na AT e AV (Quadro 1). Destes, oito foram realizados nos EUA ^(7-10, 16, 20-21, 44), dois no Canadá ^(38, 40), um em Portugal ⁽¹⁵⁾ e um na Índia ⁽¹²⁾. As pesquisas apresentaram, sobretudo, delineamentos com famílias nucleares ^(12, 15, 20-21, 38, 40, 44), e apenas quatro com *pedigrees* extensos ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Na população da América do Norte a magnitude da AgF da AT, estimada através dos coeficientes de correlação, foi de 0.19 ⁽⁴⁰⁾ para todas as oito correlações familiares calculadas; para a AV os valores encontrados foram de 0.26 ⁽⁴⁴⁾ e 0.28 ⁽³⁸⁾. Os valores de h^2 para AT e AV variaram entre 0.21 ⁽⁴⁰⁾ a 0.64 ⁽²¹⁾ e 0.36 ⁽¹⁶⁾ a 0.56 ⁽³⁸⁾, respectivamente. O estudo realizado em Portugal ⁽¹⁵⁾ apresentou coeficientes de correlação para os familiares de -0.15 (entre cônjuges) e 0.23 (mãe-filha) para AT, além de valores de h^2 de 0.35. A última pesquisa sobre AgF, realizada na Índia ⁽¹²⁾, reportou valores de correlação para AT entre 0.20 (pais e filhos) e 0.46 (irmãos) e $h^2 = 0.90$ entre irmãos.

QUADRO 1 — Metodologia e resultados dos estudos de AgF com base nos coeficientes de correlação e estimativas de heritabilidade na AT e AV.

AUTOR E PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Pérusse et al. ⁽³⁸⁾ Canadá	Estimar h ² da AV	366 indivíduos pertencentes a 100 famílias nucleares participantes do Québec Family Study . Pais: 93♂ (55.5 ± 6.4 anos) e 104♀ (53.3 ± 6.2 anos) Filhos: 85♂ (25.6 ± 4.7 anos) e 84♀ (25.5 ± 4.8 anos)	Tomografia Computorizada (TC)	Correlação (r) AV: Cônjuges= 0 Pai-filho= 0.28 ± 0.05 Pai-filha= 0.28 Mãe-filho= 0.28 Mãe-filha=0.28 Irmão-irmão= 0.28 Irmã-irmã= 0.28 Irmão-irmã= 0.28 AV: h ² = 0,56
Rice et al. ⁽⁴⁴⁾ EUA	Estimar h ² da AV	437 indivíduos pertencentes a 86 famílias nucleares participantes do HERITAGE Family Study . Pais: 86♂ (52.9 ± 5.2 anos) e 85♀ (51.7 ± 5.2 anos) Filhos: 128♂ (24.7 ± 5.9 anos) e 138♀ (24.3 ± 5.9 anos)	Tomografia Computorizada (TC)	Correlação (r) AV: Cônjuges= 0.26 ± 0.05 Pai-filho= 0.26 Pai-filha= 0.26 Mãe-filho= 0.26 Mãe-filha=0.26 Irmão-irmão= 0.26 Irmã-irmã= 0.26 Irmão-irmã= 0.26 AV: h ² = 0.48
Hong et al. ⁽²⁰⁾ EUA	Estimar h ² da AV e resistência à insulina	512 indivíduos pertencentes a 98 famílias nucleares do The HERITAGE Family Study	Tomografia Computorizada (TC)	AV: h ² = 0.50
Fox et al. ⁽¹⁶⁾ EUA	Estimar h ² da AV	3001 indivíduos (1452♀ e 1549♂) participantes do Framingham Heart Study	Tomografia Computorizada (TC)	AV: h ² = 0.36
Hsu et al. ⁽²¹⁾ EUA	Estimar h ² dos fenótipos da CC, incluindo AT	554 indivíduos adultos pertencentes a 244 famílias nucleares participantes do Diabetes Heart Study . 262♂ (61.8 ± 8.6 anos) e 292♀ (61.9 ± 8.8 anos)	DXA	AT: h ² = 0.64 ± 0.11
Butte et al. ⁽⁷⁾ EUA	Estimar h ² dos FatR para obesidade e doenças metabólicas	631 pais e 1030 filhos (510♂ e 520♀ de 4-19 anos) pertencentes a 319 pedigrees extensos participantes do Viva La Família Study	DXA	AT: h ² = 0.31 ± 0.08
Butte et al. ⁽⁸⁾ EUA	Estimar h ² dos componentes da SM	600 pais e 1030 filhos (4-19 anos) pertencentes a 319 pedigrees extensos de participantes do Viva La Família Study	DXA	AT: h ² = 0.31 ± 0.08

