

Rebeca Ferreira Pfaffenseller



Associação entre os polimorfismos rs7903146 no gene TCF7L2 e rs2287019 no gene GIPR e diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos com síndrome metabólica

Salvador
2019

REBECA FERREIRA PFAFFENSELLER

**Associação entre os polimorfismos rs7903146 no gene TCF7L2 e
rs2287019 no gene GIPR e diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos
com síndrome metabólica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia, para obtenção do título de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Carneiro Lemaire

Coorientadora: Profa. Dra. Edilene Maria Queiroz Araújo

Salvador

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pela autora.

Pfaffenseller, Rebeca Ferreira

Associação entre os polimorfismos rs7903146 no gene
TCF7L2 e rs2287019 no gene GIPR e diabetes *mellitus* tipo
2 em indivíduos com síndrome metabólica / Rebeca
Ferreira Pfaffenseller. -- Salvador, 2019.

71f.:il.

Orientadora: Profa. Dra. Denise Carneiro Lemaire.

Coorientadora: Profa. Dra. Edilene Maria Queiroz
Araújo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal da Bahia,
Instituto de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação
em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, 2019.

1. Síndrome metabólica. 2. Diabetes mellitus tipo 2.
3. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. 4. Variação
genética. I. Lemaire, Denise Carneiro. II. Araújo, Edilene
Maria Queiroz. III. Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação
em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. IV.
Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



TERMO DE APROVAÇÃO

DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO

REBECA FERREIRA PFAFFENSELLER

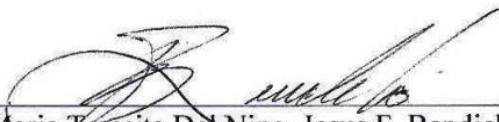
Associação entre os Polimorfismos rs7903146 no Gene TCF7L2 e rs2287019 no Gene GIPR e *Diabetes Mellitus* Tipo 2 em Indivíduos com Síndrome Metabólica

Salvador, Bahia, 22 de fevereiro de 2019

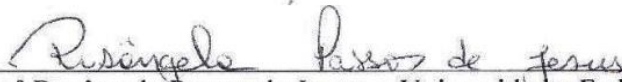
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof.ª Dr.ª Denise Carneiro Lemaire – Universidade Federal da Bahia



Prof.ª Dr.ª Maria Teresita Del Nino Jesus F. Bendicho – Universidade do Estado da Bahia



Prof.ª Dr.ª Rosângela Passos de Jesus – Universidade Federal da Bahia

*Dedico essa dissertação:
Aos meus pais e ao meu irmão.
À minha avó paterna Nelly Lony
Pfaffenseller, in memoriam.
A minha avó materna Rosa.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por conduzir os meus passos, por me surpreender a cada dia, pelas portas que foram abertas, por ser meu socorro bem presente nas horas de angústia.

Aos meus pais, pelo esforço para que eu tivesse educação de qualidade e pelos sonhos abdicados em prol dos filhos; em especial à minha mãe, pelos valores, por todo apoio e incentivo. Ao meu irmão, Elvis, pela paciência, pela cumplicidade e por ser meu avaliador durante os treinamentos realizados para apresentações do projeto de pesquisa, seminários e Dissertação.

Aos meus familiares, em especial às minhas tias Rosângela e Juçara, pelas orações e aconselhamentos ao longo da minha caminhada.

Às minhas tias de coração, Nelmira e Graça, pela torcida constante e pelas orações. Sou eternamente grata à Deus por tê-las conhecido.

Aos meus amigos, principalmente os de longa data Mari Barbosa, Mari Mello, Dani Sena e Lau Junior, obrigada pelos momentos compartilhados, pelas conversas, por compreender as minhas ausências, que foram muitas e pelo apoio nos momentos em que eu mais precisei.

À Profa. MSc. Vera Ferreira Andrade de Almeida, por sua amizade e incentivo para que alcanse voos mais altos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Denise Carneiro Lemaire, por aceitar me orientar e por todos os conhecimentos compartilhados ao longo desses quase dois anos, que possibilitaram o meu crescimento científico.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Edilene Maria Queiroz Araújo, pelo convite para participar do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT/CEAD/UNEB), pelo incentivo a participar do processo seletivo para ingresso no Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPGPIOS/ICS/UFBA) e por disponibilizar os dados e material biológico do grupo de pesquisa. Obrigada por acreditar em mim. Como se não bastassem os meus trabalhos da graduação e da especialização, que foram quase dissertações de mestrado de tão longos, agora se deparou com minha dissertação de fato, né? (rsrsrs).

À Universidade do Estado da Bahia, na pessoa do Magnífico Reitor José Bites de Carvalho e aos ex-diretores do Departamento de Ciências da Vida Prof. Dr. Atson Carlos de Souza Fernandes e Prof. MSc. Marco Antônio Araújo Silvany, pela disponibilização de recursos para aquisição dos materiais permanentes e de consumo utilizados nesse projeto.

Aos pacientes que fizeram parte deste estudo. Muitíssimo obrigada! Sem eles não haveria pesquisa.

À equipe do GENUT/UNEB (nutricionistas, psicólogas, monitoras e estagiários), pelo acolhimento aos pacientes. Expresso aqui meu agradecimento em especial aos colegas do GENUT que fazem parte do corpo discente do PPGPIOS/ICS/UFBA: Radamés Coutinho (Rada), pelos momentos de descontração em meio as tensões inerentes ao andamento da pesquisa, pelas caronas (rsrsrs), pelas palavras de incentivo e pela colaboração durante as quantificações das amostras de DNA; Luama Araújo dos Santos (Lua), pelas instruções referentes as rotinas do Laboratório de Genética Molecular Humana da Universidade do Estado da Bahia (LGMH/UNEB) e aos procedimentos para extração, diluição e quantificação de DNA; Daniela Oliveira de Almeida (Dani), pela companhia durante os procedimentos de genotipagem dos polimorfismos; Jamile das Virgens Silva, pela colaboração durante as quantificações das amostras de DNA.

Ao doutor Gildásio Carvalho da Conceição, gerente do Laboratório de Análises Clínicas da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de Salvador (LABAC/APAE/SSA), pelo apoio na coleta do material biológico e nas dosagens bioquímicas dos pacientes.

À Profa. Dra. Camila Alexandrina Viana de Figueirêdo, coordenadora do Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMUNOBIO/ICS/UFBA), por disponibilizar a infraestrutura do laboratório para a realização da genotipagem dos polimorfismos. Estendo meus agradecimentos a Helena Mariana Pitangueira Teixeira, doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Imunologia da Universidade Federal da Bahia (PPGIm/ICS/UFBA), pelas orientações prestadas em relação aos procedimentos para genotipagem.

Ao Prof. Dr. Domingos Lázaro Rios, coordenador do LGMH/UNEB, pelas discussões enriquecedoras sobre genética durante as reuniões científicas do grupo de pesquisa.

À coordenação do PPGPIOS/ICS/UFBA, por acreditar na relevância e potencial do estudo.

Aos secretários do Colegiado do PPGPIOS/ICS/UFBA, Célia e Carlos, sempre prestativos, pela disponibilidade, pelo apoio e pelas conversas.

Aos mestrandos e doutorandos do PPGPIOS/ICS/UFBA, especialmente Cíntia de Lima Oliveira e Thaís Peleteiro, pela troca de conhecimentos, por fazerem a caminhada mais agradável.

Agradeço às professoras que participaram das Bancas de Defesa do Projeto de Pesquisa, do Exame de Qualificação e de Defesa desta Dissertação de Mestrado, Profa. Dra. Mírian Rocha Vázquez, Profa. Dra. Maria Teresita Bendicho e Profa. Dra. Rosângela Passos de Jesus, por aceitarem o convite e pelas sugestões e correções necessárias, o que contribuiu para o engrandecimento deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de estudos concedida durante o período do mestrado.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse trabalho,
MUITO OBRIGADA!

