

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E
SAÚDE

**MEDIADORES DA RELAÇÃO ENTRE O GENE FTO E A
DOENÇA RENAL DO DIABETES MELITO:
ANÁLISE DE CAMINHOS**

Júlia Marchetti

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Thais Steemburgo

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Helen Hermana M. Hermsdorff (Universidade Federal de Viçosa, MG)

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E
SAÚDE

**MEDIADORES DA RELAÇÃO ENTRE O GENE FTO E A
DOENÇA RENAL DO DIABETES MELITO:
ANÁLISE DE CAMINHOS**

Júlia Marchetti

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Thais Steemburgo

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Helen Hermana M. Hermsdorff (Universidade Federal de Viçosa, MG)

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Alimentação e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

2020

Agradecimentos

Finalizo este ciclo através do apoio de diversas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais essa etapa da minha formação. Desta forma, agradeço a todos que fizeram parte do meu convívio nessa fase: amigos, professores, colegas e funcionários da Universidade.

Agradeço, em especial, aos meus pais Everton e Sonia e ao meu irmão Felipe pelo apoio incondicional em todos os momentos, muitas vezes sendo privados da minha companhia e atenção. Obrigada por desejarem sempre o melhor pra mim, por todo o amor e incentivo e por me ajudarem sempre. Aos meus tios, Ieda, Vera e Joaquim por sempre estarem ao meu lado e torcendo pela minha felicidade e sucesso. A vocês, sou eternamente grata por tudo que sou e consegui conquistar.

Meu agradecimento a Prof.^a Thais Steemburgo, minha orientadora e, sobretudo, uma querida amiga que me acolheu na vida acadêmica e que tanto admiro pessoalmente e profissionalmente. Obrigada por sempre ter acreditado e depositado confiança em mim ao longo desses anos de trabalho que se iniciaram ainda na graduação. Agradeço as Professoras Helen Hermana M. Hermsforff e Leidjaira L. Juvanhol e a Nutricionista Karla P. Balbino, da Universidade Federal de Viçosa (UFV), que compartilharam importantes conhecimentos comigo durante esse processo do mestrado, fazendo com que esse trabalho fosse possível.

Formato da dissertação

Essa dissertação segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul:

1. Revisão da literatura sobre o tema
2. Artigo Original
3. Anexos necessários e normas da revista de publicação

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas.....	6
Lista de Tabelas e Figuras.....	7
Resumo.....	8
Introdução	10
Capitulo I.....	11
1. Revisão da literatura	12
Diabetes Melito e Doença Renal Crônica	12
Diabetes Melito e o gene <i>Fat Mass and Obesity Associated</i> (FTO)	13
O Gene FTO e Doença Renal Crônica (DRC)	15
Análise de Caminhos: Método Estatístico Diferencial	16
2. Justificativa do estudo	20
3. Objetivos	20
Referências bibliográficas	21
Capitulo II	28
Artigo original	29
Abstract	32
Introduction.....	33
Materials and Methods	34
Patients and Study Design.....	34
Anthropometrical, Clinical and Metabolic Assessment	34
Genotyping of the FTO Polymorphism	35
Statistical Analyses	36
Results	37
Discussion	39
Practical Application	41
References	42
STrengthening the REporting of Genetic Association studies (STREGA).....	54
Normas da revista de publicação	60

Lista de abreviaturas

DM	Diabetes Melito
DRC	Doença Renal Crônica
FTO	<i>Fat Mass and Obesity Associated</i>
GWAS	<i>Genome-Wide Association Studies</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular

Lista de Tabelas e Figuras

Capítulo I

Revisão de literatura

Figura 1. Classificação do prognóstico DRC de acordo com TFG e albuminúria

Tabela 1. Genes relacionados ao DM tipo 2

Capítulo II

Artigo Original

Table 1. General characteristics of patients with type 2 diabetes.

Table 2. Characteristics of patients with type 2 diabetes, by presence of chronic kidney disease.

Table 3. Direct, indirect, and total coefficients for the mediation relations.

Figure 1. Path analysis for the relationship between the FTO gene and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes.

Resumo

Objetivo: Investigar quais e de que maneira (direta ou indiretamente) variáveis clínicas e metabólicas mediam a associação entre o gene *Fat Mass and Obesity – Associated (FTO)* e a doença renal crônica (DRC) precoce em pacientes com diabetes tipo 2.

