

POLIMORFISMO ALA54THR DO GENE *FATTY ACID-BINDING PROTEIN-2 (FABP-2)*: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THE ALA54THR POLYMORPHISM OF THE FATTY ACID-BINDING PROTEIN-2 (FABP-2) GENE: A LITERATURE REVIEW

Natalia Luiza Kops^{1,2}, Manoela Astolfi Vivan³,
Jaqueline Driemeyer Correia Horvath^{1,2},
Mariana Laitano Dias de Castro^{1,2}, Rogério Friedman^{1,2,4}

RESUMO

O polimorfismo p.Ala54Thr (rs1799883) do gene *fatty acid-binding protein-2 (FABP2)* tem associação com resistência insulínica, síndrome metabólica e obesidade. A hipótese é de que o alelo mutante aumente a absorção de ácidos graxos intestinais, a concentração lipídica plasmática e a oxidação de gordura. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar o papel do polimorfismo p.Ala54Thr do gene *FABP-2* na obesidade. A busca da literatura foi realizada na base de dados MEDLINE, através do PubMed e no Portal de Periódicos de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) com termos relacionados com o polimorfismo e obesidade. Parece não haver uma associação significativa da presença do alelo Thr54 com obesidade, apesar de ser uma doença complexa e que possivelmente não tenha sido captada por estudos de associação; diferente do colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (*low density level cholesterol*, LDL-c), maior nos portadores do alelo Thr54. Alterações de adipocitocinas devem estar associadas a estas diferenças de perfil lipídico.

Palavras-chave: *Proteínas de transporte de ácido graxo; polimorfismo genético; obesidade; predisposição genética para doença*

ABSTRACT

The p.Ala54Thr polymorphism (rs1799883) of the *fatty acid-binding Protein-2 (FABP-2)* gene has been associated with insulin resistance, metabolic syndrome and obesity. The hypothesis that the mutant allele increases the absorption of fatty acid by the bowel, plasma lipid concentration, and fat oxidation. Thus, the aim of this study was to review the role of *FABP-2* Ala54Thr polymorphism in obesity. A literature search was conducted in MEDLINE database, using PubMed and Capes Portal with terms related to polymorphism and obesity. It does not seem to be a significant association between Thr54 allele and obesity, although being a complex disease and that possibly has not been captured by association studies; unlike total cholesterol and low density level cholesterol (LDL-c), which were higher in Thr54 allele carriers. Adipocytokines changes should be associated with these differences in lipid profile.

Keywords: *Fatty acid transport proteins; polymorphism; obesity; genetic predisposition to disease*

A obesidade é uma doença multifatorial, resultante de interações genéticas e ambientais que causam uma disfunção crônica do balanço energético. Estudos recentes vêm demonstrando um expressivo envolvimento do componente genético no seu desenvolvimento. A obesidade afeta mais de 600 milhões de pessoas, constituindo uma ameaça crescente à saúde da população mundial¹.

Clin Biomed Res. 2016;36(1):37-43

1 Programa de Pós-graduação em Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

3 Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

4 Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Rogério Friedman
rfriedman@hcpa.edu.br
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350.
90035-903, Porto Alegre, RS, Brasil.

Evidências da influência genética na obesidade surgiram a partir de estudos controlados com a participação de gêmeos monozigóticos, os quais observaram que alguns indivíduos ganham ou perdem peso mais facilmente e que indivíduos que compartilham o mesmo genótipo respondem de maneira similar, sugerindo que a responsividade à dieta é mediada pelo genótipo. Ademais, evidências advindas de estudos com genes candidatos envolvidos em vias de consumo de energia e de ingestão alimentar sugeriram uma notável influência desses genes na predisposição à obesidade².

Ao longo da evolução humana, foi necessário que o homem se adaptasse às carências nutricionais, infecções e traumas, acumulando mutações “favoráveis” que culminaram em um “genótipo poupador”. O progresso ininterrupto, porém, modificou o ambiente e a situação atual é de abundância. Nesse cenário, o genoma selecionado na escassez se tornou “desfavorável”³. No entanto, a frequência da obesidade mais que dobrou nos últimos 20 anos¹, não podendo, assim, ser explicada somente por modificações no genoma humano.

