

Presença de SNPs no gene IL6 e IL6R e sua relação com a obesidade

Presence of SNPs in IL6 and IL6R and its relation with obesity

Presencia de SNPs en el gen IL6 e IL6R y su relación con la obesidad

Recebido: 26/04/2024 | Revisado: 03/05/2024 | Aceitado: 03/05/2024 | Publicado: 05/05/2024

Thayna Monteiro Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4102-9251>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: thayna.t@edu.unipar.br

Eduarda Oliveira Perin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0823-1693>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: eduarda.perin@edu.unipar.br

Mariane Rodrigues Teza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3419-0725>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: mariane.teza@edu.unipar.br

Giovanna Charron de Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6584-3507>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: giovanna.mac@edu.unipar.br

Ana Flavia Mendes Gonçalves

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0346-0582>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: ana.m.goncalves@edu.unipar.br

Laura Gabrielle Guilherme da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1292-4497>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: laura.g.silva@edu.unipar.br

Luciano Seraphim Gasques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5447>
Universidade Paranaense, Brasil
E-mail: lsgasques@prof.unipar.br

Resumo

A obesidade é uma doença crônica que resulta de mecanismos ambientais e genéticos que podem ter relação com SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) em genes específicos ligados a esta condição. Isto se dá devido a instalação de um quadro de inflamação crônica de acordo com cada fenótipo. Uma das principais citocinas envolvidas com este processo é o Interleucina 6 (IL-6), localizado no cromossomo 7p21. Outro gene envolvido, o IL6R, codifica o receptor da IL-6, está localizado no cromossomo 1q21. Esta citocina inibe expressão de adiponectina, assim como, receptores e sinalizadores de insulina, o que faz com que tenha uma influência sobre o peso corporal, homeostase energética e resistência à insulina (RI). No presente artigo, objetiva-se descrever a ação do gene na obesogênese e elencar os principais SNPs, assim como sua frequência por meio de uma revisão bibliográfica integrativa. Os principais SNPs do gene IL6 relacionados foram o rs2069845, rs2069849, rs1800795 e rs1800797 como fatores de risco para a obesidade central, síndrome metabólica e diabetes. Entre os SNPs de IL6R foram rs7514452, rs10752641, rs2228145 e rs8192284. Tendo em vista que o gene IL-6 tem seu mecanismo conectado à expressão do gene da adiponectina e dos sinalizadores de insulina, é possível reconhecer sua participação na construção do quadro da obesidade na qual há diminuição da adiponectina e aumento da RI, o que compõe um fator essencial para o depósito de gordura e formação de adipócitos, desta forma, acarreta a obesidade quando este gene está desregulado pela presença de SNPs.

Palavras-chave: Obesidade; Interleucina-6; Receptor de interleucina-6; Polimorfismo de nucleotídeo único.

Abstract

Obesity is a chronic disease that results from environmental and genetic mechanisms that may be related to SNPs (*Single Nucleotide Polymorphism*) in specific genes linked to this condition. This occurs due to the establishment of a chronic inflammation framework according to each phenotype. One of the main cytokines involved in this process is Interleukin 6 (IL-6), located on chromosome 7p21. Another gene involved, IL6R, which encodes the IL-6 receptor is located on chromosome 1q21. This cytokine inhibits adiponectin expression, as well as, insulin receptors and signaling, which makes it have an activity on body weight, energy homeostasis and insulin resistance. This article aims to describe the gene's action in obesogenesis and list the main SNPs, as well as their frequency through an integrative literature review. The main SNPs listed were rs2069845, rs2069849, rs1800795 and rs1800797 as risk

factors for central obesity, metabolic syndrome and diabetes. And the SNPs of the receptor gene were rs7514452, rs10752641, rs2228145 and rs8192284. Considering that the IL-6 gene has its mechanism connected to the adiponectin and insulin signaling mechanisms, its participation in the construction of the obesity picture is verified, in which there is a decrease in adiponectin and an increase in IR, which is an essential factor for fat deposition and adipocyte formation, thus leading to obesity when this gene is deregulated by the presence of SNPs.

Keywords: Obesity; Interleukin-6; IL6 receptor; Single nucleotide polymorphism.