AUTOR E PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	MÉTODOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Choh et al. ⁽⁹⁾ EUA	Estimar h^2 dos níveis de AF e dos fenótipos de adiposidade	521 indivíduos, 219♂ 302♀ (18-86 anos) pertencentes a 5 pedigrees extensos participantes do <i>Southwest Ohio Family Study</i>	DXA	AT: $h^2=0.35 \pm 0.10$ AV: $h^2=0.36 \pm 0.10$
Fermino et al. ⁽¹⁵⁾ Portugal	Estimar h^2 dos fenótipos de CC	363 indivíduos pertencentes a 107 famílias nucleares, 161 progenitores (40.1 ± 4.5 anos) e 202 descendentes (13.3 ± 3 anos)	Impedância Bioelétrica (IB)	Correlação (r) AT _{rel} : Cônjuges= -0.15 ± 0.13 Pai-filho= 0.20 ± 0.14 Pai-filha= -0.04 ± 0.13 Mãe-filho= 0.14 ± 0.12 Mãe-filha= 0.23 ± 0.09 Irmão-irmão= 0.04 ± 0.31 Irmã-irmã= 0.22 ± 0.17 Irmão-irmã= 0.07 ± 0.14 AT: $h^2=0.35 \pm 0.12$
Comuzzie et al. ⁽¹⁰⁾ EUA	Avaliar efeitos genéticos no dimorfismo sexual de fenótipos de adiposidade	409 indivíduos pertencentes a 24 pedigrees extensos (176♂ e 233♀)	Dobras Cutâneas	CFR: $h^2♂=0.37 \pm 0.16$ CFR: $h^2♀=0.44 \pm 0.21$ CFR: $h^2=0.38 \pm 0.10$
Pérusse et al. ⁽⁴⁰⁾ Canadá	Estimar a h^2 do DC e distribuição de gordura pré e pós 20 semanas de treinamento aeróbio	483 indivíduos pertencentes a 99 famílias nucleares participantes do <i>The HERITAGE Family Study</i> . Pais: 93♂ (53.6 ± 5.3 anos) e 91♀ (52.1 ± 5.1 anos) Filhos: 140♂ (25.4 ± 6.1 anos) e 159♀ (25.5 ± 6.4 anos)	Dobras Cutâneas	Pré: Correlação (r) AT Cônjuges= 0.19 ± 0.05 Pai-filho= 0.19 Pai-filha= 0.19 Mãe-filho= 0.19 Mãe-filha= 0.19 Irmão-irmão= 0.19 Irmã-irmã= 0.19 Irmão-irmã= 0.19 AT: $h^2=0.36$ Pós: AT: $h^2=0.21$
Davey et al. ⁽¹²⁾ Índia	Estimar AgF da adiposidade abdominal	1295 indivíduos (591♂ e 704♀) pertencentes a 300 famílias nucleares	Diâmetro sagital do abdômen (DSA)	Correlação (r) DSA: Irmãos= 0.46 ± 0.03 Pais e filhos= 0.20 ± 0.05 Cônjuges= 0.29 ± 0.07 DAS: h^2 entre irmãos= 0.9

h^2 : heritabilidade, AV: adiposidade visceral, AT: adiposidade do tronco, CC: composição corporal, DXA: densitometria computadorizada por absorciometria radiológica de dupla energia, FatR: fatores de risco, SM: síndrome metabólica, ATrel: adiposidade do tronco relativa, CFR: rácio da gordura centrípeta, DC: somatório de dobras cutâneas, AgF: agregação familiar, ♂: sexo masculino, ♀: sexo feminino.

ESTUDOS DE *LINKAGE*

Foram localizados 5 estudos que investigaram *linkage* para AV (Quadro 2). Três apresentaram *linkage* sugestivo nos cromossomas 17q23⁽³⁵⁾, 2q22.1⁽⁴³⁾, 2q36.1-q36.3⁽⁴³⁾, 7q22.2-q31.3⁽⁴³⁾, 2q243⁽³⁹⁾. De acordo com os critérios pré-estabelecidos, não foram encontrados estudos com *linkage* no genoma para a AT.

QUADRO 2 — Metodologia e principais resultados dos estudos de *linkage* para AT e AV.

AUTOR, ANO, PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	DELINEAMENTO	SOFTWARE UTILIZADO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Bouchard et al. ⁽⁵⁾ Canadá	Identificar <i>linkage</i> com AV	707 sujeitos (318♂ e 389♀) com idades ≥ 17.5 anos participantes do <i>Québec Family Study</i>	Famílias nucleares	SAS/ FBAT	Nenhuma evidência de <i>linkage</i> significativo para AV
Norris et al. ⁽³⁵⁾ EUA	Identificar <i>linkage</i> para AV	1049 indivíduos participantes do <i>IRAS Family Study</i>	<i>Pedigrees</i> extensos	SOLAR/ PEDCHECK/ PREST	<i>Linkage</i> para AV no cromossoma 17q23 (D17S1290) posição 79 cM
Rice et al. ⁽⁴³⁾ Canadá	Identificar <i>linkage</i> para AV antes e após 2 ^o semanas de treinamento aeróbio	Pais (25 afro-americanos e 91 brancos), Mães (33 afro-americanas e 80 brancas), Filhos (62 afro-americanos e 128 brancos) e Filhas (95 afro-americanas e 154 brancas) participantes do <i>HERITAGE Family Study</i>	Famílias Nucleares	SAGA/ SEGPATH/ MAPMARKER/ SIB	Em estado sedentário houve <i>linkage</i> promissor para AV, em indivíduos brancos, nos cromossomas 2q22.1 e 2q36.1-q36.3 e no gene IRS1. Em indivíduos negros o <i>linkage</i> foi no cromossoma 7q22.2-q31.3. Em resposta ao treino não houve <i>linkage</i> .
Pérusse et al. ⁽³⁹⁾ Canadá	Identificar <i>linkage</i> para AV	521 indivíduos com idades ≥ 17.5 anos (110 pais, 143 mães, 114 filhos e 154 filhas) participantes do <i>Québec Family Study</i>	Famílias Nucleares	SAGE/ SEGPATH	<i>Linkage</i> para AV no cromossoma 2q243 no marcador D1251045 a 2 cM do D1252078
Sun et al. ⁽⁴⁸⁾ Canadá	Identificar <i>linkage</i> entre o gene IGF-1 com AV antes e após 20 semanas de treino aeróbio	502 indivíduos caucasianos participantes do <i>HERITAGE Family Study</i>	Famílias nucleares	SAGE	<i>Linkage</i> fraco entre o IGF-1 e AV

AV: adiposidade visceral, cM: centimorgans, ♂: sexo masculino, ♀: sexo feminino.

Foram encontradas 20 referências que procuraram associar a ocorrência de polimorfismos genéticos com a variabilidade interindividual dos fenótipos considerados (ver Quadro 3). Dez pesquisas reportaram associações positivas entre variações na sequência de DNA com AV^(3-5, 27-28, 37, 46, 49-50, 52), enquanto que apenas dois estudos apresentaram associação para a AT^(26, 33).

QUADRO 3 — Metodologia e resultados dos estudos de associação entre genes candidatos e AT e AV.