A busca por variantes genéticas que contribuem para a predisposição à obesidade iniciou em meados da década de 1990. Centenas de genes foram propostos como candidatos, atuando na regulação do peso corporal, entre eles o *fat mass and obesity-associated protein* (FTO), o *melanocortin 4 receptor* (MC4R) e o *pro-opiomelanocortin* (POMC); entretanto, apenas uma minoria está associada com predisposição à obesidade^{4,5}. Entre estes, um polimorfismo do gene *fatty acid-binding protein 2* (*FABP-2*) está associado com o índice de massa corporal (IMC) e o risco de obesidade⁶⁻⁸. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar o papel do polimorfismo Ala54Thr do gene *FABP-2* na obesidade por meio de uma revisão da bibliografia.

ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca da literatura foi realizada na base de dados MEDLINE, através da PubMed, e no Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). Foram escolhidos termos relacionados com o p.Ala54Thr do gene *FABP-2* e com obesidade. A primeira etapa de seleção dos artigos resultantes da busca consistiu na leitura dos títulos e em seguida dos resumos, a fim de verificar o preenchimento dos critérios de elegibilidade. Após separação dos artigos elegíveis, procedeu-se à leitura minuciosa de cada um dos artigos. A seleção dos artigos e extração dos dados foi realizada por dois investigadores, chegando-se a um consenso. Foram considerados estudos publicados até dezembro

de 2015, em idiomas dominados pelos leitores (português, inglês e espanhol) e que abordassem associações do p.Ala54Thr do gene *FABP-2* com perfil antropométrico, lipídico ou inflamatório em adultos. Como objetivo secundário, também foram incluídos estudos de intervenção dietética. Foram excluídos os artigos não originais (revisões, cartas, editoriais) e os não acessados na íntegra.

POLIMORFISMO ALA54THR DO GENE *FATTY ACID-BINDING PROTEIN*

As FABP constituem uma família de proteínas ligantes de ácidos graxos (AG) com função importante no transporte, metabolismo e armazenamento desses ácidos, sendo propostas como reguladoras centrais do metabolismo lipídico, da inflamação e da homeostase energética (figura 1)^{9,10}. Essas proteínas foram identificadas pela primeira vez em 1972 e até hoje foram descritas nove isoformas das FABP, as quais apresentam estrutura e propriedades ligantes similares¹¹. Inicialmente, elas foram denominadas em função do local em que foram identificadas ou da regência onde podem ser encontradas em maior concentração; contudo, como algumas são encontradas em múltiplos tecidos, está em uso uma nomenclatura numérica. As mais importantes foram isoladas a partir do fígado (L-FABP ou FABP-1), intestino (I-FABP ou FABP-2), coração (H-FABP ou FABP-3), adipócitos (A-FABP ou FABP-4), epiderme (E-FABP ou FABP-5) e cérebro (B-FABP ou FABP-7)¹².

O gene *FABP-2* está localizado na região cromossomal 4q28-4q31 e codifica uma proteína citoplasmática expressa exclusivamente pelas células do epitélio absorptivo do intestino delgado, especialmente na porção proximal, apresentando expressão máxima nos enterócitos do jejuno^{13,14}. As *FABP-2* são ligadoras específicas de AG, especialmente os de cadeia longa, com elevada afinidade tanto para AG saturados como insaturados⁶.

Entre os diversos polimorfismos do gene *FABP-2*, o p.Ala54Thr é um exemplo de polimorfismo de nucleotídeo simples (*single nucleotide polymorphism*, SNP), decorrente de uma substituição da guanina por uma adenina no códon 54 do exon 2, resultando na permutação do aminoácido alanina (Ala) por treonina (Thr). Em 1995 se descobriu que o alelo mutante Thr54 (rs1799883) tem afinidade duas vezes maior para o AG de cadeia longa e secreta ésteres de colesterol e triglicerídeos de forma mais eficiente do que o tipo selvagem. Logo, a hipótese é de que o alelo Thr54 aumente a absorção de AG dietéticos pelo intestino, a concentração lipídica plasmática e, assim, aumente a oxidação de gordura⁶. A presença de somente um alelo Thr54 parece ser suficiente