Resumen

La obesidad es una enfermedad crónica que resulta de mecanismos ambientales y genéticos que pueden estar relacionados con los SNP (polimorfismo de nucleótido simple) en genes específicos vinculados a esta condición. Esto ocurre debido a la intalación de un cuadro de inflamación crónica según cada fenotipo. Una de las principales citoquinas implicadas en este proceso es la interleucina 6 (IL-6), situado en el cromosoma 7p21. Otro gen implicado, el IL6R, que codifica el receptor de la IL-6 está localizado en el cromosoma 1q21. Esta citoquina inhibe la expresión de la adiponectina, así como, los receptores y la señalización de la insulina, lo que hace que tenga una actividad sobre el peso corporal, la homeostasis energética y la resistencia a la insulina. En este artículo, el objetivo es describir la acción del gen en la obesidad y enumerar los principales SNP, así como su frecuencia mediante una revisión bibliográfica integrativa. Los principales SNP relacionados fueron el rs2069845, rs2069849, rs1800795 y rs1800797 como factores de riesgo de obesidad central, síndrome metabólico y diabetes. Y los SNPs del gen del receptor fueron rs7514452, rs10752641, rs2228145 y rs8192284. Considerando que el gen de la IL-6 tiene su mecanismo conectado con el de la adiponectina y la señalización de la insulina, se comprueba su participación en la construcción del cuadro de obesidad, en el que se produce una disminución de la adiponectina y un aumento de la RI, que es un factor esencial para la deposición de grasa y la formación de adipocitos, lo que conduce a la obesidad cuando este gen está desregulado por la presencia de SNPs.

Palabras clave: Obesidad; Interleucina-6; Receptores de interleucina-6; Polimorfismo de nucleótido simple.

1. Introdução

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo anormal de tecido adiposo no organismo e é ocasionada por apresentar um desbalanço entre as calorias ingeridas e as calorias gastas. O acúmulo de ácidos graxos (AG), que ocorre por meio da dieta ou da lipogênese (síntese de novo), ocorre como triglicerídeos que será armazenado no tecido adiposo branco (Ochioni, 2016). Um dos critérios para caracterização da obesidade é o Índice de Massa Corpórea (IMC), que é o resultado da divisão do peso (em quilogramas) sobre a altura (em metros) ao quadrado ($IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$). O resultado do IMC igual ou superior a $25\text{Kg}/\text{m}^2$ é considerado sobrepeso, enquanto são considerados obesos, quando o IMC for igual ou superior a $30\text{Kg}/\text{m}^2$. De acordo com os dados da WHO (2024), desde 1990 a 2024 duplicou a prevalência mundial de portadores de obesidade e em adolescentes este índice quadruplicou, sendo que em 2022 foi observado que em média 43% (2,5 bilhões) dos indivíduos maiores de 18 anos estavam acima do peso e 16% (890 milhões) são obesos. Desta forma, vê-se a crescente importância da compreensão dos mecanismos pelo qual a obesidade pode aparecer e promover no corpo, por ser uma patologia crescente mundialmente.

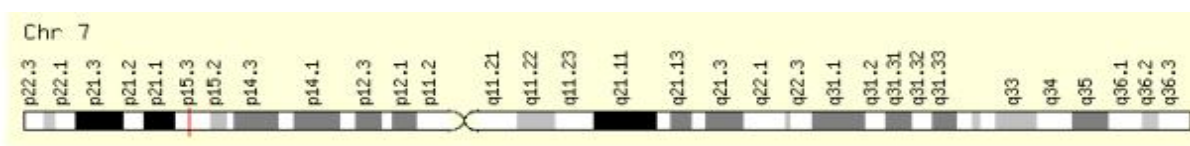
É importante ressaltar o caráter complexo da obesidade como uma doença multifatorial com alto impacto das condições ambientais dos indivíduos, tendo os hábitos alimentares como um dos componentes mais importantes. Outro fator é o sedentarismo que se mostra mais presente na sociedade com o passar do tempo e causa impacto sobre este quadro. Nos últimos anos, foram desvendados alguns mecanismos que estabelece quadro de inflamação crônica na obesidade, assim como em outras comorbidades, tais quais o câncer, a diabetes mellitus tipo 2 e o superávit calórico. Nestas, o consumo calórico e o gasto energético são muito discrepantes causando acúmulo de tecido adiposo e a genética do organismo pode ser um componente importante para este processo (Pereira Filho & Colaboradores, 2021).