Métodos: Estudo transversal conduzido com 236 pacientes com diabetes tipo 2 (53.4% mulheres, com idade média de 60 ± 10 anos). Amostras de DNA foram genotipadas para o polimorfismo rs7204609 (C/T) do gene FTO. Dados clínicos, antropométricos e metabólicos foram coletados. Análise de caminhos foi utilizada para avaliar associações. Os programas SPSS 23.0 e MPlus 5.0 foram utilizados para análises estatísticas.

Resultados: A presença do alelo de risco (C) foi mais frequente entre os pacientes com DRC (21.8% vs. 10.8%; $P = 0.023$). Esse polimorfismo foi positivamente associado com a obesidade central ($P < 0.001$), que por sua vez foi associada com o mau controle glicêmico ($P = 0.004$) e hipertensão arterial ($P < 0.001$). Hipertensão arterial foi associada a alta excreção urinária de albumina ($P = 0.004$) e, conforme esperado, a alta excreção urinária de albumina foi associada a DRC ($P < 0.001$). A análise de caminhos demonstrou uma relação indireta entre o gene FTO e a DRC precoce, mediada pela obesidade central, hipertensão arterial e alta excreção urinária de albumina ($P = 0.045$). Todas as análises foram ajustadas para idade e sexo.

Conclusão: A presença do alelo de risco C contribui para a suscetibilidade genética á DRC em pacientes com diabetes tipo 2, especialmente na presença de obesidade central, hipertensão arterial e elevada albuminúria.

Palavras chave: diabetes tipo 2; *FTO*; análise de caminhos; albuminúria; doença renal crônica.

Abstract

Objective: To investigate which and how (directly or indirectly) clinical and metabolic variables mediate the association between fat mass and the obesity - associated (*FTO*) gene and early chronic kidney disease (CKD) in patients with type 2 diabetes.

Methods: A cross-sectional study was conducted in a sample of 236 patients with type 2 diabetes (53.4% women, mean age 60 ± 10 years). DNA samples were genotyped for the rs7204609 polymorphism (C/T) in the *FTO* gene. Clinical, anthropometric, and metabolic data were collected. Path analysis was used to evaluate associations. MPlus software, version 5.0, and SPSS 23.0 software were used to analyze data.

Results: Presence of the risk allele (*C*) was more frequent among patients with CKD (21.8% vs. 10.8%; $P = 0.023$). This polymorphism was positively associated with central obesity ($P < 0.001$), which in turn was associated with poor glycemic control ($P = 0.004$) and hypertension ($P < 0.001$). Hypertension was associated with high urinary albumin excretion (UAE) ($P = 0.004$), and, as expected, high UAE was associated with CKD ($P < 0.001$). Path analysis showed an indirect relationship between the *FTO* gene and early CKD, mediated by central obesity, hypertension, and high UAE ($P = 0.045$). All analyses were adjusted for age and sex.

Conclusion: The *C* allele contributes to genetic susceptibility to CKD in patients with type 2 diabetes, especially through the presence of central obesity, hypertension, and high UAE.

Keywords: type 2 diabetes; *FTO*; path analysis; albuminuria; chronic kidney disease.

Introdução

O Diabetes Melito (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela presença de hiperglicemia persistente e acomete uma parcela significativa da população mundial (1). A doença, considerada um importante problema de saúde pública, está associada à elevada mortalidade e a inúmeras complicações clínicas – dentre elas a doença renal crônica (DRC) (2).

O DM tipo 2 é a forma mais comum do DM (2). O entendimento da sua patogênese, bem como das complicações decorrentes da doença, no entanto, é difícil para os profissionais da área. Isso se deve ao fato de que tanto fatores ambientais quanto genéticos contribuem para o desenvolvimento dessa comorbidade, tornando-a uma doença de causa multifatorial (3-5). Dentre os fatores genéticos envolvidos, destaca-se o gene *Fat Mass and Obesity Associated (FTO)* (6-8).

O gene *FTO*, tradicionalmente associado à obesidade, foi relacionado ao DM tipo 2 em diferentes populações. (6, 8, 9). Esse gene também demonstrou associação com a DRC em estudos realizados com pacientes com DM tipo 2 (10-12). Ainda, o gene *FTO* foi associado a hipertensão arterial e ao mau controle glicêmico, principais causas para o desenvolvimento da DRC em pacientes com DM tipo 2 (10, 13).