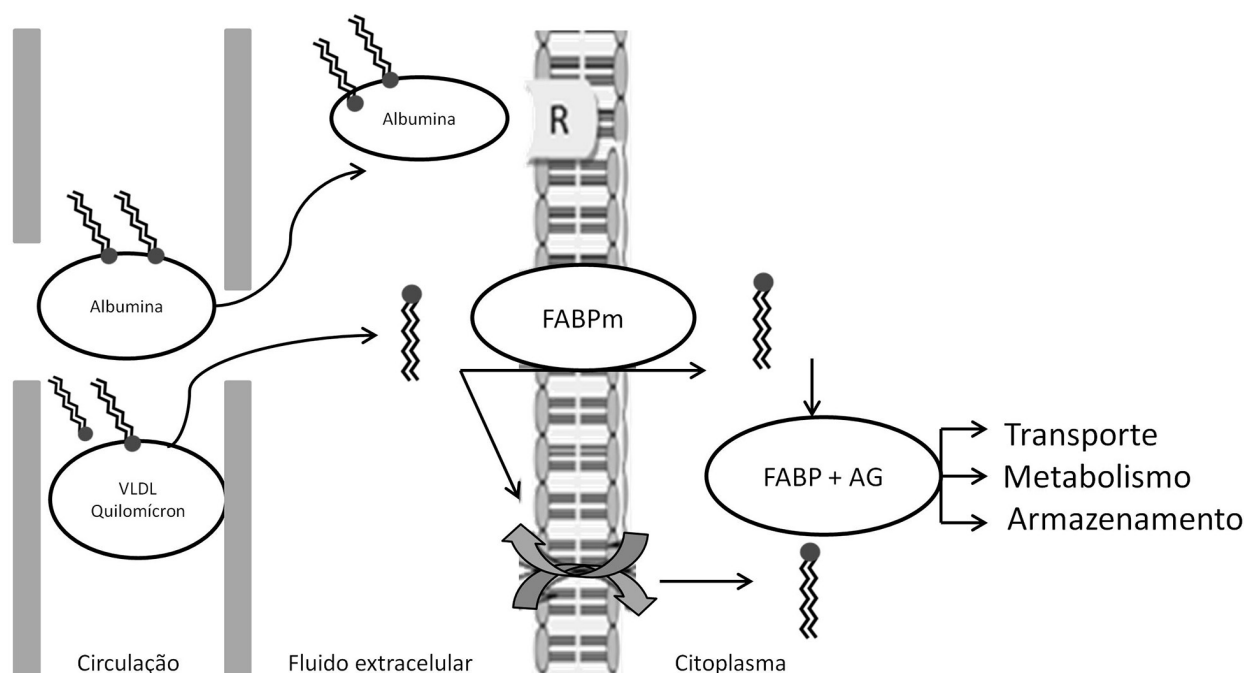


Figura 1: Papéis das FABPs (*fatty acid binding proteins*) como transportadoras de ácidos graxos e gerenciadoras da distribuição destes ácidos entre as organelas. FABP = *fatty acid binding protein*; AG = ácido graxo; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa; FABPm = proteína transportadora de ácido graxo; R = receptor de membrana de albumina. Os AG são transportados por quilomícrons, VLDL ou albumina no fluxo sanguíneo e são incorporados pelo processo de “flip-flop” ou transportados para o interior da célula com o auxílio de uma proteína de membrana. Parte dos AG provém de síntese interna ou da hidrólise dos fosfolipídios da membrana. Quando ligados às FABP, os AG podem ser distribuídos pelas organelas e são utilizados na oxidação e geração de energia, além de desempenharem funções na regulação da transcrição gênica. Podem, ainda, ser estocados em triacilgliceróis ou ser esterificados nos fosfolipídios.

para apresentar algum efeito quando comparado aos homozigotos Ala54; contudo, indivíduos homozigotos Thr54 parecem sofrer um efeito ainda maior. Nesses 20 anos de estudos, embora os papéis fisiológicos da FABP-2 não estejam completamente elucidados, o p.Ala54Thr vem sendo associado com síndrome metabólica¹⁵, resistência insulínica⁶ e obesidade^{7,8,16}.