Na composição da obesidade, é observado o papel de algumas moléculas, que são reguladas pela carga genética presente e expressa nos indivíduos. O tecido adiposo tem um caráter endócrino na produção e interação com diversas moléculas, sendo os hormônios, citocinas e sinalizadores. Estas moléculas têm regulação de acordo com o crescimento do tecido, por meio dos seus mecanismos, diminuem as substâncias anti-inflamatórias e de contenção (adiponectinas) e aumentam as pró-inflamatórias. As adiponectinas diminuem a adesão de monócitos ao endotélio vascular e tem atividade sobre resistência

insulínica que resulta em sua diminuição. Já os de atividade pró-inflamatória são o fator de necrose tumoral (TNF- α), MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) e IL-6 (interleucina 6), que estão presentes nos processos mencionados anteriormente com atividade pró-inflamatória. O primeiro aciona cascata de resposta inflamatória intracelular, o segundo é quimioatrativo aos macrófagos e o terceiro inibe expressão de adiponectina e aumenta resistência à insulina (Tavares & Colaboradores, 2022).

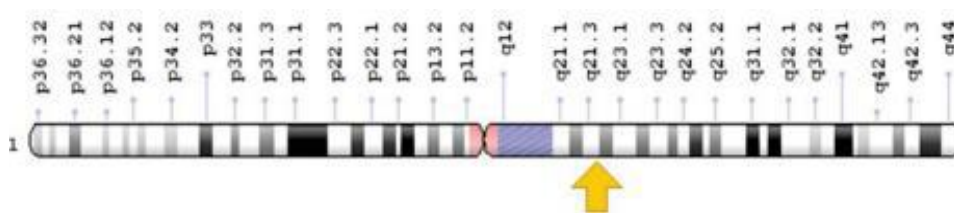
Em relação ao IL-6, seu gene é localizado no cromossomo 7p21-p14 e contém 5 éxons e com tamanho de 5 kb como ilustrado na Figura 1, sendo os principais promotores da expressão do gene os glucocorticosteróides e cAMP, além disso verificam-se mecanismo de ligação da expressão desse gene com IL-1 e TNF em células não linfóides (Popko, Gorska, Demkow, 2010). Já o gene do receptor desta molécula, o IL6R, é localizado no cromossomo 1q21 (Arantes & Colaboradores 2021) com um total de 1.119 pares de bases (Bastian, 2013) como demonstrado na Figura 2.

Figura 1 - Localização do gene IL6.



Fonte: Ribeiro, Cavalcante (2021).

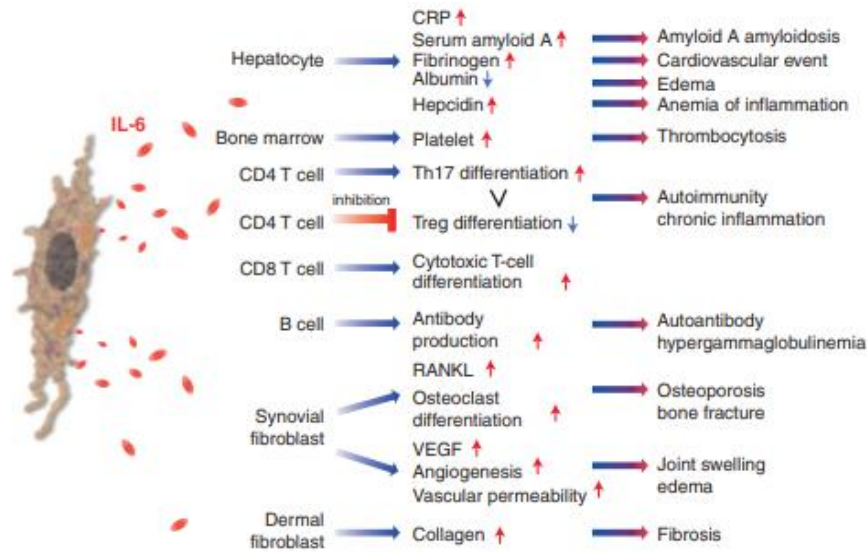
Figura 2 - Localização gene IL6R.