EPÍGRAFE

"Existem coisas melhores adiante do que qualquer outra que deixamos para trás."
(C. S. Lewis)

PFAFFENSELLER, Rebeca Ferreira. **Associação entre os polimorfismos rs7903146 no gene TCF7L2 e rs2287019 no gene GIPR e diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos com síndrome metabólica.** 2019. 71f. Dissertação (Mestrado em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas) - Universidade Federal da Bahia, Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, 2019.

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) consiste em um fenótipo progressivo que evolui para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) em indivíduos geneticamente suscetíveis. Estudos genéticos têm mostrado que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes envolvidos em vias do metabolismo glicídico e lipídico estão associados a maior predisposição à SM e ao DM2, porém há poucos estudos na população brasileira, principalmente em locais do país com maior miscigenação. O objetivo principal do presente estudo foi investigar a possível associação entre os SNPs rs7903146 no gene TCF7L2 e rs2287019 no gene GIPR e DM2 em indivíduos com síndrome metabólica. Trata-se de um estudo transversal, do tipo caso-controle, com amostra composta por 236 pacientes com 40 anos ou mais, diagnosticados com SM de acordo com os critérios da *International Diabetes Federation*. O grupo “caso” foi constituído de 178 indivíduos com DM2 e o grupo “controle” de 58 indivíduos sem diabetes ou glicemia de jejum alterada. Os genótipos foram determinados com uso da técnica de PCR em tempo real. Os testes qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher, *t* de Student, *U* de Mann-Whitney e de Kruskal-Wallis e a Análise de Variância (ANOVA) foram utilizados para comparação das variáveis entre os grupos e os genótipos dos SNPs. As frequências genotípicas e alélicas do rs7903146 não diferiram entre os grupos ($p = 0,250$ e $p = 0,120$, respectivamente). O genótipo heterozigoto do SNP rs2287019 no GIPR conferiu risco cerca de 12 vezes maior para o desenvolvimento de DM2 em indivíduos com SM (OR = 11,92; IC95% = 1,47-96,39; $p = 0,020$). Foram encontradas diferenças significativas entre os genótipos do rs7903146 para as variáveis glicemia em jejum, insulina em jejum, HOMA- β e triglicérides no grupo de indivíduos com DM2. Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os genótipos do rs2287019 quanto as variáveis demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas, exceto colesterol total ($p = 0,042$). Em conclusão, os portadores do genótipo CT do rs2287019 no GIPR apresentaram risco aumentado para DM2, sugerindo que alterações na ação das incretinas desempenham importante papel na fisiopatologia do DM2 em indivíduos com SM. Não foi observada, neste grupo populacional, associação entre o polimorfismo rs7903146 no TCF7L2 e risco de DM2, ao contrário de achados prévios em populações de origens étnicas diversas ou mesmo de outras regiões do país. Entretanto, estudos com maior tamanho de amostra são necessários para confirmar esses resultados.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Diabetes Mellitus tipo 2. Variação genética. Polimorfismo de Nucleotídeo Único. TCF7L2. GIPR.

PFAFFENSELLER, Rebeca Ferreira. **Association between polymorphisms rs7903146 in the TCF7L2 gene and rs2287019 in the GIPR gene and type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome.** 2019. 71f. Dissertation (Masters in Interactive Processes of Organs and Systems) - Federal University of Bahia, Institute of Health Sciences, Salvador, 2019.

ABSTRACT

Metabolic syndrome (MetS) is a progressive disturb that eventually may lead to type 2 diabetes mellitus (T2DM) in genetically susceptible individuals. Genetic studies show that single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in glucose and lipid metabolic pathways are related to high predisposition to develop MetS and T2DM. However, there are few studies associating SNPs, MetS and T2DM in Brazil, especially in regions whose population is highly miscegenated. Thus, the aim of the present study was to investigate the association between SNPs *rs7903146* in the *TCF7L2* gene and *rs2287019* in the *GIPR* gene and T2DM in MetS individuals. It is a cross-sectional case-control study, and the study sample was composed of 236 subjects, aged 40 years or more. Every subject had the MetS diagnosis, according to the criteria of the International Diabetes Federation. The case group consisted of 178 T2DM individuals, and the control group had 58 subjects without diabetes or altered fasting glycemia. The genotypes were determined by real-time polymerase chain reaction technique. Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, Student's t test, Mann-Whitney U test, and Kruskal-Wallis test and Variance Analysis (ANOVA) were used to compare variables between groups and the genotype frequencies of the studied SNPs. The genotype and allele frequencies of *rs7903146* did not differ between the study groups ($p = 0.250$ and $p = 0.120$, respectively). Regarding *rs2287019*, subjects with the heterozygous genotype had increased odds to develop T2DM (OR = 11.92, 95% CI 1.47-96.39, $p = 0.020$). Significant differences were found between the *rs7903146* genotypes for fasting glycemia, fasting insulin, HOMA- β and triglycerides in MetS patients with T2DM. No significant difference was detected among *rs2287019* genotypes and the demographic, clinical, anthropometric and biochemical variables in the whole study sample, except for total cholesterol ($p = 0.042$). In conclusion, carriers of the *GIPR rs2287019* CT genotype have increased risk to develop T2DM, which suggests that alterations in the action of incretins may play an important role in the pathophysiology of T2DM in MetS individuals. There was no association between the *TCF7L2 rs7903146* polymorphism and risk of T2DM in this population group, suggesting that this SNP is not associated with T2DM in Northeast Brazilian miscegenated population. However, further studies with a large study sample are required to confirm these results.

Keywords: Metabolic Syndrome. Type 2 Diabetes Mellitus. Genetic Variation. Single Nucleotide Polymorphisms. *TCF7L2*. *GIPR*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	19
Figura 1	Representação esquemática do desenvolvimento e progressão da síndrome metabólica.....	24
Figura 2	Representação esquemática dos mecanismos envolvidos na disfunção e perda de massa das células β pancreáticas.....	25
Figura 3	Representação da localização do gene TCF7L2 no cromossomo 10.....	27
Figura 4	Representação esquemática da via de sinalização canônica Wnt.....	28
Figura 5	Representação da localização do gene GIPR no cromossomo 19.....	30
Figura 6	Ações celulares do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIP) que conduzem à secreção de insulina.....	31
Figura 7	Fluxograma do desenho experimental.....	34
Quadro 2	Caracterização dos SNPs rs7903146 (<i>TCF7L2</i>) e rs2287019 (<i>GIPR</i>).....	40
Figura 8	Fluxograma do processo de amostragem do estudo.....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Pontos de corte para diagnóstico de obesidade central a partir da circunferência da cintura, propostos pela Federação Internacional do Diabetes, segundo a etnia.....	21
Tabela 2	Critérios diagnósticos da síndrome metabólica utilizados pelo GENUT/UNEB.....	36
Tabela 3	Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas da população em estudo.....	43
Tabela 4	Frequências genótípicas e alélicas dos SNPs rs7903146 do <i>TCF7L2</i> e rs2287019 do <i>GIPR</i>	45
Tabela 5	Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas de pacientes com síndrome metabólica e diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, discriminadas por genótipos do rs7903146 no <i>TCF7L2</i>	46
Tabela 6	Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas de pacientes com síndrome metabólica e diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, discriminadas por genótipos do rs2287019 no <i>GIPR</i>	47

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

AACE	<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGL	Ácidos graxos livres
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANOVA	Análise de Variância
APAE	Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais
AUC	Área sob a curva, do inglês <i>area under the curve</i>
C	Citosina
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CC	Circunferência da cintura
CCDVs	Canais de cálcio dependentes de voltagem
CEAD	Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol total
DCV	Doenças Cardiovasculares
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiaminotetraacético
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
EUA	Estados Unidos da América
FZD	<i>Frizzled</i>
GIP	<i>Glucose-dependent insulintropic polypeptide</i>
GIPR	<i>Glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor</i> ou <i>Gastric inhibitory polypeptide receptor</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
GSK3 β	<i>Glycogen synthase kinase 3 β</i>
GWAS	<i>Genome-wide Association Study</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein Cholesterol</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HWE	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICS	Instituto de Ciências da Saúde
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
IMUNOBIO	Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular
LABAC	Laboratório de Análises Clínicas
LDL-C	Lipoproteína de baixa densidade