Estima-se que a frequência do p.Ala54Thr seja em torno de 30% na população em geral¹⁷. No entanto, Canani et al. encontraram uma frequência do alelo Thr54 de 25% em uma amostra de 493 indivíduos brasileiros com diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁸, similar à frequência encontrada em um estudo realizado com indivíduos obesos graves (43,7% Ala54Thr e 3,6% Thr54Thr – frequência alélica de 0,25)¹⁹.

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO COM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS

O p.Ala54Thr tem sido associado com obesidade^{7,8,16,20}; todavia, os resultados são conflitantes e inconclusivos^{15,21-23}. Hegele et al.⁷ ao avaliarem a variação no IMC em 507 aborígenes canadenses, encontraram uma associação significativa do alelo

Thr54 com maior IMC e percentual de gordura corporal. Outro estudo, com 392 japoneses diagnosticados como não diabéticos, sugere que a diferença de gênero deve ser considerada ao associar o IMC com o p.Ala54Thr²¹.

Uma metanálise realizada por Zaho et al. não encontrou evidências de que o polimorfismo Ala54Thr tenha associação significativa com IMC [Diferença média padronizada (DMP): -0,00 (-0,16 a 0,15), $p = 0,99$], mesmo após ser categorizado por sexo e etnia. O estudo incluiu 27 artigos (10.974 indivíduos) publicados até 2009²³. Outra recente metanálise (2015) reforçou os achados do estudo anterior [odds ratio (OR) 1,07 (0,93-1,23)]; entretanto, incluiu apenas nove estudos (2.951 indivíduos)²⁴. Em contraste, uma terceira metanálise (2015) indicou associação significativa entre o alelo Thr54 e IMC elevado em populações asiáticas [OR 1,15 (1,02-1,30)]. Cabe ressaltar que essa metanálise incluiu cinco estudos de caso-controle (1.519 obesos e 2.025 controles), sendo um deles do próprio autor²⁵. A falta de concordância entre os estudos reflete as limitações dessas metanálises, tais como amostras de pequenas

dimensões, diferenças étnicas e de gênero, e metodologia de pesquisa. Presume-se que essas características possam contribuir para as diferenças em estudos de associação entre o p.Ala54Thr e a obesidade.

Assim, parece não haver uma associação significativa entre polimorfismo e maior IMC, o que sugere que a substituição de aminoácidos Ala por Thr não afeta o fenótipo relacionado com a obesidade. No entanto, a associação nula do polimorfismo com IMC em alguns estudos não indica necessariamente ausência de efeito do polimorfismo no que se refere à obesidade, uma vez que essa é uma doença que usualmente se origina da interação de múltiplos genes, fatores ambientais e comportamentais. Esse achado significa, na realidade, que os genes podem modular a forma como os indivíduos respondem às variações ambientais e que essas discretas e constantes alterações podem não ser captadas por estudos de associação. Devido à importância da função da proteína *FABP-2* quanto à absorção de AG, acredita-se que deve haver uma relação entre mutações no gene *FABP-2* e obesidade; por isso, é importante que se aprofunde o conhecimento sobre o mecanismo de ação da proteína, já que os dados encontrados são escassos.

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO COM PERFIL LIPÍDICO

Alguns estudos mostram que portadores do alelo Thr54 têm níveis séricos de lipídios elevados em relação aos portadores do alelo homocigoto Ala54; no entanto, esses achados não foram controlados para o consumo alimentar dos indivíduos, o qual poderia ser responsável pela diferença no nível sérico dos lipídios^{7,8,15,26,27}.

O *Framingham Offspring Study*, de 2001 (n = 1.930) concluiu que portadores Thr54 possuem uma maior absorção de lipídios pelos enterócitos, levando a um aumento na secreção de quilomícrons, já que encontrou valores aumentados de lipoproteína de baixa densidade (*low density level cholesterol*, LDL-c) e apolipoproteína B (ApoB) em homens Thr54, e de colesterol total (CT) e lipoproteína de alta densidade (*high density level cholesterol*, HDL-c) em mulheres Thr54²⁶. Por outro lado, um estudo semelhante (n = 1.022) associou o polimorfismo a menor CT e LDL-c em ambos os sexos, novamente mostrando resultados contraditórios²⁸. Nesses estudos, os componentes dietéticos não foram avaliados, o que constitui um possível viés. Nesse sentido, por exemplo, Hegele et al. mostraram que, quando comparados com homocigotos Ala54, os indivíduos portadores do alelo Thr54 apresentaram

uma diminuição significativa do CT, LDL-c e ApoB após uma dieta rica em fibras solúveis²⁹.