Fonte: Campos (2020, p. 47).

A proteína codificada IL-6 contém 212 aminoácidos e ao ser produzida, em casos de lesão a citocina ela segue pela circulação até o fígado e provoca uma rápida indução de proteínas de fase aguda de resposta (proteína C reativa, amiloide sérico A, fibrinogênio, haptoglobina e alfa-1-antichymotrypsin) e diminui a formação de fibronectina, albumina e transferrina. (Tanaka, 2014). Assim, esta “molécula ativa o receptor de interleucina 6 (IL6R) ligado à membrana em hepatócitos e leucócitos, inicializando a cascata do processo inflamatório, que eleva a produção hepática de proteína C reativa, fibrinogênio e outros reagentes de fase aguda” (Bastian, 2013, p. 24). Além disso tem papel de regulação dos transportadores que controlam o nível sérico de ferro e zinco, também sobre a medula óssea onde atua na maturação de megacariócitos. Outra função corresponde a promoção de diferenciação de células TCD4+ (Tanaka, 2014). A Figura 3 resume as principais funções exercidas pela IL-6 em seus diversos sítios de atuação.

Figura 3 - Diversos mecanismos de IL-6.



Fonte: Tanaka (2014, p. 2).

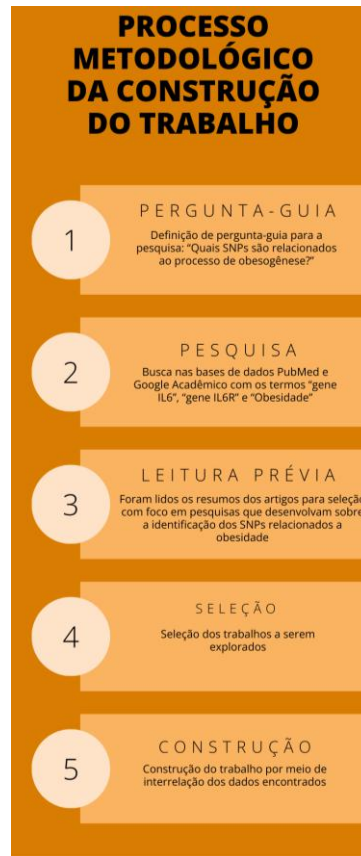
Como foi visto, esta molécula tem um amplo espectro de atuação, assim conforme foi desvendado as moléculas que atuam sobre cada função no metabolismo vários nomes foram dados a esta molécula conforme suas ações foram sendo descobertas, até a identificação da molécula que verificou a estrutura de uma só molécula para todas as funções e moléculas diversas descobertas. Sendo estes nomes o Fator estimulatório de células-B (B-cell stimulatory factor 2 - BSF-2), que formam células produtoras de anticorpos pela diferenciação de células B, o fator estimulatório de hepatócitos (HSF), que atua na fase aguda da síntese de proteínas nos hepatócitos, o fator de crescimento hybridoma (HGF), que participa da fusão de células de plasma e mielóides, e o interferon (IFN)-beta2 que atuam na atividade antiviral de interferon. Todavia, em 1986, foi verificado que estas moléculas correspondiam a mesma estrutura, o que se chamou IL-6 (Tanaka, 2014).

A desregulação da expressão do gene associado à presença de doenças se verificou primeiramente em casos de mixoma cardíaco no qual a citocina tem papel na inflamação crônica e imunidade, também em células sinoviais em artrite reumatóide, aumento de linfonodos na doença de Castleman, mieloma múltiplo, lesão tecidual em situações de autoimunidade e inflamações crônicas, além de células malignas em cânceres (Tanaka & Colaboradores, 2014) e nas literaturas se mostra o papel desta citocina sobre a adipogênese e a resistência a insulina, que podem resultar em obesidade e diabetes. Assim, objetiva-se descrever a ação do gene na obesogênese e elencar os principais SNPs (Polimorfismos de base única), assim como sua frequência.