LGMH	Laboratório de Genética Molecular Humana
LRP5/6	<i>LDL receptor related protein 5/6</i>
MODY	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PKA	Proteína quinase A
RCQ	Razão cintura-quadril
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome Metabólica
SNP	Polimorfismo de nucleotídeo único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Timina
TCF7L2	<i>Transcription factor 7-like 2</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UNEB	Universidade do Estado da Bahia
Wnt	Combinação das siglas Wg (<i>wingless</i>) e INT (gene de integração)
χ^2	Teste do Qui-quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS, DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA	19
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA	22
2.3 A SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2	23
2.4 BASES GENÉTICAS DO DIABETES <i>MELLITUS</i> TIPO 2	25
2.4.1 Gene <i>TCF7L2</i>	27
2.4.2 Gene <i>GIPR</i>	30
3 JUSTIFICATIVA	32
4 OBJETIVOS	33
4.1 OBJETIVO GERAL	33
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
5 MATERIAL E MÉTODOS	34
5.1 DESENHO EXPERIMENTAL	34
5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	35
5.3 ASPECTOS ÉTICOS	35
5.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	35
5.5 AMOSTRA	36
5.5.1 Cálculo do tamanho da amostra	36
5.5.2 Critérios de inclusão	36
5.5.3 Critérios de não inclusão	37
5.5.4 Critérios de exclusão	37
5.6 PROCEDIMENTOS	37
5.6.1 Atendimento nutricional ambulatorial	37
5.6.1.1 Avaliação Antropométrica e de Composição Corporal e Aferição da Pressão Arterial	38
5.6.2 Coleta de material biológico e dosagens bioquímicas	39
5.6.3 Extração e quantificação de DNA genômico	39
5.6.4 Escolha de polimorfismos	40
5.6.5 Genotipagem de polimorfismos	40

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
6 RESULTADOS.....	42
6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	42
6.2 DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DOS SNPS RS7903146 NO <i>TCF7L2</i> E RS2287019 NO <i>GIPR</i>	44
6.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DISCRIMINADAS POR GENÓTIPOS DO RS7903146 NO <i>TCF7L2</i> .	45
6.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DISCRIMINADAS POR GENÓTIPOS DO RS2287019 NO <i>GIPR</i>	47
7 DISCUSSÃO	49
8 CONCLUSÃO.....	53
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	54
6 REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) consiste em um conjunto de disfunções metabólicas, resultante de uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais¹. Entre as anormalidades que constituem a síndrome estão a resistência à insulina (RI), adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estado de hipercoagulação¹.

Embora a SM seja conhecida há mais de seis décadas, apenas recentemente passou a ser considerada como um desafio clínico e um problema de saúde pública^{1,2}, com prevalência crescente em todo o mundo. Estima-se que 20 a 25% da população adulta mundial tem SM³. Além disso, essa condição confere um aumento de duas vezes no risco de doenças cardiovasculares (DCV) e de cinco vezes no risco de desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2)^{1,3,4}.

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes⁵, aproximadamente 90% dos casos de DM2 estão associados à obesidade central. A obesidade visceral conduz o organismo a inflamação de baixo grau, caracterizado pelo aumento na produção e nos níveis circulantes de mediadores inflamatórios, e este, por sua vez, contribui para o desenvolvimento da resistência à insulina⁵⁻⁷. Para compensar a resposta reduzida dos tecidos periféricos à insulina, ocorre o processo de hiperinsulinemia compensatória⁷. Com o decorrer do tempo, a resposta adaptativa das células β pancreáticas a RI torna-se insuficiente ou falha e instala-se a hiperglicemia pós-prandial^{7,8}. A RI, hiperinsulinemia e hiperglicemia resultam nas manifestações clínicas da SM (HAS, glicemia de jejum alterada, hipertrigliceridemia, redução dos níveis séricos de HDL-C), que posteriormente evolui para DM2 em indivíduos geneticamente suscetíveis^{1,5-9}.

A identificação de variantes genéticas associadas a disfunções metabólicas, entre elas os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), é um dos principais focos de investigação científica na atualidade com intuito de melhorar a compreensão dos mecanismos subjacentes à sua patogênese^{10,11}. Estudos de ligação, investigação de genes candidatos com base na função biológica e, mais recentemente, os estudos de associação genômica ampla (GWAS, do inglês *Genome-Wide Association Studies*) permitiram a identificação de vários SNPs em genes associados com o risco para o desenvolvimento de SM e DM2, entre eles, o rs7903146 no *TCF7L2* e o rs2287019 no *GIPR*. Entretanto, estes foram identificados principalmente em populações caucasianas, o que impossibilita a extrapolação dos resultados para a população brasileira, caracterizada pela sua heterogeneidade étnica.

O *TCF7L2* codifica o fator de transcrição 7 semelhante ao 2, envolvido na cascata de sinalização Wnt canônica, desempenhando um importante papel no controle da proliferação e diferenciação celular e na regulação da expressão de genes envolvidos em vias do metabolismo glicídico^{12,13}. O *GIPR*, por sua vez, codifica o receptor do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIPR), que atua na secreção de insulina em resposta à ingestão de glicose e em vias do metabolismo lipídico^{14,15}. A presença de polimorfismos nos genes *TCF7L2* e *GIPR* aumentam o risco para o DM2, possivelmente pelo comprometimento da expressão de genes envolvidos na secreção de insulina pelas células β pancreáticas, pela alteração no efeito das incretinas ou por contribuição na deposição do excesso de gordura proveniente da dieta¹⁴⁻¹⁷.

Diante da pouca disponibilidade de estudos no Brasil até o momento e uma vez que a SM é fator de risco para DM2, é importante a investigação dos polimorfismos genéticos associados ao DM2 em indivíduos portadores de SM, principalmente na região Nordeste, onde a ancestralidade africana é mais prevalente. Nesse sentido, o presente estudo tem como principal objetivo investigar a possível associação entre os SNPs rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos com síndrome metabólica oriundos de população miscigenada do município de Salvador, Bahia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ASPECTOS HISTÓRICOS, DEFINIÇÃO E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM é uma designação que não se refere a uma doença específica¹⁸, mas a um conjunto de fatores de risco fisiológicos, bioquímicos, metabólicos e clínicos, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à RI^{1,19}. Existem diversos critérios para o diagnóstico da SM, entretanto, as definições mais utilizadas atualmente em pesquisa são as preconizadas pela *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e pela *International Diabetes Federation* (IDF) e o consenso estabelecido pela IDF e *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica

	NCEP-ATP III	IDF	IDF e AHA/NHLBI
Condições necessárias para o diagnóstico	3 de 5 critérios	Presença obrigatória de obesidade abdominal mais 2 outros critérios	3 de 5 critérios
Obesidade abdominal	Circunferência abdominal: Homens ≥ 102 cm Mulheres ≥ 88 cm	Circunferência da cintura: Valores específicos de acordo com a etnia	Circunferência da cintura: Valores específicos de acordo com a etnia
Glicemia de jejum alterada	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2	≥ 100 mg/dL ou tratamento para hiperglicemia
Hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dL ou tratamento para hipertrigliceridemia
Nível sérico de HDL-C baixo	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL	Homens < 40 mg/dL Mulheres < 50 mg/dL
Hipertensão arterial sistêmica	$\geq 130/85$ mmHg ou tratamento com anti-hipertensivos	$\geq 130/85$ mmHg ou tratamento com anti-hipertensivos	$\geq 130/85$ mmHg ou tratamento com anti-hipertensivos

Fonte: Adaptado de IDF³, Alberti *et al.*⁴, NCEP-ATP III²⁰.