Posto isto e considerando que: 1) a DRC acomete cerca de 20 a 40% dos pacientes com DM tipo 2 (4, 11); 2) o gene *FTO* está relacionado à obesidade, a hipertensão arterial e ao mau controle glicêmico (6, 7, 9, 13, 14) e, 3) essas condições são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC em pacientes com DM tipo 2 (15), é de extrema importância avaliar a influência do gene *FTO* no desenvolvimento da DRC em pacientes com DM tipo 2. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar em pacientes com DM tipo 2 a associação do gene *FTO*, mediada ou não por outras condições clínicas, com a presença da DRC.

CAPÍTULO I

REVISÃO DA LITERATURA

1. Revisão da Literatura

Diabetes Melito e Doença Renal Crônica

O Diabetes Melito (DM) é um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência na produção e/ou na ação de insulina. A hiperglicemia persistente está associada a inúmeras complicações crônicas, ao aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (1).

O DM acomete parte significativa da população mundial - aproximadamente 463 milhões de pessoas - e esse número vem aumentando significativamente. Em 2045, estima-se que 629 milhões de pessoas terão a doença. O DM também representa um problema de saúde de grande magnitude no Brasil, o qual ocupou a quinta posição entre os países com maiores taxas da doença em 2019. Dados da *International Diabetes Federation* (IDF) apontam que 16,8 milhões de brasileiros sofrem de DM (16).

O DM tipo 2 é a forma mais comum da doença e ocorre geralmente na fase adulta, estando associado à obesidade em cerca de 80% dos casos. A hiperglicemia sustentada é uma das principais responsáveis pelo desenvolvimento das complicações neuropáticas, macrovasculares e microvasculares, como a doença renal crônica (DRC) (2).

A DRC é uma doença complexa e progressiva definida pela presença persistente de excreção urinária elevada de albumina (albuminúria), baixa taxa de filtração glomerular (TFG) ou outras manifestações de lesão renal (17, 18) Indivíduos com DRC são, portanto, todos aqueles que possuem algum grau de lesão renal, independentemente da TFG. Os estágios iniciais da DRC (estágios 1 e 2), por exemplo, são definidos pela presença de albuminúria com TFG normal (≥ 60 mL/min/1.73 m²) (19) – essa classificação permite identificar pacientes ainda em fase inicial da doença (**Figura 1**).

Ainda, a DRC é atualmente um grave problema de saúde pública - 1,2 milhão de pessoas morreram dessa comorbidade ao redor do mundo em 2017 (20). A doença apresenta elevada prevalência – aproximadamente 9,0% entre os brasileiros, enorme custo para o sistema de saúde e redução na expectativa e qualidade de vida dos pacientes com a doença (21, 22). Sua origem primária varia, sendo a hipertensão arterial e o DM as causas mais comuns (15).

De acordo com a literatura, 20 a 40% dos pacientes com diagnóstico de DM tipo 2 apresentam algum estágio de DRC, sendo uma das complicações mais prevalentes relacionadas à doença (17, 23). Ademais, sabe-se que o mau controle glicêmico está fortemente associado a um aumento no ritmo de progressão da DRC. Elevados níveis pressóricos, idade, sexo e obesidade também se apresentam como fatores associados ao pior prognóstico da doença (18).

Posto isto, indivíduos com DRC possuem metas terapêuticas, tais como a manutenção da glicemia em valores próximos do normal, valores de hemoglobina glicada < 7% e valores pressóricos controlados (18), pois a microalbuminúria, uma das manifestações precoces de DRC em pacientes com DM, está fortemente associada aos níveis de pressão arterial (24, 25). Recomenda-se também que mantenham um peso corporal saudável, visto que a obesidade está associada ao aumento na incidência de DM e hipertensão arterial (18), além de ser um fator de risco independente para DRC (26, 27).

Diabetes Melito e o gene *Fat Mass and Obesity Associated* (FTO)

Ainda que o DM tipo 2 seja uma comorbidade com alta prevalência, a sua patogênese, bem como das suas complicações, é de difícil compreensão, visto que é uma doença multifatorial que está associada tanto a fatores ambientais quanto genéticos (3-5).