Em pacientes com DM2, a presença do p.Ala54Thr foi associada a valores elevados de triacilgliceróis (TG)¹⁸. Além disso, também em pacientes com DM2, após sobrecarga lipídica, um aumento nos TG plasmáticos foi observado em pacientes homocigotos Thr54 quando comparado aos pacientes homocigotos Ala54, o que pode indicar uma susceptibilidade aumentada ao efeito dos lipídios da dieta em portadores do alelo mutado^{30,31}.

Uma metanálise com 30 estudos (14.401 indivíduos) mostrou uma associação do p.Ala54Thr com níveis aumentados de CT [DMP = 0,07 (0,02-0,11); p = 0,005; $P_{\text{heterogeneidade}} = 0,12$] e LDL-c [DMP = 0,09 (0,03-0,15); p = 0,002; $P_{\text{heterogeneidade}} = 0,0006$] e com valores diminuídos de HDL-c [DMP = -0,05 (-0,09 a -0,00); p = 0,04; $P_{\text{heterogeneidade}} = 0,10$], sugerindo que o polimorfismo está significativamente associado a níveis séricos dos lipídios plasmáticos³². Esse estudo foi realizado pelos mesmos autores (Zhao et al., 2010) e incluiu os mesmos 30 artigos da metanálise que associou o p.Ala54Thr com IMC²³.

Esse polimorfismo também foi associado à presença de nefropatia diabética¹⁸, síndrome metabólica¹⁵, resistência insulínica^{6,19,33} e susceptibilidade a doenças cardiovasculares³⁴.

Diferentemente do IMC, nossa revisão sugere uma forte associação do polimorfismo com níveis aumentados de CT e LDL-c e menores níveis séricos de HDL-c. A hipótese de que indivíduos com o alelo Thr54 possuem maior absorção intestinal de AG e que isso está associado a maiores níveis de CT e LDL-C é uma explicação plausível para a associação do p.Ala54Thr com CT e LDL-c.

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO COM ADIPOCITOCINAS CIRCULATÓRIAS

O tecido adiposo é um órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocitocinas. Alterações na quantidade de tecido adiposo, como as que ocorrem na obesidade, afetam a produção da maioria desses fatores secretados pelos adipócitos. Elevações nos níveis séricos de AG livres levam ao acúmulo de TG no adipócito, associando-se a um desequilíbrio da atividade da lipase lipoproteica e a um excesso de produção de adipocinas¹⁹. Citocinas inflamatórias, incluindo as interleucinas IL-6 e IL-1 e o fator de necrose tumoral- α (*tumor necrosis factor*, TNF- α), estão aumentadas em obesos, acompanhadas de altos níveis de proteína C reativa (PCR)³⁵.

Os valores de PCR, marcador inflamatório produzido pelo fígado, foram maiores nos indivíduos com genótipo Ala54Thr, possivelmente devido a

uma resposta de absorção pós-prandial alterada de AG^{19,36}. De Luis et al.³⁷ encontraram associação entre o fenótipo mutante (p.Ala54Thr e p.Thr54Thr) e maiores níveis de PCR, IL-6 e lipoproteína A. Os autores especulam que essas diferenças se devam à maior quantidade de tecido adiposo que foi observada nos portadores do alelo Thr54.

A leptina é um hormônio secretado pelos adipócitos, cujos efeitos sobre o sistema nervoso simpático e função endócrina são parte ativa no controle do dispêndio energético e do apetite. De Luis et al. encontraram níveis menores de adiponectina e níveis maiores de leptina em indivíduos obesos mórbidos com o alelo Thr54¹⁹; por outro lado, não encontraram diferenças significativas em valores basais de LDL-c ou TG entre pacientes do grupo selvagem e mutante, sugerindo que o efeito do polimorfismo em estudo no metabolismo poderia ser mediado diretamente por adipocitocinas. Esses dados também foram relatados por Albala et al.³³ que encontraram níveis maiores de leptina e TNF- α entre homozigotos Thr54.