AUTOR, ANO, PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	GENES CANDIDATOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Jacobsson et al. ⁽²²⁾ Suécia	Verificar associação entre o gene FTO e fenótipos da AT	985 indivíduos (493♀ e 412♂) com 70 anos.	FTO (OMIM 610966) 733 SNP's	Não foram encontradas associações significativas entre nenhum SNP e fenótipos da AT.
Kostek et al. ⁽²⁶⁾ EUA	Identificar associação entre polimorfismos do gene IGF-1 com AT	925♂ e 836♀ hispânicos; 533♀ e 705♂ afro-americanos com idades entre 70-79 anos, participantes do estudo <i>Health, Aging, and Body composition Study</i>	IGF-1 (OMIM 147440) Polimorfismo (rs35767, -C1245T)	Associações encontradas apenas nas mulheres hispânicas.
Peeters et al. ⁽³⁶⁾ Bélgica	Verificar associação entre os polimorfismos dos genes ENPP1, INSIG2 e PLIN com AT e AV	1078 indivíduos obesos com IMC ≥ 30 kg/ m ² e 323 normoponderais com IMC entre 18.5 e 25kg/ m ²	ENPP1 (OMIM 173335) Polimorfismo K121Q (rs1044498) INSIG2 (OMIM 608660) Polimorfismo (rs7566605) PLIN (OMIM 170290) Polimorfismo (rs894160)	Não foram encontradas diferenças significativas entre casos e controles, indicando que os polimorfismos dos genes ENPP1, INSIG2 e PLIN não são principais fatores que contribuem para a obesidade central
Wing et al. ⁽⁵⁷⁾ EUA	Verificar associação dos polimorfismos do gene FTO com AV	1424 indivíduos hispânicos e 604 afro-americanos participantes do <i>IRAS Family Study</i>	FTO (OMIM 610966) 27 SNP's	Nenhuma associação foi encontrada entre polimorfismos do gene FTO e AV

AUTOR, ANO, PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	GENES CANDIDATOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Peeters et al. ⁽³⁷⁾ Bélgica	Verificar associação entre polimorfismos do gene SIRT1 com AV	1068 indivíduos obesos com IMC $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$ (467♂ e 601♀) e 313 normoponderais com IMC entre 18.5 e 25kg/m ² (96♂ e 217♀)	SIRT1 (OMIM 604479) Dois SNP's (rs7069102 e rs3818292)	Os SNP's rs3818292 e rs7069102 apresentaram associação com AV somente em homens obesos
López-Bermejo et al. ⁽³³⁾ Espanha	Verificar associação entre um SNP do gene FTO com massa gorda e parâmetros metabólicos em neonatais	234 bebês a termo (122♀ e 112♂) com idade gestacional média de 39 semanas e peso ao nascer de 3.2kg	FTO (OMIM 610966) SNP rs9939609	Associação do SNP rs9939609 com AT em neonatais
Bouchard et al. ⁽⁵⁾ Canadá	Verificar associação entre o cromossoma 15q26 com AV	707 sujeitos (318♂ e 389♀) com idades ≥ 17.5 anos participantes do <i>Québec Family Study</i>	MCTP2 16 SNP's do cromossomo 15q24-q26	Associação entre 3 polimorfismos do MCTP2 (rs1424695, rs7177198 e rs3784637) com AV
Jang et al. ⁽²³⁾ Coreia do Sul	Verificar associação entre SNP's no <i>locus</i> PLIN e AV em resposta a 12 semanas de restrição calórica	177 indivíduos com sobrepeso ou obesidade e com IMC $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$	PLIN (OMIM 170290) 7 SNP's (6209T4C, 10076C4G, 10171A4T, 11482G4A, 13042A4G, 13048C4T e 14995A4T)	Nenhuma associação encontrada antes das 12 semanas de restrição calórica. Para haplótipos 11482G4A/14995A4T a redução na AV foi maior em não portadores do (nGA) antes e após ajustamento para covariáveis
Vilmaleswaran et al. ⁽⁵²⁾ Índia	Verificar associação entre polimorfismos do gene PPARGC1A com AV	82 indivíduos diabéticos tipo II (38♂ e 44♀) e 82 controles	PPARGC1A (OMIM 604517) 3polimorfismos: Thr394Thr, Gly482Ser e +A2962G	Polimorfismo Thr394Thr (G-A) apresentou associação com o aumento da AV
Lara- Castro et al. ⁽²⁶⁾ EUA	Verificar associação entre a substituição -265T para C no gene APOA-II com AV	237 mulheres em pré-menopausa (115 afro-americanas e 122 brancas)	APOA II (OMIM 107670)	Associação entre o polimorfismo T265C e AV foi observada em mulheres brancas, mas não em afro-americanas

AUTOR, ANO, PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	GENES CANDIDATOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Lange et al. ⁽²⁷⁾ EUA	Verificar associação entre dois polimorfismos: Arg16Gly e Gln27Glu com AV	992 indivíduos afro-americanos e caucasianos (400♂ e 592♀) pertencentes a 63 <i>pedigrees</i> extensos participantes do <i>IRAS Family Study</i>	ADRB2 (OMIM 109690) Dois polimorfismos: Arg16Gly e Gln27Glu	Somente o alelo Glu27 do polimorfismo Gln27Glu foi significativamente associado com AV em afro-americanos e caucasianos
Lara- Castro et al. ⁽²⁹⁾ EUA	Verificar associação entre polimorfismos do gene FABP2 com AV	223 mulheres em pré-menopausa (103 afro-americanas e 120 caucasianas)	FABP2 (OMIM 134640) Polimorfismo Ala54Thr	Não houve associação entre o polimorfismo do gene FABP2 e AV
Sutton et al. ⁽⁴⁹⁾ (2005) EUA	Verificar associação entre polimorfismos do gene APM1 com AV	811 indivíduos pertencentes a 45 <i>pedigrees</i> participantes do <i>IRAS Family Study</i>	AMP1 18 SNP's	4 SNP's demonstraram associação com AV: C-12896T, G-11391 [®] , INS CA-11156 e G712A
Bensen et al. ⁽³⁾ EUA	Verificar associação entre polimorfismo 4G/5G e níveis de proteína PAI-1 com AV	287 Afro-americanos pertencentes a 18 <i>pedigrees</i> e 811 hispânicos de 45 <i>pedigrees</i> participantes do <i>IRAS Family Study</i>	PAI-1 (OMIM 173360) Polimorfismo 4G/5G TGF-β1 (OMIM 190180) 2 polimorfismos (R25P e C-509T)	PAI-1 demonstrou associação com AV com e sem ajustamento para níveis de proteína PAI-1
Berthier et al. ⁽⁴⁾ Canadá	Verificar associação entre novos polimorfismos do gene MTP com AV	270♂ sem desordens metabólicas	MTP (OMIM 157147) 11 polimorfismos	Associação verificada entre portadores dos alelos 933A ou 1151C, assim como, homozigóticos -400A/A com AV
Robitaille et al. ⁽⁴⁶⁾ Canadá	Verificar se a ingestão de gorduras interage com o polimorfismo P12A do gene PPAR-γ para modelar os recursos da SM	720 adultos (313♂ e 407♀) participantes do <i>Québec Family Study</i>	PPAR-γ (OMIM 601487) Polimorfismo P12A	Portadores do alelo A12 apresentaram maior AV que homozigóticos P12/P12