Legenda: AHA = *American Heart Association*; DM2 = *Diabetes mellitus* tipo 2; HDL-C = Lipoproteína de alta densidade; IDF = *International Diabetes Federation*; IMC = Índice de Massa Corpórea; NCEP-ATP III = *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III*; NHLBI = *National Heart, Lung, and Blood Institute*.

A SM foi identificada pela primeira vez em 1923, pelo médico sueco Eskil Kylin, que descreveu uma síndrome caracterizada pelo agrupamento de alguns distúrbios metabólicos, como hipertensão, hiperglicemia e hiperurecemia²¹. No final da década de 40, o médico francês Jean Vague apontou a existência de associação entre a obesidade central e o desenvolvimento de diabetes, gota e aterosclerose^{22,23}. Em 1967, Avogaro e Crepaldi denominaram a presença simultânea de obesidade, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, HAS e doença arterial coronariana, de ‘síndrome plurimetabólica’²³. Em 1988, na conferência *Banting Lecture*, o médico Gerald Reaven propôs o termo ‘Síndrome X’, introduzindo o conceito de resistência à insulina (RI) como fator central na fisiopatologia da síndrome^{22,24}. Além disso, Reaven enfatizou o efeito de fatores genéticos e ambientais no agravamento da RI²³. Na década de 90, os pesquisadores DeFronzo e Ferrannini, bem como Haffner, utilizaram o termo ‘síndrome da resistência à insulina’ para descrever esta alteração metabólica²³.

A primeira definição oficial da síndrome metabólica foi proposta pela OMS, em 1998, sendo a RI considerada o principal fator de risco^{4,25}. Segundo essa definição, o diagnóstico da síndrome pode ser feito quando o paciente apresenta um dos vários marcadores de RI (glicemia de jejum alterada, tolerância diminuída à glicose, diabetes *mellitus*) associado a dois fatores de risco adicionais (obesidade, HAS, hipertrigliceridemia, HDL-C baixo ou microalbuminúria)^{4,25,26}. Os pacientes com DM2 foram incluídos no diagnóstico da SM, por apresentarem maior risco de desenvolver DCV^{4,26}. No ano seguinte, o *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR) propôs uma nova definição, estabelecendo a presença de hiperinsulinemia como fator de risco necessário para o diagnóstico da SM^{26,27}.

Em 2001, o NCEP-ATP III introduziu critérios clínicos alternativos na definição da SM^{14,28,29}. Segundo o NCEP-ATP III, o diagnóstico da SM baseia-se na presença de três de cinco fatores de risco, que são: obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, HDL-C baixo, HAS e hiperglicemia de jejum (Quadro 1), não exigindo a presença da RI^{4,20,29}. Dois anos depois, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a *American College of Endocrinology* (ACE) revisaram os critérios do NCEP-ATP III, colocando novamente a RI como causa primária entre os fatores de risco para o diagnóstico da SM³⁰. Além disso, a AACE e a ACE propõem outros fatores associados à SM: história pessoal de síndrome dos ovários policísticos (SOP), DCV ou *acanthosis nigricans*, história familiar de DCV, hipertensão ou DM2, sobrepeso/obesidade (IMC > 25kg/m²), idade maior que 40 anos, etnia não caucasiana (por exemplo, latino/hispânico-americano, afro-americano, asiático-americano)³⁰.

Em 2005, uma nova definição de SM foi proposta pela IDF³, estabelecendo a obesidade abdominal como fator fundamental para o seu diagnóstico. Além disso, salientou as diferenças étnicas na correlação entre a obesidade abdominal e outros fatores de risco da SM, incluindo pontos de corte para a circunferência da cintura específicos para cada grupo étnico (Tabela 1)^{3,28}. Outra alteração realizada pela IDF foi a redução do valor limítrofe para a glicemia de jejum de ≥ 110 mg/dL para ≥ 100 mg/dL, de acordo com o novo ponto de corte recomendado pela *American Diabetes Association (ADA)*³¹. A IDF sugere também que outros parâmetros que parecem estar relacionados à SM deveriam ser incluídos em pesquisa, a fim de verificar o poder preditivo para as DCV e/ou DM2, dentre eles: apolipoproteína B (apoB), insulina em jejum, HOMA-IR, microalbuminúria, proteína C reativa, citocinas inflamatórias³. Nesse mesmo ano, a AHA/NHLBI também propôs uma definição para a SM, com pequenas modificações nos critérios do NCEP-ATP III, não exigindo a obesidade abdominal como um fator de risco^{28,29}.

Tabela 1 - Pontos de corte para diagnóstico de obesidade central a partir da circunferência da cintura, propostos pela Federação Internacional do Diabetes, segundo a etnia

Grupos étnicos	Homens	Mulheres
Europeus	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Africanos subsaarianos	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Mediterrâneo e Oriente Médio	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Chineses	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japoneses	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Sul-asiáticos	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Sul-americanos e da América Central	≥ 90 cm	≥ 80 cm

Fonte: Adaptado de IDF³.

Em 2009, um grupo formado pela IDF, AHA/NHLBI e outras organizações se reuniu na tentativa de elaborar um consenso para resolver as diferenças nas definições da SM, retirando a obrigatoriedade da obesidade abdominal como requisito para o diagnóstico. Assim, a presença de quaisquer três dos cinco critérios constitui o diagnóstico da SM^{4,29}.

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM representa um dos maiores desafios de saúde pública da atualidade, apresentando aumento de suas prevalências tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo tal aumento causado em grande parte por conta da epidemia da obesidade^{18,32,33}. A prevalência mundial da SM varia de aproximadamente 10% a 84%, dependendo da região (ambiente urbano ou rural), composição da população estudada (sexo, idade e etnia) e critérios utilizados para o diagnóstico^{1,34}.

Estudo realizado em populações latino-americanas da Venezuela, Colômbia, Argentina, Peru, México, Equador e Chile revelou alta prevalência de SM (variação de 14% a 27%)²⁹. A SM foi mais prevalente em mulheres do que em homens e em indivíduos com mais de 50 anos de idade^{35,36}. No Brasil, a prevalência varia de 14,9% a 65,3%, com média de 29,8% em áreas urbanas, 20,1% em áreas rurais e 41,5% em populações indígenas⁶. Além disso, a prevalência da SM aumenta significativamente com a idade⁶. Segundo Bortoletto *et al.*³⁷, a prevalência varia de 7,1% em adultos jovens para 56,9% em pessoas de 60 anos ou mais. Considerando a diversidade étnica, característica da população brasileira, é desconhecido o impacto que esta, juntamente com a diversidade ambiental, pode ter na prevalência da síndrome metabólica ou sobre os fatores a que predispõe, como o DM2 e as DCV³⁸.

No município de Salvador/BA, um estudo transversal realizado com 200 pacientes com idade entre 18 e 88 anos, mostrou que a prevalência da SM pelos critérios da IDF foi significativamente maior do que a do NCEP-ATP III (51,3% *versus* 38,2%; $p = 0,008$), fato justificado pela redução dos pontos de corte da circunferência abdominal e da glicemia de jejum³⁹. Quanto à diferença étnica, estudo realizado por Barbosa *et al.*⁴⁰ avaliou a influência da cor de pele auto-referida sobre a prevalência da SM em soteropolitanos, esta, ajustada por variáveis confundidoras, como idade, atividade física, tabagismo e escolaridade, não diferiu entre brancos, pardos e negros.