2. Metodologia

Foi realizado uma busca na literatura e pesquisas dos principais SNPs que alteram a formação do gene IL6 e IL6R e contribuem para a obesogênese nas plataformas “Google acadêmico” e “PubMed” com a busca das palavras “gene IL6”, “gene IL6R” e “obesidade” no qual foram lidos e reunidos no presente trabalho os SNPs que se relacionam com a alteração metabólica que pode resultar na obesidade como ilustrado na Figura 4.

Figura 4 – Processo de construção do trabalho.



Fonte: Autoria Própria.

O método de escolha para a construção do artigo foi uma revisão de literatura integrativa que como exposto por Souza et al. (2010) busca por meio de um compilado de conhecimentos sobre determinado tema buscar aplicabilidade as informações encontradas. Como descrito por Matos et al. (2008) este tipo de estudo permite com que as informações encontradas tenham uma aplicabilidade maior e facilita a incorporação de evidências na prática.

3. Resultados

3.1 SNPs do gene relacionados a obesidade

Os SNPs estão presentes em toda a extensão do genoma e ocorre a uma mutação pontual de um nucleotídeo, sendo estes a adenina, timina, citosina e guanina, que difere da sequência geral da população, sendo que é verificado a presença destas mutações em várias doenças multifatoriais complexas (Pena, 2010). Desta forma, verifica-se a presença de SNPs no gene IL6 e IL6R que podem resultar em propensão à obesidade.

Em Saini e Colaboradores (2018) é citado alguns dos principais SNPs encontrados do gene IL6 relacionados à obesidade sendo estes o rs2069845 (OR = 1.3) ($\beta = 0.12$) e por Tabassum e Colaboradores (2012) foi listado o rs2069849 ($P = 1.6 \times 10^{-3}$) como um polimorfismo importante. Além desses foram listados também rs1800795 e rs1800797 (troca de guanina por adenina) como fatores de risco para a obesidade central, síndrome metabólica e diabetes (Bastian, 2013). Verificou-se que a maior parte destes SNPs se encontram em regiões promotoras do gene, que promovem modificações nos níveis de expressão. Desta forma, verificou-se que a mutação mais frequente e mais encontrada como ponto de gatilho de alteração é rs1800795 denominado G-174C que realiza uma troca de guanina por citosina. (Ochioni, 2016). Além disso, Barati et al. (2019) aponta o rs1800796 com troca de G por C que possui relação com a obesidade e tamanho corporal e com a síndrome metabólica.

Já os SNPs relacionados ao receptor corresponde em aos rs7514452 e rs10752641 (Tabassum & Colaboradores, 2012), além disso são mencionados outros polimorfismos desse gene sendo os rs2228145 (Batian, 2013; Ferreira & Colaboradores, 2013) e rs8192284 (Perez-Bravo & Colaboradores, 2012). Ainda tem-se “uma variante não-sinônima no exon 9, o polimorfismo rs2228145, tem sido relacionado com diabetes mellitus tipo 2 e com obesidade” (Batian, 2013, p. 30) responsável pelo aumento de sIL6R (IL6R solúvel) em 34,6% a cada troca pelo alelo C. A relação dos SNPs de IL6 e IL6R encontrados nas referências disponíveis foram compilados na Tabela 1 a fim de facilitar a visualização dos dados encontrados.

Tabela 1 - SNPs de IL6 e IL6R relacionados com a obesidade.

Gene	SNPs relacionados com a obesidade	Fonte
IL6	rs2069827 rs2069845 rs2069849 rs1800797 (A-596/G) rs1800795 (G-174/C) rs18000796 (G-572/C)	Pereira, 2019 Tabassum et al, 2012; Gupta et al., 2011 Tabassum et al, 2012 Bastian, 2013; Orchioni, 2016; Norde, 2020 Tabassum et al, 2012; Bastian, 2013; Orchioni, 2016; Gupta et al, 2011; Norde, 2020 Barati e Colaboradores, 2019
IL6R	rs7514452 rs10752641 rs2228145 rs8192284	Tabassum et al, 2012 Tabassum et al, 2012 Batian, 2013; Ferreira e Colaboradores, 2013; Campos Perez-Bravo, 2012; Campos

Fonte: Autoria própria.