AUTOR, ANO, PAÍS	PROPÓSITO	AMOSTRA	GENES CANDIDATOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Garenc et al. ⁽¹⁸⁾ Canadá	Verificar associação entre polimorfismo C-60G e outros marcadores do gene LIPE com AV em repouso e durante exercício de baixa intensidade	Adultos sedentários brancos (245♂ e 258♀) e negros (91♂ e 185♀) participantes do <i>HERITAGE Family Study</i>	LIPE (OMIM 151750)	Não houve associação para ♂ e ♀, de ambas as etnias, com AV
Wauters et al. ⁽⁵⁴⁾ Bélgica	Verificar associação entre polimorfismos no gene LEPR com AV	280♀ com sobrepeso e obesidade (IMC $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$) com idades entre 18 e 60 anos. 198 mulheres dessa amostra em pré-menopausa e 82 pós-menopausa	LEPR (OMIM 601007) 3 polimorfismos (Lys109Arg, Gln223Arg e Lys656Asn)	Não houve associação entre os 3 polimorfismos e AV
Ukkola et al. ⁽⁵⁰⁾ Canadá	Verificar se interações entre GRL, LPL e ADR contribuem para diferenças individuais na AV	742 indivíduos participantes da 2ª fase do <i>Québec Family Study</i>	ADRB2 (OMIM 109690) LPL (OMIM 609708) GRL (OMIM 138040)	Homozigóticos e heterozigóticos do alelo 4.5kb do polimorfismo GRL BcII apresentaram associação com AV; Houve interações significantes entre GRL, LPL e E2 -ADR que influenciavam AV
Sun et al. ⁽⁴⁸⁾ Canadá	Verificar associação do gene IGF-1 com AV antes e após 20 semanas de treino aeróbio	502 indivíduos caucasianos participantes do <i>HERITAGE Family Study</i>	IGF-1 (OMIM 147440)	Nenhuma associação foi encontrada entre IGF-1 e AV

AT: adiposidade do tronco, AV: adiposidade visceral, IMC: índice de massa corporal, OMIM: *Online Mendelian Inheritance in Man*, SNP: *single-nucleotide polymorphism*, SM: síndrome metabólica, ♂: sexo masculino, ♀: sexo feminino.

DISCUSSÃO

Os estudos de AgF apresentaram, de um modo geral, resultados relativamente consistentes, mostrando a existência de semelhança familiar nos dois fenótipos da adiposidade central. As pesquisas baseadas nos cálculos de correlação entre familiares salientaram valores discordantes nos coeficientes de correlação dos cônjuges, variando entre -0.15 ⁽¹⁵⁾ e 0.19 ⁽⁴⁰⁾ para AT, e de 0.00 ⁽³⁸⁾ a 0.26 ⁽⁴⁴⁾ para AV. De acordo com Rice et al.⁽⁴⁴⁾, valores elevados de r entre cônjuges mostram uma maior influência ambiental no fenótipo pelo facto dos cônjuges não partilharem, entre si, qualquer alelo idêntico por descendência ou estado. Decorre daqui que os valores baixos de correlação entre marido e mulher, evidenciados nos estudos, mostram que os fatores genéticos são agentes responsáveis pela AgF na AT e AV⁽³⁸⁾.

No que concerne às estimativas de h^2 para AT, seis de oito estudos reportaram valores entre 0.30 a 0.40, os outros dois apresentaram estimativas de h^2 moderada (0.64) ⁽²¹⁾ entre membros de famílias nucleares, a elevada (0.90) ⁽¹²⁾ entre irmãos, salientando a variabilidade dos resultados. Para a AV, as estimativas de h^2 , de forma geral, foram baixas a moderadas, não havendo a presença de valores muito discrepantes, como na AT. É importante ressaltar que a variabilidade das estimativas de h^2 da AT pode estar relacionada com diversos fatores da pesquisa, como o *design* da mesma, a dimensão amostral, aspectos étnicos e culturais, métodos utilizados para a avaliação dos fenótipos, bem como para o cálculo da heritabilidade, entre outros parâmetros que condicionam os resultados dos estudos. Do mesmo modo é importante salientar a diversidade ambiental (i.e., contextual) nos diferentes estudos que condiciona, sobremaneira, os valores reportados. Pensamos ser igualmente viável que distintas frequências alélicas entre populações possam estar, também, na origem da discrepância dos resultados. É essencial salientar que os valores de h^2 são sempre específicos da população e contexto ambiental sob investigação, impossibilitando a comparação direta entre os resultados das pesquisas ^(24, 45), mesmo em estudos de meta-análise que implicaria a atribuição de pesos, empíricos, distintos às pesquisas oriundas de diferentes países.