Em relação às adipocitocinas, ainda há poucos estudos para permitir uma conclusão positiva ou negativa a respeito da sua associação com o p.Ala54Thr. Mais estudos são necessários para elucidar as relações complexas entre metabolismo de lipoproteínas, armazenamento de gordura, marcadores inflamatórios e alelo Thr54.

INTERVENÇÃO DIETÉTICA E O POLIMORFISMO ALA54THR

Estudos de intervenção mostram uma diferente resposta à gordura dietética nos portadores do p.Ala54Thr. Após uma dieta rica em gordura saturada, conforme dados de um questionário de frequência alimentar referente ao último mês, portadores do alelo mutante apresentaram menores níveis de HDL-c, maior CT, LDL-c e TG³⁸. O mesmo ocorreu em uma dieta rica em AG trans: indivíduos com duas cópias da variante Thr54Thr apresentaram uma maior elevação dos níveis de triglicerídeos após o consumo de refeições ricas em AG trans³⁹. Em um estudo de *cross-over*, indivíduos saudáveis foram randomizados para receber três tipos diferentes de dieta e foi constatado que os portadores do polimorfismo Thr54 apresentaram uma maior redução na sensibilidade periférica à ação da insulina e maiores valores de AG livres após uma dieta rica em AG saturados em comparação a um igual período (4 semanas) recebendo dieta rica em AG monoinsaturados ou em carboidratos⁴⁰.

Ao submeter 109 indivíduos com IMC maior de 25 kg/m² a uma intervenção nutricional, os portadores do alelo Thr54 responderam melhor a uma dieta moderada em gordura do que homozigotos Ala54. Após 2 meses em dieta com 30% de gordura

(gordura saturada < 7%, monoinsaturada 10-15%, e poli-insaturada 10% do total de calorias), 15% de proteína e 55% de carboidrato, indivíduos com alelo mutante, quando comparados com Ala54Ala, diminuíram significativamente peso (7,5 \pm 1,2 kg *versus* 4,2 \pm 0,7 kg), IMC (2,1 \pm 0,9 kg/m² *versus* 1,2 \pm 0,2 kg/m²), circunferência de cintura (7,6 \pm 0,6 cm *versus* 5,2 \pm 0,4 cm) e PCR (1,4 \pm 0,18 mg/L *versus* 0,76 \pm 0,2 mg/L) (p < 0,05)⁴¹.

Além disso, após uma modificação no estilo de vida, incluindo dieta hipocalórica e exercício aeróbico, obesos portadores do alelo Thr54 tiveram significativa redução de pressão arterial sistólica e níveis de glicose. Já os indivíduos com genótipo selvagem tiveram redução significativa na massa de gordura corporal, LDL-c e níveis de leptina¹⁷. Outro estudo, com 80 mulheres obesas japonesas e 146 controles, todas com intervenção dietética de 1.200 kcal/dia (60% carboidrato, 20% gordura) e exercício físico por 6 meses, concluiu que o alelo Thr54 está associado a menor taxa metabólica de repouso e maior circunferência da cintura após intervenção, mostrando maior resistência em reduzir o tecido adiposo visceral, além de início precoce da obesidade²⁰. Já um estudo com mulheres coreanas submetidas a 12 semanas de atividade física mostrou que há benefícios no IMC, na pressão arterial, no perfil lipídico e nos marcadores de resistência insulínica independentemente da presença do polimorfismo⁴².

A gravidade clínica da resistência insulínica e o seu efeito sobre a homeostase da glicose dependem da composição de AG da dieta. Uma maior absorção de AG poli-insaturados (ω -3) melhora a sensibilidade à insulina, contrastando com o efeito oposto encontrado na absorção aumentada de AG saturados. Portanto, o p.Ala54Thr do FABP-2 pode ser potencialmente prejudicial em indivíduos que consomem uma dieta rica em gordura saturada.