No que se refere a distribuição dos componentes da SM, em revisão sistemática de estudos transversais que analisaram a prevalência da SM em adultos brasileiros de acordo com a definição da IDF e do NCEP-ATP III, o critério mais prevalente foi o baixo HDL-C seguido de alteração nos níveis pressóricos³⁷. Em estudo recente também realizado em Salvador⁴¹, com 198 indivíduos afro-brasileiros portadores de síndrome metabólica, de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 20 anos, entre os critérios diagnósticos preconizados pela IDF, a hiperglicemia de jejum ou diabetes *mellitus* foi um dos mais prevalentes (79,4%), perdendo apenas para a HAS (94,5%).

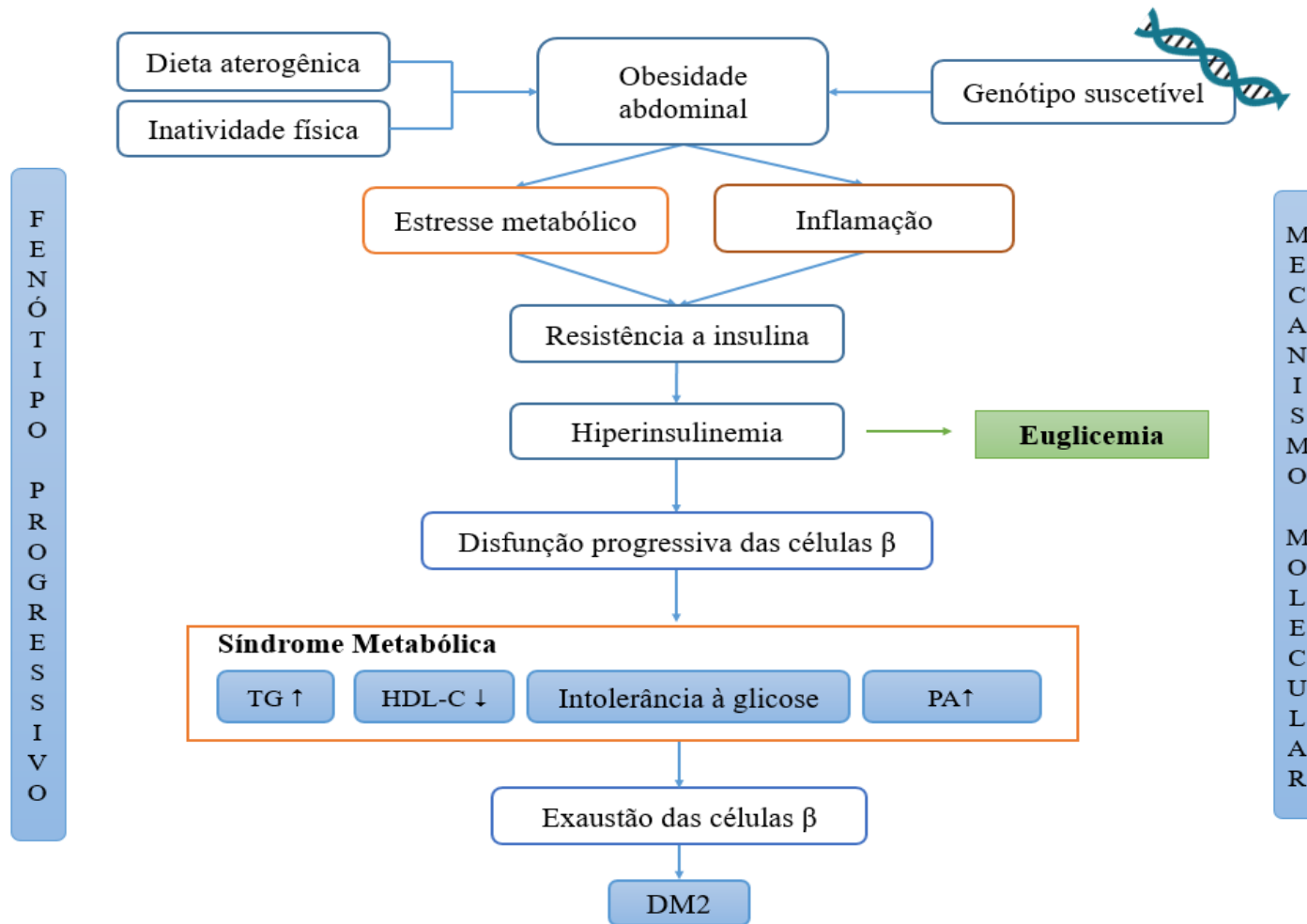
2.3 A SÍNDROME METABÓLICA COMO FATOR DE RISCO PARA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A SM consiste em um fenótipo progressivo, em que alguns fatores, como a obesidade e a resistência à insulina, resultam no estabelecimento da síndrome, que posteriormente evolui para o DM2 em indivíduos portadores de variantes genéticas que conferem suscetibilidade (Figura 1)⁹. Nesses indivíduos, as células β pancreáticas inicialmente compensam a RI, aumentando a secreção de insulina, processo denominado de hiperinsulinemia compensatória, para manter a euglicemia, pelo estímulo a captação periférica de glicose e inibição da produção de glicose hepática^{5,9,42,43}. Entretanto, com o passar dos anos, esse mecanismo compensatório falha devido ao declínio progressivo da função das células β ⁴³. A RI excede a capacidade funcional e adaptativa das células β , resultando no desenvolvimento da intolerância à glicose^{42,44}. Assim, instala-se gradualmente diferentes estágios de hiperglicemia, conhecidos como estágios intermediários no grau de tolerância à glicose ou pré-diabetes¹, que antecedem, durante um período variável e prolongado de tempo, o diagnóstico do DM2^{43,44}.

A RI associada a hiperinsulinemia e hiperglicemia exerce ação fisiopatológica sobre diferentes órgãos, promovendo o desenvolvimento de outras anormalidades metabólicas características da SM, incluindo níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de HDL-C, hiperglicemia em jejum, aumento da resistência vascular e estado protrombótico^{9,42,43}. Por fim, a desregulação no metabolismo dos carboidratos e lipídios que ocorre como consequência da insulino-resistência favorece a progressão da doença, por uma série de mecanismos estressores que resultam na exaustão das células β pancreáticas, diminuição na secreção de insulina e, por conseguinte, no estabelecimento do DM2^{42,45}. Os mecanismos moleculares que afetam a função das células β no ambiente de sobrecarga metabólica e resistência à insulina (Figura 2) são: glicotoxicidade, lipotoxicidade, estresse oxidativo, estresse do retículo endoplasmático, inflamação e deposição de material amilóide^{8,45-51}. Estes mecanismos, ao longo do tempo, promovem um declínio progressivo na massa das células β , pelo aumento no índice de apoptose celular⁴⁵.

¹ O termo pré-diabetes refere-se a indivíduos com glicemia de jejum alterada (GJA) e/ou tolerância à glicose diminuída (TGD). Define-se GJA valores de glicemia em jejum maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 126mg/dL. Já a TGD é caracterizada por valores de glicemia maior ou igual a 140mg/dL e menor que 200mg/dL no teste oral de tolerância à glicose com 75 g de dextrosol (TOTG).