O objetivo nuclear da maior parte dos estudos foi estimar a AgF da AT e AV. Contudo, duas pesquisas apresentaram propósitos diferenciados. Comuzzie et al. ⁽¹⁰⁾ avaliaram os efeitos genéticos no dimorfismo sexual dos fenótipos de adiposidade em 176 homens e 233 mulheres através da medição de DC, encontrando valores distintos de h^2 entre eles (homens = 0.37 e mulheres = 0.44) para o rácio da gordura centrípeta. Esse resultado mostra efeitos específicos do sexo, podendo conduzir a alguma ambiguidade na sua interpretação como fator de risco para doenças crónicas. Com um propósito distinto, Pérusse et al. ⁽⁴⁰⁾ analisaram a influência de 20 semanas de exercício aeróbio nas estimativas de h^2 na distribuição de gordura corporal. Os resultados reportados mostraram que nos indivíduos sedentários a h^2 da AT era de 0.36; contudo, após o treino, o valor estimado foi de 0.21, o que levou os autores a concluir pela existência de influência do treino aeróbio nos valores desse fenótipo e na especificidade da expressão génica a este tipo de treino.

Dos estudos de *linkage* revistos, há a mencionar a identificação de regiões cromossómicas que podem conter genes candidatos responsáveis pela predisposição e variação na AV, concretamente nos cromossomas 2, 7 e 17, sendo que dois estudos ^(39, 43) reportaram *linkage* sugestivo em diferentes regiões do cromossoma 2. A investigação de Rice et al. ⁽⁴³⁾ teve como propósito verificar *linkage* para AV antes e após duas semanas de treino aeróbio, tendo identificado *linkage* no cromossoma 2, nas regiões 2q22.1 e 2q36.1-q36.3 em estado sedentário e em indivíduos caucasianos. Pérusse et al. ⁽³⁹⁾ analisaram 521 indivíduos; utilizaram 293 marcadores (microsatélites), na amostra proveniente do *Québec Family Study* e encontraram *linkage* para AV no cromossoma 2q243. Estes resultados indicam que o

cromossoma 2 possui um ou mais *Quantitative Trait Loci* (QTLs) relacionados com a AV, i.e., regiões com potencial presença de genes candidatos para explicar a variabilidade no fenótipo em causa. Tal como nos estudos de agregação familiar, também aqui é provável que as reduzidas dimensões amostrais, a densidade de microsatélites e os mapas utilizados possam estar na origem de alguma discrepância em termos de regiões cromossómicas identificadas (sobre esta matéria ver o texto seminal de Rao ⁽⁴²⁾).

No que diz respeito à quarta etapa do paradigma da EG foram encontradas associações entre polimorfismos de 12 genes e a AV. Entre estes, o gene do receptor adrenérgico $\beta 2$ (ADRB2) foi o único a ser analisado em mais de um estudo. A investigação de Lange et al. ⁽²⁷⁾ mostrou associação entre o polimorfismo genético Gln27Glu com AV em indivíduos afro-americanos e caucasianos participantes do *IRAS Family Study*. Ukkola et al. ⁽⁵⁰⁾ não encontraram associação entre AV e variantes do ADRB2; contudo, quando foi realizada uma mesma análise com três genes candidatos (ADRB2, LPL e GRL), os autores reportaram interações significativas entre eles, além de uma associação com a AV. Sabe-se que, entre outras funções, o gene ADRB2 está relacionado com a obesidade e distribuição regional de gordura. É pois bem provável que alguns dos seus variantes funcionais possam explicar o maior acúmulo de AV ^(27,50).

Para o fenótipo da AT quatro estudos de associação atenderam os critérios de inclusão na presente revisão. A investigação de Kostek et al. ⁽²⁶⁾ demonstrou associação entre variante do gene IGF-1 com a maior AT de mulheres hispânicas; e o estudo de López-Bermejo et al. ⁽³³⁾ evidenciou relação positiva entre uma variante do gene FTO com AT em uma amostra de 234 neonatais. Polimorfismos do mesmo gene foram investigados para associação com AV no estudo de Wing et al. ⁽⁵⁷⁾, porém não foi encontrada qualquer relação significativa. Este facto mostra que as variantes genéticas do FTO podem estar relacionadas com o aumento da massa gorda corporal total e central, mas não, especificamente, com a gordura visceral. Cabe salientar ainda que, apesar da AT e AV marcarem centralmente a obesidade, são fenótipos distintos, não podendo haver uma comparação direta entre os resultados. Ademais, esses fenótipos podem ser afetados, diferentemente, por efeitos ambientais (fatores nutricionais e atividade física) e pelos próprios polimorfismos genéticos, condicionando os resultados das pesquisas.

É importante que se esbocem, ainda que muito brevemente, algumas das avenidas de pesquisa futura. Situaremos as nossas ideias em dois planos diferenciados, face às condições de realização de pesquisa, nos países Lusófonos, e que podem ir de estudos de agregação familiar aos mais sofisticados com recursos a tecnologias de sequenciação de *high throughput* que requerem equipamentos altamente sofisticados, pessoal muito especializado, amostras de dimensão na casa das dezenas de milhar e financiamentos avultados a que se associa a urgência de estudos de cariz multi-centro. Mencionaremos, somente, algumas das ideias que pensamos possíveis de realização nos tempos próximos, sobre-

tudo a primeira. Claro que o aspecto mais importante da limitação da expressão e valor da pesquisa no espaço Lusófono refere-se, muito precisamente, à carência de formação dos investigadores das Ciências do Desporto em matérias da Genética Formal, Molecular, Quantitativa e Médica a que se associa a ausência de laboratórios, equipamento e pessoal técnico especializado. Não conseguimos vislumbrar, num tempo relativamente próximo, uma inversão deste quadro deficitário.