3.2 Descrição dos principais SNPs (frequência)

O estudo de Gupta e Colaboradores (2011) mostrou que houveram relação entre o polimorfismo 174/C do gene IL6 em mulheres obesas e não obesas, especialmente com relação a alteração de IMC e nível de resistina, tendo em vista que os níveis de IL6 são maiores em obesos, visto uma porcentagem de mutação, em homozigose ou heterozigose de 76.56% em mulheres obesas e 60.11% em não obesas no norte da Índia. Isto pode ser explicado pois o tecido adiposo é responsável por 1/3 da produção sérica desta citocina. Sendo que “mudança de guanina (G) para citosina (C) na posição -174 altera os níveis plasmáticos da IL-6, pois afeta a transcrição genômica, ampliando a resposta inflamatória aguda. Esta ideia reforça a teoria de que o sobrepeso excessivo deve ser classificado como um quadro de inflamação” (Ribeiro & Cavalcante, 2021, p. 15-16).

Já em relação ao polimorfismo importante do gene IL6R tem se o SNP rs2228145/rs8192284 (Asp358Ala) que tem-se uma troca de aspartato por alanina provocado da troca de citocina por adenina, mais relacionado à síndrome metabólica, que aumentam a concentração de sIL6R e, desta forma provoca que “ mais moléculas de IL-6 se unem à ele, inicializando um complexo que potencializa os efeitos desta citocina, possibilita a ativação de células que não expressam o IL-6R e prolonga a duração da interleucina-6 a nível plasmático” (Ribeiro & Cavalcante, 2021, p. 17-18), sendo que quanto maior o nível solúvel de IL6 tem relação com maior resistência à insulina e menor produção de GLUT-4 o que resulta em síndrome metabólica e a inflamação observada na obesidade. Ainda sobre o polimorfismo rs2228145 do gene IL6R afirma-se que “portadores do alelo A possuem um pior perfil lipídico quando comparados com os homozigotos CC. Esta variação genética do gene IL6R pode estar influenciando o desenvolvimento de traços de síndrome metabólica relacionados ao perfil lipídico” (Bastian, 2013, p. 47), assim como no “genótipo CC mostrou interação com o consumo de fibras.

Esses resultados sugerem um possível efeito negativo dessa variação genética quanto ao consumo desse alimento, por talvez alterar o metabolismo dos carboidratos e a velocidade com que são absorvidos. Quanto mais rápido um carboidrato é absorvido maior é o índice glicêmico, e mais rapidamente a glicemia se eleva. Quando a glicemia se eleva muito rápido a

insulina não consegue captar toda a glicose disponível, armazenando o que sobrou em forma de gordura, nas células adiposas, elevando assim o IMC e a CC do indivíduo" (Bastian, 2013, p. 48).