Concluindo, o polimorfismo Ala54Thr parece não estar associado à obesidade, apesar de ser uma doença complexa e que possivelmente não tenha sido captada por estudos de associação. Ainda assim, os estudos sugerem que portadores do alelo mutante Thr54 apresentam maiores níveis de CT e LDL. Possivelmente, alterações de adipocitocinas estejam associadas a essas diferenças de perfil lipídico. As múltiplas interações gene/ambiente – estilo de vida, atividade física e alimentação saudável – influenciam o potencial efeito do polimorfismo, justificando a dificuldade de se elucidar o mecanismo e as associações do polimorfismo no organismo.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). *Obesity and overweight*. WHO; 2015 [citado em 2015 Dez 15]. Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
- Loos RJF, Rankinen T. Gene-diet interactions on body weight changes. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(5 Suppl 1):S29-34.
- Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol*. 1985;2004(96):3-10.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:529-644.
- Loos RJ. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:211-26.
- Baier LJ, Sacchettini JC, Knowler WC, Eads J, Paolisso G, Tataranni PA, et al. An amino acid substitution in the human intestinal fatty acid binding protein is associated with increased fatty acid binding, increased fat oxidation, and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95:1281-7.
- Hegele RA, Harris SB, Hanley AJ, Sadikian S, Connelly PW, Zinman B. Genetic variation of intestinal fatty acid-binding protein associated with variation in body mass in aboriginal Canadians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4334-7.
- Nakanishi S, Yamane K, Kamei N, Okubo M, Kohno N. The effect of polymorphism in the intestinal fatty acid-binding protein 2 gene on fat metabolism is associated with gender and obesity amongst non-diabetic Japanese-Americans. *Diabetes Obes Metab*. 2004;6:45-9.
- Thumser AE, Moore JB, Plant NJ. Fatty acid binding proteins: tissue-specific functions in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17:124-9.
- Peres CM, Zimmerman AW, Veerkamp JH. Proteínas ligadoras aos ácidos graxos ("fatty acid-binding proteins"). In: Curi R, Pompéia C, Myasaka CK, Procopio J. *Entendendo a gordura: os ácidos graxos*. São Paulo: Manole; 2002. p. 93-108.
- Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, and other tissues. *Science*. 1972;177:56-8.
- Storch J, Thumser AE. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem*. 2010;285:32679-83.
- Sparkes RS, Mohandas T, Heinzmann C, Gordon JI, Klisak I, Zollman S, et al. Human fatty acid binding protein assignments: intestinal to 4q28-4q31 and liver to 2p11. *Cytogenet Cell Genet*. 1987;46:697.
- Gajda AM, Storch J. Enterocyte fatty acid-binding proteins (FABPs): different functions of liver and intestinal FABPs in the intestine. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015;93:9-16.
- Vimaleswaran KS, Radha V, Mohan V. Thr54 allele carriers of the Ala54Thr variant of FABP2 gene have associations with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia in urban South Indians. *Metabolism*. 2006;55:1222-6.
- Tavidou A, Arvanitidis I, Tiptiri-Kourpeti A, Petridis I, Ragia G, Kyroglou S, et al. Thr54 allele of fatty-acid binding protein 2 gene is associated with obesity but not type 2 diabetes mellitus in a Caucasian population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84:132-7.
- de Luis DA, Aller R, Izaola O, Sagrado MG, Conde R. Influence of ALA54THR polymorphism of fatty acid binding protein 2 on lifestyle modification response in obese subjects. *Ann Nutr Metab*. 2006;50:354-60.
- Canani LH, Capp C, Ng DP, Choo SG, Maia AL, Nabinger GB, et al. The fatty acid-binding protein-2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:3326-30.
- de Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Izaola O, Conde R, Romero E. Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2, role on insulin resistance and cardiovascular risk factors in presurgical morbid obesity patients. *Obes Surg*. 2009;12:1691-6.
- Takakura Y, Yoshioka K, Umekawa T, Kogure A, Toda H, Yoshikawa T, et al. Thr54 allele of the FABP2 gene affects resting metabolic rate and visceral obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67:36-42.
- Yamada K, Yuan X, Ishiyama S, Koyama K, Ichikawa F, Koyanagi A, et al. Association between Ala54Thr substitution of the fatty acid-binding protein 2 gene with insulin resistance and intra-abdominal fat thickness in Japanese men. *Diabetologia*. 1997;40:706-10.
- Sipiläinen R, Uusitupa M, Heikkinen S, Rissanen A, Laakso M. Variants in the human intestinal fatty acid binding protein 2 gene in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2629-32.
- Zhao T, Zhao J, Lv J, Nzekebaloudou M. Meta-analysis on the effect of the Ala54Thr polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene on body mass index. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:823-9.
- Liu Y, Wu G, Han L, Zhao K, Qu Y, Xu A, et al. Association of the FABP2 Ala54Thr polymorphism with type 2 diabetes, obesity, and metabolic syndrome: a population-based case-control study and a systematic meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2015;14:1155-68.
- Shabana HS. The fatty acid binding protein 2 (FABP2) polymorphism Ala54Thr and obesity in Pakistan: a population based study and a systematic meta-analysis. *Gene*. 2015;574:106-11.
- Galluzzi JR, Cupples LA, Otvos JD, Wilson PW, Schaefer EJ, Ordovas JM. Association of the A/T54 polymorphism in the intestinal fatty acid binding protein with variations in plasma lipids in the Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2001;159:417-24.
- de Luis DA, Sagrado MG, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Conde R, et al. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein-2 on clinical results of biliopancreatic diversion. *Nutrition*. 2008;4:300-4.
- Duarte NL, Colagiuri S, Palu T, Wang XL, Wilcken DE. Obesity, Type II diabetes and the Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2 in the Tongan population. *Mol Genet Metab*. 2003;79:183-8.
- Hegele RA, Wolever TM, Story JA, Connelly PW, Jenkins DJ. Intestinal fatty acid-binding protein variation