Vamos, então, às sugestões. Em primeiro lugar, há ainda um vasto espaço de pesquisa nas fases I e II da EG, sobretudo (1) a urgência de identificação, mais consistente e esclarecida, da presença de um efeito sexual distinto nos fenótipos AT e AV; (2) como é que as estimativas de h^2 se comportam em função da idade (i.e., provenientes de estudos longitudinais em famílias ou *pedigrees* extensos). Seria interessante (3) esclarecer o significado e alcance de efeitos ambientais muito diferenciados (amostras provenientes de países designados de ricos *versus* países em transição) na agregação familiar e h^2 , a que adicionaríamos (4) os efeitos de distintos hábitos nutricionais, níveis e padrões de atividade física. Do mesmo modo, (5) seria relevante esclarecer o “impacto” da programação fetal, eventos associados aos hábitos alimentares nos dois primeiros anos de vida, canalização do crescimento e massa gorda total nas estimativas de h^2 no estado adulto. Finalmente, (6) seria desafiador investigar o efeito de ambientes obesogénicos nas estimativas de h^2 numa perspetiva de curso de vida e dos efeitos modificadores da prática moderada a intensa de exercício físico.

Em segundo lugar, apesar de não nos parecer viável num tempo relativamente próximo no espaço Lusófono, por ausência de pesquisa (i.e., material biológico de sujeitos não aparentados ou de famílias nucleares/ *pedigrees* extensos em número considerável), conhecimento específico e equipas de trabalho experientes e consolidadas, há a referir alguns tópicos de pesquisa futura: (1) estudos de meta-análise com informação proveniente de estudos de GWA de vários países para variantes raras cuja magnitude de efeito seja inferior a 5%; (2) o problema sempre difícil de sanar em amostras de grande dimensão que é, precisamente, o da escolha de fenótipos bem mais válidos do que simples medidas antropométricas (de fácil acesso para dezenas de milhares de casos) como os que se referem ao uso de técnicas de TAC, RMN ou DXA, embora aqui haja sempre o problema sério da calibração das máquinas, variação entre equipamento de marcas distintas, nível profissional dos operadores e custos; (3) o recurso à elaboração de perfis epigenéticos (a Epigenética trata, muito sumariamente, do estudo das modificações na estrutura do DNA que afetam a expressão de genes), em que fenómenos de metilação e alteração conformacional no complexo histónico podem induzir eventos susceptíveis de aumentar o risco de obesidade; finalmente (4) o estudo mais intenso do RNA não codificante (miRNA) que regula a expressão génica pós-transcricional dada a sua função regulatória na diferenciação dos adipócitos, obesidade, resistência à insulina e regulação do apetite.

CONCLUSÕES

É mais do que evidente que AT e AV são fenótipos de natureza poligénica e multifatorial cujas bases genéticas e ambientais, a que se adiciona a sua interação e covariação, ainda estão longe de ser suficientemente esclarecidas e compreendidas em sujeitos que não apresentem síndromes caracterizados por padrões de transmissão Mendeliana num único gene (i.e., de doenças raras), sobretudo com o incremento de ambientes obesogénicos das sociedades fortemente industrializadas e informatizadas/ robotizadas. A partir de amostras provenientes de diversos países e continentes, mostrou-se que os fatores genéticos explicam entre 21 a 64% da variação fenotípica total da AT e AV.

Os estudos de *linkage* salientam a presença de regiões candidatas responsáveis pela variação da AV nos cromossomas 2, 7 e 17. Diversos polimorfismos genéticos apresentaram associação com o maior acúmulo de AV e AT, sendo que os genes ADRB2 e FTO foram investigados em mais de uma pesquisa. Os resultados reportados são significativos e importantes para o desenvolvimento de pesquisas mais avançadas em genética molecular, sobretudo no domínio do esclarecimento mais preciso dos mecanismos fisiopatológicos/ cascatas metabólicas, a fim de um maior esclarecimento das bases genéticas da AT e AV, bem como suas interações com diversos fatores ambientais, como por exemplo o exercício físico e os hábitos nutricionais.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, aos revisores que permitiram, com as suas críticas e sugestões, eliminar erros e tornar mais precisa toda a revisão. Em segundo lugar, à Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT) de Portugal, referência PTDC/ DES/ 67569/ 2006.