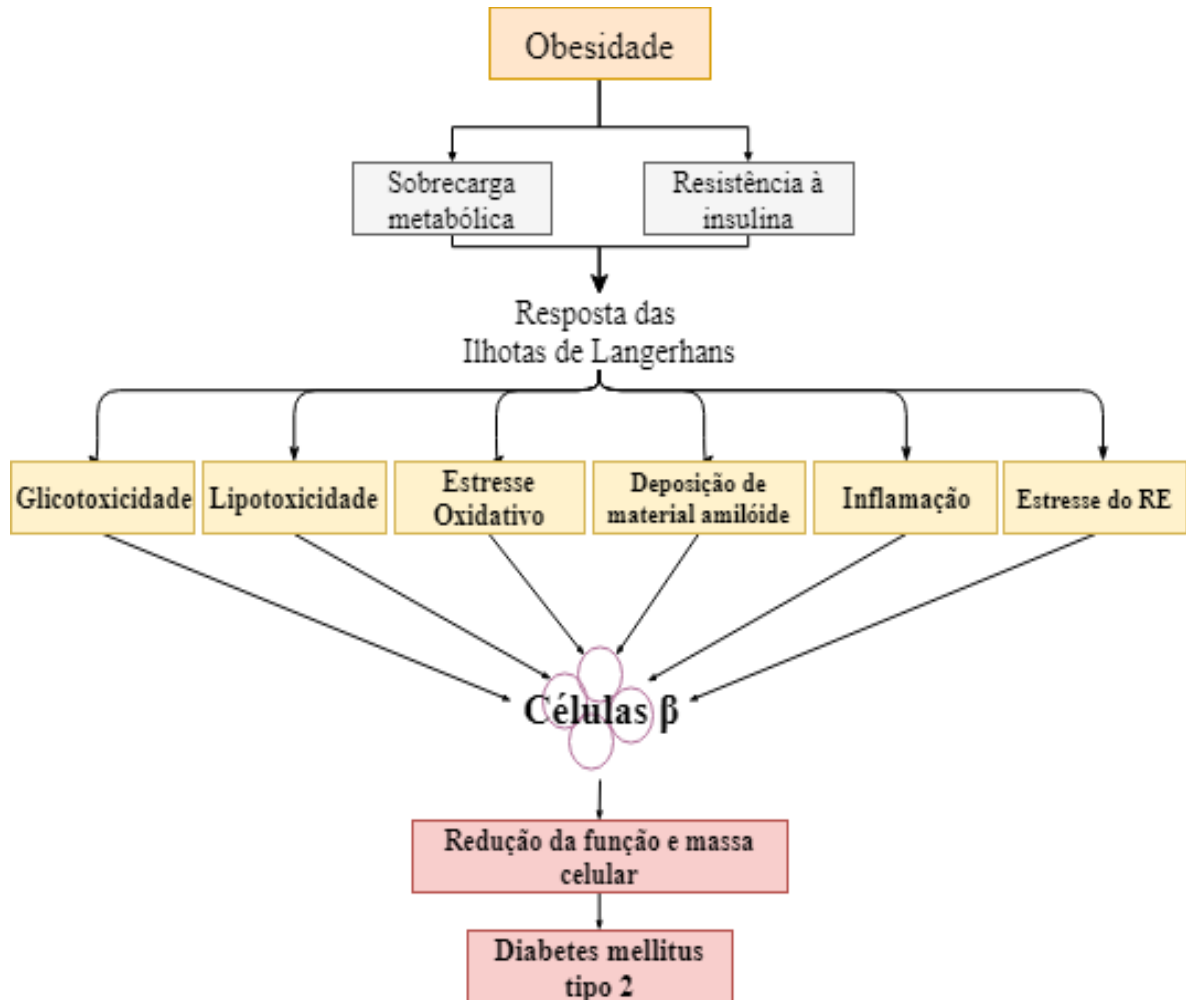
Figura 1 - Representação esquemática do desenvolvimento e progressão da Síndrome Metabólica



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Roche, Phillips e Gibney⁹ e Saltiel⁴².

Legenda: DM2 = Diabetes *Mellitus* tipo 2; HDL-C = Lipoproteína de alta densidade; PA = Pressão Arterial; TG = Triglicerídeos.

Figura 2 - Representação esquemática dos mecanismos estressores envolvidos na disfunção e perda de massa das células β pancreáticas



Fonte: Elaborado pela autora, adaptado de Halban *et al.*⁴⁵ e Leal e Voltarelli⁵⁰.

Legenda: RE = Retículo endoplasmático.

2.4 BASES GENÉTICAS DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

O diabetes *mellitus* (DM) é um crescente problema de saúde pública⁵. Segundo estimativas da IDF⁵², em 2017, 425 milhões de indivíduos com idade entre 20 e 79 anos apresentavam diabetes, enquanto que aproximadamente 352 milhões estavam com a tolerância a glicose diminuída. Em 2045, 629 milhões de pessoas apresentarão diabetes e a prevalência dessa doença aumentará para 62% nas Américas do Sul e Central⁵².

A ADA⁵³ classifica o diabetes em quatro tipos distintos, porém a grande maioria dos casos pode ser incluída em duas categorias etiopatogenéticas principais: o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). O DM1 é uma doença autoimune órgão-específica, caracterizada pela destruição seletiva e gradual das células β pancreáticas, que se desenvolve principalmente na infância ou na adolescência⁵. O DM2, por outro lado, é um distúrbio metabólico complexo, caracterizado por hiperglicemia decorrente da disfunção da secreção de insulina pelas células β pancreáticas e/ou resistência a ação da insulina nos tecidos periféricos, especialmente músculo, fígado e tecido adiposo⁵⁴, que acomete indivíduos adultos a partir da quarta década de vida, correspondendo a aproximadamente 90% a 95% dos casos de diabetes^{5,53}.

Os fatores ambientais, como mudanças na dieta e no estilo de vida, desempenham um papel importante na determinação do risco para o desenvolvimento do DM2. Entretanto, há evidências de que fatores genéticos também estão envolvidos na sua patogênese, a exemplo da existência de subtipos monogênicos raros de diabetes (MODY), da diferença nas taxas de concordância entre gêmeos monozigóticos e dizigóticos, da alta prevalência em grupos étnicos específicos (a exemplo de nauruanos) e da história familiar⁵⁴⁻⁵⁹.

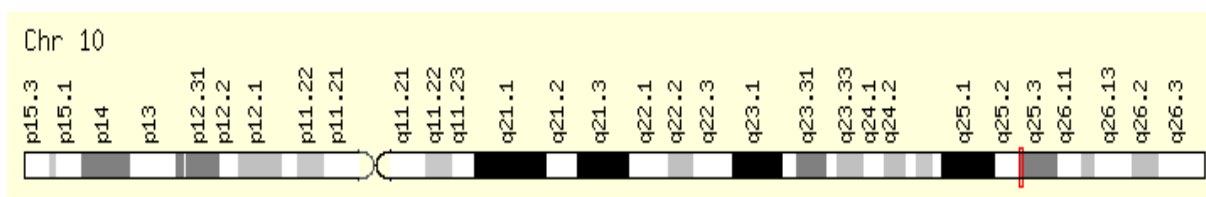
A suscetibilidade genética ao DM2 é poligênica⁶⁰. De acordo com a hipótese da variante comum, a suscetibilidade genética para as doenças complexas, como o DM2, é causada pela ocorrência simultânea de variantes comuns em vários genes^{56,61}. As variantes genéticas mais importantes são os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), que constituem a variação genética mais frequente no genoma humano (aproximadamente 90%)⁵⁶.

Os avanços na tecnologia durante os últimos anos têm facilitado o rápido progresso dos estudos genéticos⁵⁸. Desde 2007, os estudos de associação genômica ampla identificaram mais de 140 variantes genéticas que conferem risco para o desenvolvimento de DM2⁶². Muitas das variantes identificadas até o momento estão mais fortemente associadas à secreção insulínica do que a resistência à insulina, ressaltando a importância da disfunção das células β na patogênese do DM2^{45,63}. Dentre os SNPs, destacam-se o rs7903146 no *TCF7L2* e o rs2287019 no *GIPR*.

2.4.1 Gene TCF7L2

Existem mais de 3600 genes associados ao DM2⁶⁴, porém poucos desses genes candidatos foram replicados em diferentes populações. Dentre aqueles mais estudados está o *TCF7L2* (*Transcription Factor 7-Like 2*), considerado o gene de susceptibilidade ao DM2 mais importante^{24,60,64,65}. Esse gene, localizado no braço longo do cromossomo 10 (Figura 3), codifica o fator de transcrição 7 semelhante ao 2, envolvido na cascata de sinalização Wnt canônica (dependente de β -catenina), e desempenha um importante papel no controle da proliferação e diferenciação celular e na regulação da expressão gênica^{12,13}. Apesar dos mecanismos que envolvem o *TCF7L2* no DM2 serem pouco conhecidos, tem sido avaliada sua associação com a redução da secreção de insulina pelas células β pancreáticas, do efeito incretina e da meia vida das células β pancreáticas^{66,67}.