- associated with variation in the response of plasma lipoproteins to dietary fibre. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:857-62.
30. Georgopoulos A, Aras O, Tsai MY. Codon-54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with elevation of fasting and postprandial triglyceride in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3155-60.
 31. Almeida JC, Gross JL, Canani LH, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ. The Ala54Thr polymorphism of the FABP2 gene influences the postprandial fatty acids in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3909-17.
 32. Zhao T, Nzekebaloudou M, Lv J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2010;210:461-7.
 33. Albala C, Santos JL, Cifuentes M, Villarroel AC, Lera L, Liberman C, et al. Intestinal FABP2 A54T polymorphism: association with insulin resistance and obesity in women. *Obes Res*. 2004;12:340-5.
 34. Carlsson M, Orho-Melander M, Hedenbro J, Almgren P, Groop LC. The T 54 allele of the intestinal fatty acid-binding protein 2 is associated with a parental history of stroke. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2801-4.
 35. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-45.
 36. Agren JJ, Vidgren HM, Valve RS, Laakso M, Uusitupa MI. Postprandial responses of individual fatty acids in subjects homozygous for the threonine- or alanine-encoding allele in codon 54 of the intestinal fatty acid binding protein 2 gene. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:31-5.
 37. De Luis DA, Sagrado MG, Aller R, Izaola O, Conde R. Influence of ALA54THR Polymorphism of Fatty Acid Binding Protein 2 on obesity and cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res*. 2007;11:830-4.
 38. Chamberlain AM, Schreiner PJ, Fornage M, Loria CM, Siscovick D, Boerwinkle E. Ala54Thr polymorphism of the fatty acid binding protein 2 gene and saturated fat intake in relation to lipid levels and insulin resistance: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Metabolism*. 2009;58:1222-8.
 39. Lefevre M, Lovejoy JC, Smith SR, Delany JP, Champagne C, Most MM, et al. Comparison of the acute response to meals enriched with cis- or trans-fatty acids on glucose and lipids in overweight individuals with differing FABP2 genotypes. *Metabolism*. 2005;54:1652-8.
 40. Marín C, Pérez-Jiménez F, Gómez P, Delgado J, Paniagua JA, Lozano A, et al. The ala54 polymorphism of the fatty acid-binding protein 2 gene is associated with a change in insulin sensitivity after a change in the type of dietary fat. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:196-200.
 41. Martínez-Lopez E, García-García MR, González-Avalos JM, Maldonado-González M, Ruiz-Madrigal B, Vizmanos B, et al. Effect of Ala54Thr polymorphism of FABP2 on anthropometric and biochemical variables in response to a moderate-fat diet. *Nutrition*. 2013;29:46-51.
 42. Han TK. Effects Ala54Thr polymorphism of FABP2 on obesity index and biochemical variable in response to a aerobic exercise training. *J Exerc Nutrition Biochem*. 2013;17:209-17.

Recebido: Fev 23, 2016
Aceito: Abr 13, 2016