De fato, a importância dos fatores genéticos na patogênese do DM tipo 2 vem sendo amplamente estudada. Os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) são o tipo mais

comum de variações genéticas dispersas dentro ou fora de uma região gênica no genoma humano. Esses polimorfismos são identificados em pelo menos 1% da população, sendo mais da metade dessas variantes mutações não deletérias (28). No caso do DM tipo 2, essas variantes, em geral, não causam diretamente a doença, mas aumentam o risco para a sua patogênese (29). Na **Tabela 1** descrevemos os principais genes associados ao risco de desenvolvimento do DM tipo 2. Dentre eles está o gene *Fat Mass and Obesity Associated* (FTO) (6-8).

O gene FTO, descrito pela primeira vez em 2007, está localizado no cromossomo 16 na posição 12.2 e consiste em nove éxons, ocupando uma área > 400kb. (30, 31). Esse gene é tradicionalmente associado à obesidade em indivíduos sem e com DM (6, 7, 9). Associações positivas entre obesidade e o gene FTO foram observadas em diferentes grupos étnicos, como caucasianos (32), japoneses (33), indianos (34) e chineses (35). Na população brasileira o gene demonstrou estar fortemente associado à obesidade (36). Estudos prévios demonstraram que polimorfismos desse gene apresentam relação com maior índice de massa corporal (IMC) e peso corporal (37, 38) e maior cintura (39). Ademais, o gene FTO foi associado a pior controle glicêmico (14) e à hipertensão arterial (13).

O SNP mais frequente do FTO é o rs9939609 A/T, sendo a frequência desse polimorfismo de 42% em pacientes com DM tipo 2. Esses dados foram demonstrados em um estudo de coorte realizado em 38759 pacientes com DM e indivíduos controles, onde o gene do FTO foi fortemente associado com a obesidade. Neste estudo, 16% dos adultos que eram homocigotos para o alelo de risco A pesavam aproximadamente três quilogramas a mais e tiveram um maior risco para obesidade [Risco Relativo (RR) = 1,67] quando comparados com aqueles que não tinham a presença do alelo de risco (40). Ademais, indivíduos com o alelo de risco A também demonstraram ser mais vulneráveis

no controle da glicemia e mais resistentes a ação da insulina do que indivíduos que não apresentavam o alelo de risco (41-43).

Ainda, estudos sugerem que a presença do alelo de risco nos SNP do gene FTO está associada com o maior consumo calórico, com a diminuição de saciedade e com o aumento do apetite dos indivíduos (44). O gene FTO é predominantemente expresso no hipotálamo, área do cérebro que possui importante papel no controle da ingestão calórica (45). Tanto em adultos quanto em crianças sem DM o gene FTO teve associação com maior consumo de energia total e de determinados nutrientes (46, 47). Já em estudo realizado em pacientes com DM tipo 2 o gene foi associado ao maior consumo de gorduras e menor consumo de fibras totais (g/dia) (48).

O gene do FTO e Doença Renal Crônica (DRC)

Tal qual o gene FTO apresentou relação com a obesidade, este também demonstrou ter associação com os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DRC – o DM e a hipertensão arterial (10, 13). Ainda, é possível que esse gene também esteja associado a DRC, sendo mediado por esses três distúrbios ou ainda por outros mecanismos biológicos.

Embora a identificação de loci de suscetibilidade a algumas doenças já tenha sido realizada pela introdução de estudos de associação genômica ampla (*Genome-Wide Association Studies* - GWAS), a identificação do loci para a DRC ainda não está completamente elucidada e permanece como um desafio para os pesquisadores da área. O polimorfismo rs7204609 (C/T) está dentre as variantes genéticas do gene FTO associadas ao DM, entretanto, foi pouco investigado.

Estudo realizado em brasileiros com DM tipo 2 demonstrou associações desta variante do gene FTO com componentes da síndrome metabólica e com elevados valores de

excreção urinária de albumina (49), um importante biomarcador precoce para DRC (50). A influência desse SNP na função renal, entretanto, ainda é desconhecida.