Figura 3 - Representação da localização do gene *TCF7L2* no cromossomo 10.

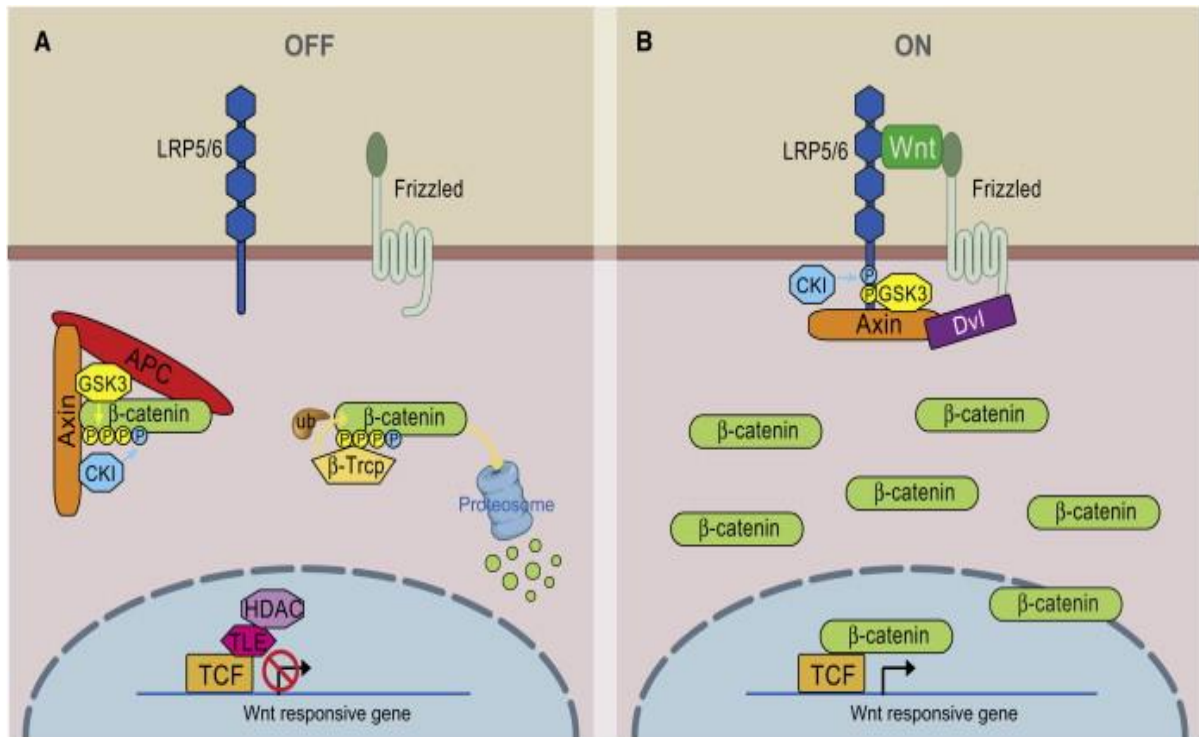


Fonte: Weizmann Institute of Science⁶⁸.

A via de sinalização Wnt canônica (Figura 4) é ativada por meio da ligação da glicoproteína Wnt ao receptor de membrana *Frizzled* (FZD) e aos seus co-receptores LRP5/6 (*LDL receptor related protein 5/6*)¹⁶. A formação do complexo Wnt-FZD-LRP5/6 resulta na ativação da proteína citoplasmática *Dishevelled* (DVL), desencadeando uma cascata de sinalização intracelular, que inativa a GSK3 β (*Glycogen Synthase Kinase 3 Beta*). Como resultado, ocorre a inibição da fosforilação e subsequente degradação da β -catenina, ocasionando o aumento dos seus níveis citoplasmáticos^{16,17,69,70}. A β -catenina estabilizada é então translocada para o núcleo, onde interage com os fatores de transcrição TCF/LEF (*T cell factor/lymphoid enhancer factor*), entre eles o TCF7L2, induzindo a expressão de vários genes responsivos a Wnt^{16,17,71}. Assim, a via de sinalização Wnt, por meio da heterodimerização do TCF7L2 com a β -catenina, regula a transcrição de genes envolvidos na proliferação das células β pancreáticas e no processamento e exocitose de grânulos de insulina, e a expressão do gene

proglucagon, que codifica o hormônio insulíntrópico denominado peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1)^{16,17,56,72-74}.

Figura 4 - Representação esquemática da via de sinalização canônica Wnt



Fonte: MacDonald, Tamai e He⁷¹.

Nota: (A) Na ausência de Wnt, a GSK3β fosforila a β-catenina citoplasmática, que é submetida a ubiquitinação e subsequente degradação pelo proteossoma.

(B) Na presença de Wnt, esta glicoproteína se liga ao receptor FZD e co-receptores LRP5/6, resultando na desestabilização do complexo de degradação constituído por Axina, APC, CK1 e GSK3β. Conseqüentemente, a β-Catenina não é fosforilada pela GSK3β. Ao invés disso, é translocada para o núcleo, onde interage com receptores nucleares TCF, como o TCF7L2, ativando genes responsivos a Wnt. FZD: *Frizzled*; LRP5/6: *LDL receptor related protein 5/6*; GSK3β: *glycogen synthase kinase 3 β*; APC: *adenomatous polyposis coli*; CK1: *casein kinase 1*.

Polimorfismos no gene TCF7L2 são fatores de risco para DM2, uma vez que podem causar alterações na via de sinalização Wnt^{16,75}. A presença de SNPs nesse gene podem comprometer a expressão de genes envolvidos na secreção de insulina pelas células β pancreáticas, bem como a secreção ou ação insulíntrópica das incretinas GLP-1 e GIP (polipeptídeo insulíntrópico dependente de glicose)^{17,76-80}.

Em 2006, Grant *et al.*⁷⁴ descreveram, pela primeira vez, uma forte associação entre variantes genéticas comuns do *TCF7L2* e risco de DM2 em indivíduos islandeses, e replicaram esse resultado em duas coortes, uma com indivíduos dinamarqueses e outra com norte-americanos. Esses dados vêm sendo confirmados em populações de diferentes origens étnicas, incluindo europeus caucasianos^{67,81,82}, chineses⁸³⁻⁸⁵, indianos^{86,87}, latino-americanos⁸⁸, africanos⁸⁹ e afro-americanos⁹⁰⁻⁹², porém há poucos estudos na população brasileira^{10,65,93,94}, principalmente em regiões com maior miscigenação⁹⁵.

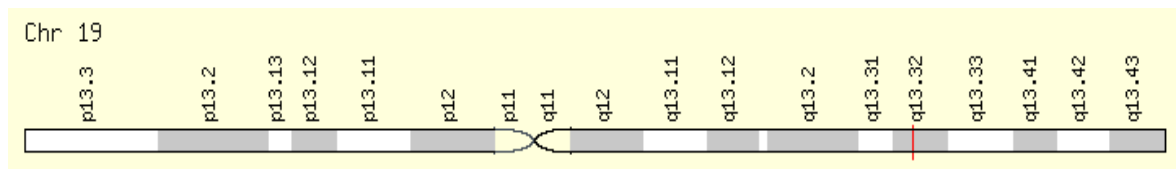
O SNP no *TCF7L2* mais fortemente associado ao risco de DM2 é o rs7903146, sendo este polimorfismo relacionado a fenótipos caracterizados por redução da secreção de insulina e perda do efeito incretina do GLP-1⁷³. Grant *et al.*⁷⁴ observaram que o rs7903146 estava em forte desequilíbrio de ligação com um marcador de microssatélite localizado no íntron 3 do *TCF7L2* (DG10S478), associado ao DM2 ($p = 2,1 \times 10^{-9}$). Posteriormente, estudos de associação do genoma amplo confirmaram a associação do SNP rs7903146 com a susceptibilidade ao DM2 em populações de diferentes etnias^{81,86,90}. Estudos do tipo caso-controle realizados nas regiões Centro-Oeste¹⁰, Sul⁶⁵ e Sudeste⁹³ do Brasil mostraram associação entre o polimorfismo rs7903146 no *TCF7L2* e aumento de risco de DM2. Por outro lado, estudo realizado no Piauí não revelou associação significativa entre o SNP rs7903146 e risco de DM2⁹⁵. Estudo de coorte, envolvendo 222 indivíduos nipo-brasileiros, não encontrou associação entre variantes comuns do *TCF7L2* e o surgimento de intolerância à glicose⁹⁴.