1. Beales PL, Farooqi IS, O' Rahilly SO (2009). *Genetics of obesity syndrome*. Oxford: Oxford University Press.
2. Bell CG, Walley AJ, Froguel P (2005). The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet*, Mar, 6 (3): 221-234.
3. Bensen JT, Hsu FC, Brown WM, Sutton BS, Norris JM, Tracy RP, Jenny NS, Saad MF, Haffner S, Bowden DW, Langefeld CD (2004). Association analysis of the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Hispanics and African Americans: the IRAS family study. *Hum Hered*, 57 (3): 128-137.
4. Berthier MT, Houde A, Paradis AM, Couture P, Gaudet D, Despres JP, Vohl MC (2004). Molecular screening of the microsomal triglyceride transfer protein: association between polymorphisms and both abdominal obesity and plasma apolipoprotein B concentration. *J Hum Genet*, 49 (12): 684-690.
5. Bouchard L, Bouchard C, Chagnon YC, Perusse L (2007). Evidence of linkage and association with body fatness and abdominal fat on chromosome 15q26. *Obesity (Silver Spring)*, Aug, 15 (8): 2061-2070.
6. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL (2005). Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet*, Sep 10-16, 366 (9489): 941-951.
7. Butte NF, Cai G, Cole SA, Comuzzie AG (2006). Viva la Familia Study: genetic and environmental contributions to childhood obesity and its comorbidities in the Hispanic population. *Am J Clin Nutr*, Sep, 84 (3): 646-654; quiz 673-644.
8. Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, Bastarrachea R, Smith EO (2005). Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res*, Dec, 58 (6): 1243-1248.
9. Choh AC, Demerath EW, Lee M, Williams KD, Towne B, Siervogel RM, Cole SA, Czerwinski SA (2009). Genetic analysis of self-reported physical activity and adiposity: the Southwest Ohio Family Study. *Public Health Nutr*, Aug, 12 (8): 1052-1060.
10. Comuzzie AG, Blangero J, Mahaney MC, Mitchell BD, Stern MP, MacCluer JW (1993). Quantitative Genetics of Sexual Dimorphism in Body Fat Measurements. *Am J Hum Biol*, 5: 725-734.
11. Dai F, Sun G, Aberg K, Keighley ED, Indugula SR, Roberts ST, Smelser D, Viali S, Jin L, Deka R, Weeks DE, McGarvey ST (2008). A whole genome linkage scan identifies multiple chromosomal regions influencing adiposity-related traits among Samoans. *Ann Hum Genet*, Nov, 72 (Pt 6): 780-792.
12. Davey G, Ramachandran A, Snehalatha C, Hitman GA, McKeigue PM (2000). Familial aggregation of central obesity in Southern Indians. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Nov, 24 (11): 1523-1527.
13. Despres JP, Lemieux I (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, Dec 14, 444 (7121): 881-887.
14. Fermino RC, Garganta R, Seabra A, Maia J (2007). Efeitos genéticos e ambientais nos indicadores da composição corporal. Uma revisão centrada em estudos de agregação familiar. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, 9 (4): 414-423.
15. Fermino RC, Seabra A, Garganta R, Valdivia AB, Maia J (2008). Um estudo de genética quantitativa sobre agregação familiar na composição corporal de famílias nucleares portuguesas. *Rev Port Cien Desp*, 8 (1): 77-84.
16. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB, O'Donnell CJ (2007). Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation*, 116 (1): 39-48.
17. Foy CG, Hsu FC, Haffner SM, Norris JM, Rotter JI, Henkin LF, Bryer-Ash M, Chen YD, Wagenknecht LE (2008). Visceral fat and prevalence of hypertension among African Americans and Hispanic Americans: findings from the IRAS family study. *Am J Hypertens*, Aug, 21 (8): 910-916.
18. Garenc C, Perusse L, Chagnon YC, Rankinen T, Gagnon J, Borecki IB, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2002). The hormone-sensitive lipase gene and body composition: the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Feb, 26 (2): 220-227.

19. Henkin L, Bergman RN, Bowden DW, Ellsworth DL, Haffner SM, Langefeld CD, Mitchell BD, Norris JM, Rewers M, Saad MF, Stamm E, Wagenknecht LE, Rich SS (2003). Genetic epidemiology of insulin resistance and visceral adiposity. The IRAS Family Study design and methods. *Ann Epidemiol*, Apr, 13 (4): 211-217.
20. Hong Y, Rice T, Gagnon J, Despres JP, Nadeau A, Perusse L, Bouchard C, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC (1998). Familial clustering of insulin and abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*, Dec, 83 (12): 4239-4245.
21. Hsu FC, Lenchik L, Nicklas BJ, Lohman K, Register TC, Mychaleckyj J, Langefeld CD, Freedman BI, Bowden DW, Carr JJ (2005). Heritability of body composition measured by DXA in the diabetes heart study. *Obes Res*. Feb, 13 (2): 312-319.
22. Jacobsson JA, Almen MS, Benedict C, Hedberg LA, Michaelsson K, Brooks S, Kullberg J, Axelsson T, Johansson L, Ahlstrom H, Fredriksson R, Lind L, Schioth HB (2011). Detailed analysis of variants in FTO in association with body composition in a cohort of 70-year-olds suggests a weakened effect among elderly. *PLoS One*, 6 (5): e20158.
23. Jang Y, Kim OY, Lee JH, Koh SJ, Chae JS, Kim JY, Park S, Cho H, Lee JE, Ordovas JM (2006). Genetic variation at the perilipin locus is associated with changes in serum free fatty acids and abdominal fat following mild weight loss. *Int J Obes (Lond)*, Nov, 30 (11): 1601-1608.
24. Katzmarzyk PT, Bouchard C (2005). Genetic Influences on Human Body Composition. In: Heymsfield SB, Lohman TG, Wang Z, B. GS (eds.). *Human body composition*. (2nd ed.). Champaign, IL: Human Kinetics.
25. Katzmarzyk PT, Janssen I (2004). The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. *Can J Appl Physiol*, Feb, 29 (1): 90-115.
26. Kostek MC, Devaney JM, Gordish-Dressman H, Harris TB, Thompson PD, Clarkson PM, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Moyna NM, Pescatello LS, Visich PS, Zoeller RF, Seip RL, Garcia M, Li R, Zmuda JM, Delmonico MJ, Kanaya A, Hoffman EP (2010). A polymorphism near IGF1 is associated with body composition and muscle function in women from the Health, Aging, and Body Composition Study. *Eur J Appl Physiol*, Sep, 110 (2): 315-324.
27. Lange LA, Norris JM, Langefeld CD, Nicklas BJ, Wagenknecht LE, Saad MF, Bowden DW (2005). Association of adipose tissue deposition and beta-2 adrenergic receptor variants: the IRAS family study. *Int J Obes (Lond)*, May, 29 (5): 449-457.
28. Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, Gower BA, Fernandez JR (2005). Apolipoprotein A-II polymorphism and visceral adiposity in African-American and white women. *Obes Res*, Mar, 13 (3): 507-512.
29. Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, Gower BA, Fernandez JR (2005). Association of the intestinal fatty acid-binding protein Ala54Thr polymorphism and abdominal adipose tissue in African-American and Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab*, Feb, 90 (2): 1196-1201.
30. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M (2006). Economic burden of cardiovascular disease in the enlarged European Union. *European Heart Journal*, 27: 1610-1619.
31. Lee JW, Im JA, Lee HR, Shim JY, Youn BS, Lee DC (2007). Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women. *Obesity (Silver Spring)*, Sep, 15 (9): 2225-2232.
32. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenland K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y (2009). Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, Jan 27, 119 (3): e21-181.
33. Lopez-Bermejo A, Petry CJ, Diaz M, Sebastiani G, de Zegher F, Dunger DB, Ibanez L (2008). The association between the FTO gene and fat mass in humans