Em estudo realizado em japoneses com DM tipo 2, o gene do FTO (SNP rs56094641) apresentou associação positiva com a suscetibilidade a DRC (11). Na população tcheca o polimorfismo rs17817449 do gene do FTO foi associado ao aumento do risco de complicações comuns do DM, em especial a DRC e neuropatia (12). Já em um trabalho realizado em uma população europeia, baseado em dois grandes conjuntos de casos e controles, sugeriu-se uma associação robusta entre o gene FTO (rs17817449) e o risco de DRC (10). Além disso, estudos epidemiológicos (51-56) demonstraram que a suscetibilidade genética contribuiu para o desenvolvimento de DRC tanto em pacientes com DM tipo 1 quanto em indivíduos com DM tipo 2, sugerindo que fatores genéticos estão envolvidos na patogênese da DRC.

Assim sendo, considerando que o gene FTO está associado ao DM, a obesidade e a hipertensão arterial, a maioria das DRC está intimamente ligada a essas três comorbidades e a DRC é um problema mundial de saúde pública que afeta milhões de pessoas, em especial indivíduos com DM, torna-se muito importante a realização de pesquisas para entender a possível associação entre o gene FTO e a DRC em pacientes com DM tipo 2.

Análise de Caminhos: Método Estatístico Diferencial

A análise de caminhos é um subconjunto da modelagem de equações estruturais que permite a avaliação simultânea das complexas relações entre diferentes variáveis (57, 58). Na análise de caminhos variáveis explicativas podem afetar uma variável desfecho de forma direta ou indireta (59, 60).

Os efeitos diretos representam uma relação direta entre duas variáveis, similar a um coeficiente de regressão. Já os efeitos indiretos expressam um caminho com pelo

menos uma variável intermediária ou mediadora. Através da soma dos efeitos diretos e indiretos temos um efeito total entre duas variáveis de interesse (59, 60).

Conforme demonstrado anteriormente, muitos são os fatores de risco para o desenvolvimento da DRC, em especial em indivíduos com DM tipo 2. Dentre esses fatores está o gene FTO (10-12). O gene FTO apresenta associação com a obesidade, com o mau controle glicêmico e com a hipertensão arterial – fatores de risco para DRC (10, 13). Utilizar esse tipo de modelo de análise estatística permite mensurar simultaneamente as associações entre todas essas variáveis, bem como o papel delas no desenvolvimento da DRC em indivíduos com DM tipo 2.

Prognóstico de DRC pela TFG e albuminúria				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e classificação		
				A1	A2	A3
				Normal a levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30mg/g < 3mg/mmol	30 – 300mg/g 3 - 30mg/mmol	> 300mg/g >30mg/mmol
Categorias de TFG (ml/minuto/1.73m ²) Descrição e classificação	G1	Normal ou alta	≥90			
	G2	Levemente diminuída	60 – 89			
	G3a	Levemente a moderadamente diminuída	45 – 59			
	G3b	Moderadamente a severamente diminuída	30 – 44			
	G4	Severamente diminuída	15 – 29			
	G5	Falência renal	< 15			

Verde: baixo risco (na ausência de outros marcadores de doença renal, sem DRC); Amarelo: aumento de risco moderado; Laranja: alto risco; Vermelho: muito alto risco.

Adaptado de KDIGO, 2013 (5).

Figura 1. Classificação do prognóstico de DRC de acordo com TFG e albuminúria.

DRC: doença renal crônica; TFG: taxa de filtração glomerular.

Tabela 1. Genes relacionados ao DM tipo 2

Genes					
NOTCH2	PSMD6	VGEFA	CHCHD9	DCD	CMIP
ADAM30	CACNA1D	CDKALI	GAS1	HMGA2	WWOX
SLC44A3	PPARG	C6orf57	CAMK1D	TMEM19	SGSM2
SNX7	SYN2	TP531NP1	CDC123	LGR5	SRR
PROX1	ZPLD1	GCK	VPS26A	TSPAN8	HNF1B
CR2	PLS1	CPVL	K1F11	IGF1	LPIN2
PCNXL2	SLC2A2	JAZF1	HHEK	HNF1A	PAPL
BCL11A	PEX5L	DGKB	ADRA2A	TRIAP1	PEPD
THADA	IGF2BP2	ACHE	TCF7L2	SPRY2	GIPR
GCKR	ST6GAL1	GCC1	TCERG1L	C14orf70	HNF4A
ITGB2	PPP2R2C	PAX4	CRY2	ATP10A	HUNK
RBM43	WFS1	KLF14	MADD	C2CD4A	PCBP3
RND3	MAEA	ZMAT4	KCNJ11	C2CD4B	SEZ6L
ITGB6	ZBED3	KCNU1	GALNTL4	VPS13C	DUSP9
RBMS1	AP3B1	CSMD1	LOC72903	LARP6	
GRB14	CETN3	SLC30AB	KCNQ1	HMG20A	
G6PC2	LOC72901	CDKN2A	ARAP1	ZFAND6	
TMEFF2	PCSK1	CDKN2B	MTNR1B	AP3S2	
IRS1	KCNK16	PTRD	BARX2	PRC1	
ADAMTS9	ZFAND3	GLIS3	TMEM45B	FTO	