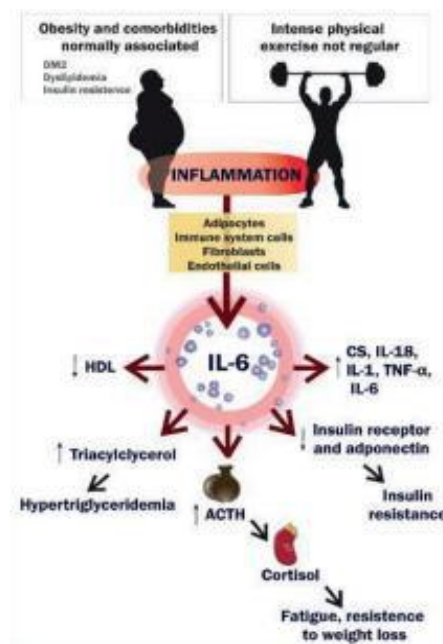
4. Discussão

4.1 Mecanismo de obesogênese

Essa citocina tem ação anti e pró-inflamatória a depender do seu local de atuação e da quantidade presente naquele tecido (Arantes & Colaboradores 2022). Sendo que a atividade anti-inflamatória corresponde a inibição de TNF- α e IL-1 β . Em sua atividade pró-inflamatória inibe expressão de adiponectina, assim como receptores e sinalizadores de insulina o que faz com que esta tenha uma atividade sobre o peso corporal, homeostase energética e a resistência à insulina. (Leite, Rocha & Brandão-Neto, 2010), sendo que a expressão desta citocinina é maior em pré-adipócitos do que adipócitos maduros, o que revela seu papel na adipogênese como regulador, além disso a produção elevada de proteínas de fase aguda faz com que a resistência à insulina seja presente agravada pela regulação desta citocinina negativamente sobre IRS-1 (receptor de insulina-substrato-1) e GLUT-4 (transportador de glicose tipo 4) e positivamente de SOCS-3 (Supressor de sinalização de citocinas), que é o responsável pela diminuição de adiponectina (Penna, Hermsdorff & Saron, 2020). Esta diminuição de adiponectina também é uma ação obesogênica por ser esta adipocina capaz de “reduz a expressão de TNF-a; diminui a quimiotaxia de macrófagos; inibe a adesão de monócitos; inibe a transformação de macrófagos em células espumosas; aumenta a produção de óxido nítrico; estimula a angiogênese; e suprime a atividade da resistina. De acordo com sua multiplicidade de funções benéficas, a adiponectina é a única adipocina com efeitos antiinflamatório, antidiabético e antiaterogênico” (Leite et al., 2009, p. 91). Sendo assim estas influências negativas promovem a resistência à insulina e o aumento do nível sérico deste hormônio.

Sua ação sobre a formação de proteínas de fase aguda como a proteína C reativa também é um importante mecanismo para doenças cardiovasculares por “ativar outras proteínas, principalmente do sistema complemento e outras células do sistema imune” (Ochioni, 2016). Além disso, “é secretada no hipotálamo e que desempenha uma atividade no gasto energético e na regulação do apetite” (Ribeiro & Cavalcante, 2021, p. 15-16), por meio da ativação desta via que promove maior liberação de cortisol que estimula presença do neuropeptídeo Y (Arantes & Colaboradores, 2022), um dos responsáveis pela fome. Sendo a IL6 uma citocinina de diversos locais de atuação, também pode inibir lipoproteína lipase, responsável por hidrolisar triglicerídeos séricos, o que promove aumento de recaptção de polissacarídeo e aumento da lipólise (Ribeiro & Cavalcante, 2021). Desta forma, seu alto nível não somente promove o quadro de obesidade, mas também a resistência à insulina, que causa a diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (SM) (Ribeiro & Cavalcante, 2021). A Figura 5 esquematiza os diversos mecanismos pelos quais a IL6 pode influenciar no processo de obesogênese de acordo com seus tipos de ação sobre os tecidos.

Figura 5 - Mecanismos de obesogênico do IL6.



Fonte: Arantes e Colaboradores (2021, p. 3).

5. Conclusão

Verificou-se que os níveis séricos de IL6 podem variar de acordo com os tecidos e a desregulação da expressão desse gene pelos polimorfismos pode causar aumentos indesejados dos níveis desta citocina que tem interação com mecanismos variados que podem causar ao quadro inflamatório presente na obesidade, assim como fatores de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, e assim como de diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.

Com o crescimento da medicina da precisão, é importante que no futuro se desenvolvam mais pesquisas a fim de buscar os SNPs de maior relevância para pesquisa nos pacientes em tratamento, e assim, seja possível a indicação de ações terapêuticas eficientes de acordo com a necessidade destes pacientes.