- develops by the postnatal age of two weeks. *J Clin Endocrinol Metab*, Apr, 93 (4): 1501-1505.
34. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martinez JA (2004). Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Nov, 28 Suppl 3: S29-36.
35. Norris JM, Langefeld CD, Scherzinger AL, Rich SS, Bookman E, Beck SR, Saad MF, Haffner SM, Bergman RN, Bowden DW, Wagenknecht LE (2005). Quantitative trait loci for abdominal fat and BMI in Hispanic-Americans and African-Americans: the IRAS Family study. *Int J Obes (Lond)*, Jan, 29 (1): 67-77.
36. Peeters A, Beckers S, Verrijken A, Mertens I, Van Gaal L, Van Hul W (2009). Possible role for ENPP1 polymorphism in obesity but not for INSIG2 and PLIN variants. *Endocrine*, Aug, 36 (1): 103-109.
37. Peeters AV, Beckers S, Verrijken A, Mertens I, Roevens P, Peeters PJ, Van Hul W, Van Gaal LF (2008). Association of SIRT1 gene variation with visceral obesity. *Hum Genet*, Nov, 124 (4): 431-436.
38. Perusse L, Despres JP, Lemieux S, Rice T, Rao DC, Bouchard C (1996). Familial aggregation of abdominal visceral fat level: results from the Quebec family study. *Metabolism*, Mar, 45 (3): 378-382.
39. Perusse L, Rice T, Chagnon YC, Despres JP, Lemieux S, Roy S, Lacaille M, Ho-Kim MA, Chagnon M, Province MA, Rao DC, Bouchard C (2001). A genome-wide scan for abdominal fat assessed by computed tomography in the Quebec Family Study. *Diabetes*, Mar, 50 (3): 614-621.
40. Perusse L, Rice T, Province MA, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (2000). Familial aggregation of amount and distribution of subcutaneous fat and their responses to exercise training in the HERITAGE family study. *Obes Res*, Mar, 8 (2): 140-150.
41. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C (2006). The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*, Apr, 14 (4): 529-644.
42. Rao DC (2001). Genetic dissection of complex traits: an overview. In: Rao DC, Province MA (eds.). *Genetic dissection of complex traits*. New York: Academic Press.
43. Rice T, Chagnon YC, Perusse L, Borecki IB, Ukkola O, Rankinen T, Gagnon J, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C, Rao DC (2002). A genomewide linkage scan for abdominal subcutaneous and visceral fat in black and white families: The HERITAGE Family Study. *Diabetes*, Mar, 51 (3): 848-855.
44. Rice T, Despres JP, Daw EW, Gagnon J, Borecki IB, Perusse L, Leon AS, Skinner JS, Wilmore JH, Rao DC, Bouchard C (1997). Familial resemblance for abdominal visceral fat: the HERITAGE family study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Nov, 21 (11): 1024-1031.
45. Rice TK, Borecki IB (2001). Familial Resemblance. In: Rao DC, Province MA (eds). *Genetic dissection of complex traits*: Academic Press.
46. Robitaille J, Despres JP, Perusse L, Vohl MC (2003). The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clin Genet*, Feb, 63 (2): 109-116.
47. Shen W, Punyanitya M, Silva AM, Chen J, Gallagher D, Sardinha LB, Allison DB, Heymsfield SB (2009). Sexual dimorphism of adipose tissue distribution across the lifespan: a cross-sectional whole-body magnetic resonance imaging study. *Nutr Metab (Lond)*, 6: 17.
48. Sun G, Gagnon J, Chagnon YC, Perusse L, Despres JP, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Borecki I, Rao DC, Bouchard C (1999). Association and linkage between an insulin-like growth factor-1 gene polymorphism and fat free mass in the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Sep, 23 (9): 929-935.
49. Sutton BS, Weinert S, Langefeld CD, Williams AH, Campbell JK, Saad MF, Haffner SM, Norris JM, Bowden DW (2005). Genetic analysis of adiponectin and obesity in Hispanic families: the IRAS Family Study. *Hum Genet*, Jul, 117 (2-3): 107-118.
50. Ukkola O, Perusse L, Chagnon YC, Despres JP, Bouchard C (2001). Interactions among the glucocorticoid receptor, lipoprotein lipase and adrenergic receptor genes and abdominal fat in the Quebec Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, Sep, 25 (9): 1332-1339.

51. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE (2006). Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, Dec 14, 444 (7121): 875-880.
52. Vimalaswaran KS, Radha V, Anjana M, Deepa R, Ghosh S, Majumder PP, Rao MR, Mohan V (2006). Effect of polymorphisms in the PPARGC1A gene on body fat in Asian Indians. *Int J Obes (Lond)*, Jun, 30 (6): 884-891.
53. Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P (2006). Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet*, Oct 15, 15 Spec 2: R124-130.
54. Wauters M, Mertens I, Chagnon M, Rankinen T, Considine RV, Chagnon YC, Van Gaal LF, Bouchard C (2001). Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*, May, 25 (5): 714-720.
55. WHO. *Obesity and Overweight (in line)*. [cited 2009 October, 04]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
56. WHO. *World Health Statistics 2009*. 2009 [cited 2009 October,04]; Available from: <http://www.who.int/whosis/whostat/2009/en/index.html>.
57. Wing MR, Ziegler J, Langefeld CD, Ng MC, Haffner SM, Norris JM, Goodarzi MO, Bowden DW (2009). Analysis of FTO gene variants with measures of obesity and glucose homeostasis in the IRAS Family Study. *Hum Genet*, Jun, 125 (5-6): 615-626.
58. Wu CH, Heshka S, Wang J, Pierson RN, Jr., Heymsfield SB, Laferrere B, Wang Z, Albu JB, Pi-Sunyer X, Gallagher D (2007). Truncal fat in relation to total body fat: influences of age, sex, ethnicity and fatness. *Int J Obes (Lond)*, Sep, 31 (9): 1384-1391.
59. Yang W, Kelly T, He J (2007). Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev*, 29: 49-61.