Adaptado de Berná G. In: Nutrients, 6(11):5338-5369, 2014.

2. Justificativa do estudo

Considerando que: 1) estudos prévios indicam que fatores genéticos exercem papel fundamental na patogênese do DM tipo 2 e de suas complicações, 2) o gene FTO foi associado positivamente á obesidade, á hipertensão arterial e ao mau controle glicêmico e 3) essas três condições são os principais fatores de risco para DRC torna-se relevante um estudo que avalie a possível associação entre o gene FTO e a DRC em pacientes com DM tipo 2.

3. Objetivos

Geral:

Avaliar a associação da variante genética rs7204609 do gene FTO com a presença da DRC em pacientes com DM tipo 2.

Específico:

Avaliar a relação da variante genética rs7204609 do gene FTO, mediada por variáveis clínicas – obesidade central, controle glicêmico, controle pressórico e excreção urinária de albumina -, com a presença DRC-em pacientes com DM tipo 2.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization (WHO). Global Report on Diabetes. World Health Organization, Geneva 2016; 1-88.
2. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:32-36.
3. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes: Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43:14-31.
4. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci* 2014; 11:1185–1200.
5. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007; 445:881–885.
6. Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, et al. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 2012; 55:981–95.
7. Fawwad A, Siddiqui IA, Basit A, et al. Common variant within the FTO gene, rs9939609, obesity and type 2 diabetes in population of Karachi, Pakistan. *Diabetes Metab Syndr* 2015; 10:43–7.
8. Yang Y, Liu B, Xia W, et al. FTO genotype and type 2 diabetes mellitus: spatial analysis and meta-analysis of 62 case-control studies from different regions. *Genes (Basel)* 2017; 8(2):70.
9. Zhao X., Yang Y., Sun B.-F., Zhao Y.-L., Yang Y.-G. FTO and Obesity: Mechanisms of Association. *Curr Diabetes Rep* 2014; 14:486.

10. Hubacek JA, Viklicky O, Dlouha D et al. The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease: two large independent case–control studies in a general population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1030–1035.
11. Taira M, Imamura M, Takahashi A et al. A variant within the FTO confers susceptibility to diabetic nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *PLoS One* 2018; 13(12): e0208654.
12. Hubacek JA, Dlouha D, Klementova M, et al. The FTO variant is associated with chronic complications of diabetes mellitus in Czech population. *Gene* 2018; 642:220–224.
13. Pausova Z, Syme C, Abrahamowicz M et al. A common variant of the FTO gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 260–269.
14. Freathy RM, Timpson NJ, Lawlor DA, et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes* 2008; 57:1419-26.
15. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011; 80:1258–1270.
16. International Diabetes Federation (IDF). *IDF DIABETES ATLAS – 9th edition* 2019. Acesso em: abril de 2020. Disponível em: <http://www.diabetesatlas.org/>.
17. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37:2864–2883.
18. National Kidney Foundation. *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150.

19. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137–147.
20. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395:707-733.
21. Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70:380-389.
22. El Nahas M, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365: 331–340.
23. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988-2014. *JAMA* 2016; 316:602–610.
24. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63: 225–232.
25. Ritz E, Dikow R. Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* .2006; 2: 562–567.
26. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2: 550–562.
27. Wang Y, Chen X, Song Y, et al. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2008; 73: 19–33.
28. Mitchell AA, Chakravarti A, Cutler DJ. On the probability that a novel variant is a disease-causing mutation. *Genome Res.* 2005; 15:960–966.