Referências

- Arantes, B. O. et al (2022). Revisão do papel da interleucina-6 na obesidade e no exercício físico. *Brasília Med.* 59 (1), 1-8.
- Barati, E., Ghazizadeh, H., Sadabadi, F., Kazemi, E., Ferns, G. A., Avan, A., & Ghayour-Mobarhan, M. (2019). Association of the IL6 Gene Polymorphism with Component Features of Metabolic Syndrome in Obese Subjects. *Biochemical Genetics*, 57(5), 695-708. [10.1007/s10528-019-09913-5](https://doi.org/10.1007/s10528-019-09913-5)
- Bastian, R. M. A. (2013). *Relação entre dieta e polimorfismos dos genes IL6R e IL6 sobre marcadores biológicos do metabolismo*. Dissertação de Mestrado do Curso de Biotecnologia, Universidade do Vale do Taquari - Univates. Biblioteca Digital da UNIVATES.
- Campos, L. P. (2019). *Associação de polimorfismos nos genes IL-18, IL-6 E IL-6R e em adultos com Diabetes Mellitus Tipo 1*. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Paraná. Repositório Digital Institucional da UFPR.
- Ferreira R.C., Freitag D. F., Cutler A. J., Howson, J. M. M., & Rainbow, D.B. (2013) Functional *IL6R* 358Ala Allele Impairs Classical IL-6 Receptor Signaling and Influences Risk of Diverse Inflammatory Diseases. *PLOS Genetics* 9(4): e1003444. [10.1371/journal.pgen.1003444](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003444)
- Gupta A., Gupta V., Singh A. K., Tiwari S., Agrawal S., Natu S. M., Agrawal, C. G., Negi, M. P. & Pant, A. B. (2011) Interleukin-6 G-174C gene polymorphism and serum resistin levels in North Indian women: potential risk of metabolic syndrome. *Hum. Exp. Toxicol.* 30, 1445–1453. [10.1177/0960327110393763](https://doi.org/10.1177/0960327110393763)
- Leite, L. D., Rocha, É. D. M., & Brandão-Neto, J. (2010). Obesity: an inflammatory disease. *Ciência & Saúde*, 2(2), 85-95. [10.15448/1983-652x.2009.2.6238](https://doi.org/10.15448/1983-652x.2009.2.6238)
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Ochioni, A. C. (2016). *Análises de Polimorfismos dos genes de mediadores inflamatórios*. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e Molecular. Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz. <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/16232https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21147639/>

- Pena, S. D. J. (2010). Medicina genômica personalizada aqui e agora. *Rev Med Minas Gerais*, 20(3), 329–334.
- Penna, P. M., Hermsdorff, H. H. M. & Saron, M. L. G. (2020) O papel de adipocinas na relação entre obesidade e resistência à insulina: uma revisão integrativa. *Cadernos UniFOA*, 42(1), 131-141.
- Pereira, V., Rodrigues, C. & Cortez, F. (2019). Fatores genéticos, epigenômicos, metagenômicos e cronobiológicos da obesidade. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 17, 22-26
- Pereira Filho, B., Massambani, E. M., Diegues, M. E. M., Abrão, R. M., Corrêa, N. A. B., & Gasques, L. S. (2021) A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPS) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, 25(1), 61-77.
- Pérez-Bravo, F., Oyarzún, A. M., Soto, F., López, P., Eyzaguirre, F., & Codner, E. (2012). Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene (Asp358Ala) and body mass index in Chilean women with type 1 diabetes. *Endocrine research*, 37(4), 197–202. 10.3109/07435800.2012.668253
- Popko K., Gorska, E., & Demkow U. (2010) Influence of interleukin-6 and G174C polymorphism in IL-6 gene on obesity and energy balance. *Eur J Med Res*. 15 (2):123-127. 10.1186/2047-783x-15-s2-123
- Ribeiro, G. S. C. & Cavalcante, I. F. (2021). *A associação entre a obesidade e os polimorfismos da interleucina-6 e do receptor de leptina*. Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa. Brasília: Centro Universitário De Brasília - CEUB. <https://www.rel.uniceub.br/pic/article/viewFile/8229/5039>
- Saini, S., Walia, G. K., Sachdeva, M. P., & Gupta, V. (2018) Genetics of obesity and its measures in India. *Journal of genetics*, 97(4), 1047-71.
- Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Tabassum R., Mahendran Y., Dwivedi O. P., Chauhan G., Ghosh S., Marwaha R. K., Tandon, N. & Bharadwaj, D. (2012) Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. *Diabetes* 61, 626–63 10.2337/db11-1501
- Tanaka T, Narazaki M, & Kishimoto T. (2014) IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 6(10) 10.1101/cshperspect.a016295
- Tavares, T. M., Perin, E. O., Sedovski, M. C., Macedo, G. C., & Rigobello, C. (2022). Adipocinas e o quadro inflamatório crônico em obesos. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, 3(2). 232. 10.51161/ii-conbrai/6770
- WHO. (2024). Obesity and overweight. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>