29. Bailey-Wilson JE, Wilson AF. Linkage analysis in the next generation sequencing era. *Hum Hered.* 2011; 72:228–236.
30. Jia G, Fu Y, Zhao X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol.* 2011;7(12):885–887.
31. Gerken T, Girard CA, Tung Y-CL, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science.* 2007;318(5855):1469–1472.
32. Hunt SC, Stone S, Xin Y, et al. Association of the *FTO* gene with BMI. *Obesity* 2008; 16: 902-904.
33. Hota K, Nakata Y, Matsuo T, et al. Variations in the *FTO* gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet* 2008; 53: 546-553.
34. Yajnik CS, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. *FTO* gene variants are strongly associated with type 2 diabetes in South Asian Indians. *Diabetologia* 2009; 52: 247-252.
35. Chang YC, Liu PH, Lee WJ, et al. Common variations in the *FTO* gene confers risk of obesity and modulates body mass index in the Chinese population. *Diabetes* 2008; 57: 2245-2252.
36. Fonseca ACP, Marchesini B, Zembrzuski VM, et al. Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. *Genetics and Molecular Biology* 2020; 43(1), e20180264.
37. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *Plos Genetics* 2007; 3:1200-10.

38. Cornes BK, Lind PA, Medland SE, et al. Replication of the association of common rs9939609 variant of *FTO* with increased BMI in an Australian adult twin population but no evidence for gene by environment ($G \times E$) interaction. *Int J Obes* 2009; 33:75–9.
39. Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of *FTO*: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(1):51-61.
40. Frayling TM, Tipmson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889-893.
41. Saber-Ayad M, Manzoor S, El Serafi A, et al. The *FTO* rs9939609 "A" allele is associated with impaired fasting glucose and insulin resistance in Emirati population. *Gene* 2019; 681:93-8.
42. Shimaoka I, Kamide K, Ohishi M, et al. Association of gene polymorphism of the fat-mass and obesity-associated gene with insulin resistance in Japanese. *Hypertens Res* 2010;33(3):214–8.
43. Khan SM, El HajjChehadeh S, Abdulrahman M, Osman W, Al Safar H. Establishing a genetic link between *FTO* and *VDR* gene polymorphisms and obesity in the Emirati population. *BMC Med Genet* 2018;19(1).
44. Speakman JR. The “Fat Mass and Obesity Related” (*FTO*) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep* 2015; 4(1):73-91.
45. Gerken T, Girard CA, Tung YL, et al. The Obesity-Associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318:1469–1472.

46. Sonestedt E, Roos C, Gullberg B, et al. Fat and carbohydrate intake modify the association between genetic variation in the FTO genotype and obesity. *Am J Clin Nutr* 2009; 90:1418–1425.
47. Wardle J, Llewellyn C, Sanderson S, et al. The FTO gene and measured food intake in children. *Int J Obes* 2009; 33:42–45.
48. Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, et al. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with type 2 diabetes. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013; 6(2): 97-106.
49. Steemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, et al. The rs7204609 Polymorphism in the Fat Mass and Obesity-Associated gene is positively associated with central obesity and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes from Southern Brazil. *J Ren Nutr* 2012; 22(2):228-36.
50. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; (Suppl 1) S79-83
51. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, et al. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985; 78:785–794.
52. Quinn M, Angelico MC, Warram JH, et al. Familial factors determine the development of diabetic nephropathy in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39:940 –945.
53. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, et al. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:438 – 443.
54. Freedman BI, Tuttle AB, Spray BJ. Familial predisposition to nephropathy in African-Americans with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:710 –713.

55. The Diabetes Control and Complications Trial Research: Clustering of longterm complications in families with diabetes in the diabetes control and complications trial. Group. *Diabetes* 1997; 46: 1829 –1839.
56. Canani LH, Gerchman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48:909 –913.
57. Bentler PM, Stein JA. Structural equation models in medical research. *Stat Methods Med Res.* 1992; 1(2):159-81.
58. Gamborg M, Andersen PK, Baker JL, et al. Life course path analysis of birth weight, childhood growth, and adult systolic blood pressure. *Am J Epidemiol.* 2009; 169:1167-78.
59. Kline RB. Principles and practice of structural equation modeling. 2. ed. New York: Guilford Press; 2004.
60. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL. Análise multivariada de dados. 6. ed. Porto Alegre: Bookman; 2009.