O alelo T do rs7903146 é provavelmente o melhor marcador para avaliar o efeito do *TCF7L2* sobre o risco de DM2⁶⁰. Esse alelo aumenta o risco de DM2 em 1,45 vezes em heterozigotos e em 2,41 vezes em homozigotos⁷⁴. Lyssenko *et al.*⁶⁷ observaram associação entre o alelo T do rs7903146 no *TC7L2* e redução da secreção de insulina e do efeito das incretinas e com aumento da produção de glicose hepática. Segundo esses autores, a expressão de *TCF7L2* em ilhotas de Langerhans humanas esteve aumentada cinco vezes no DM2, particularmente em homozigotos, e essa sobre-expressão de *TCF7L2* reduziu a secreção de insulina estimulada pela glicose. Estudo de coorte realizado com adultos caucasianos e afro-americanos demonstrou que o risco de DM2 foi significativamente aumentado em indivíduos obesos portadores do alelo T do rs7903146⁹⁶. No Brasil, o alelo T foi associado ao aumento de 1,57 vezes no risco para DM2 em uma coorte de pacientes com doença arterial coronariana⁹⁴.

2.4.2 Gene GIPR

Outros genes são considerados de risco potencial, embora ainda não exista confirmação sobre seus verdadeiros papéis no estabelecimento do DM2⁶¹. Entre esses está o *GIPR*, gene que codifica o receptor do polipeptídeo insulínico dependente de glicose (GIPR), localizado no braço longo do cromossomo 19 (Figura 5), na região 1, banda 3, sub-banda 32. O *GIPR* é expresso em muitos órgãos e tecidos, incluindo pâncreas, intestino, adipócitos, cérebro e ossos^{97,98}. Além de sua ação fisiológica clássica na secreção de insulina em resposta à ingestão de glicose¹⁴, a sinalização mediada pelo GIPR também desempenha papel importante na deposição do excesso de gordura proveniente da dieta no tecido adiposo¹⁵.

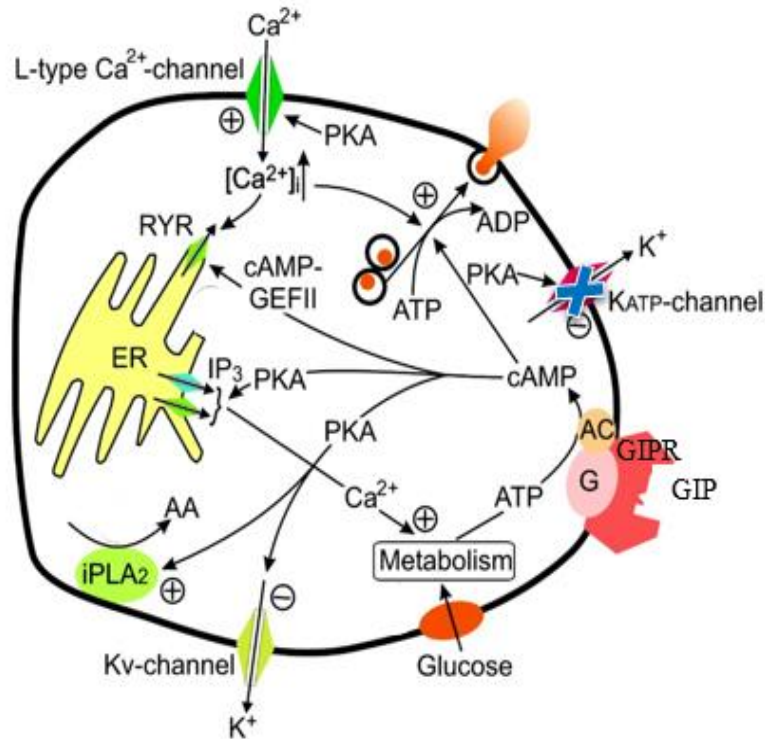
Figura 5 - Representação da localização do gene *GIPR* no cromossomo 19



Fonte: Weizmann Institute of Science⁹⁹.

O GIP exerce seu efeito insulínico pela ligação ao seu receptor específico, o receptor do GIP que, semelhantemente ao receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R), pertence à família de receptores acoplados à proteína G (GPCRs)^{14,98}. Nas células β , a ligação do GIP ao seu receptor (Figura 6) induz à ativação da adenilato ciclase e subsequente elevação dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP)¹⁴. O aumento de cAMP ativa a proteína quinase A (PKA) e a proteína de troca ativada por cAMP2 (EPAC2)/fator de troca de nucleotídeos de guanina (GEF) II. A ativação da PKA promove o fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP (KATPs), resultando na despolarização da membrana e subsequente abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem (CCDVs)¹⁴. O aumento no influxo de cálcio leva ao aumento na concentração de cálcio²⁺ citosólico que, por sua vez, promove a exocitose de grânulos contendo insulina¹⁰⁰. Evidências sugerem que a ativação do GIPR estimula a transcrição e tradução de genes da pró-insulina, aumentando a biossíntese de insulina, promovendo a neogênese, proliferação e diferenciação de células β , atuando como fator de crescimento das células β e agente anti-apoptótico¹⁰¹.

Figura 6 - Ações celulares do polipeptídeo insulínotropo dependente de glicose (GIP) que conduzem à secreção de insulina.



Fonte: Holst e Gromada¹⁰².

Recentemente, a variante genética rs2287019 no *GIPR/QPCTL* foi associada com obesidade, características relacionadas ao metabolismo de glicose e síndrome metabólica^{15,103,104}. Wang *et al.*¹⁰⁵ observaram que o polimorfismo rs2287019 no *GIPR* estava associado com traços glicêmicos (glicemia em jejum, $p = 0,028$; insulina em jejum, $p = 0,028$; índice insulinogênico, $p = 0,003$; teste de tolerância oral à glicose, $p = 0,004$). No estudo *Preventing Overweight Using Novels Dietary Strategie* (POUNDS LOST)¹⁵, os autores encontraram que, aos seis meses de intervenção dietética, o alelo T do rs2287019 esteve associado a maior perda de peso e melhora da glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR em indivíduos que consumiam uma dieta com baixo teor de gordura. Por outro lado, em estudo realizado por Burgdorf *et al.*¹⁰⁶, o alelo C do rs2287019 foi associado a maior índice insulinogênico, a maiores níveis de insulina sérica e glicemia pós-prandial e a maiores áreas sob a curva (AUC) de insulina e glicemia.

3 JUSTIFICATIVA

Apesar de em inúmeros estudos genéticos, com diferentes tipos de desenho experimental, ter sido observada associação entre os SNPs rs7903146 e rs2287019 e SM, DM2 e/ou traços metabólicos em diferentes grupos populacionais, os resultados não podem ser extrapolados para população brasileira, em virtude da alta miscigenação. Além disso, há pouca disponibilidade de estudos no Brasil e ausência de dados publicados até o momento quanto a essas associações em Salvador, Bahia, município com alta prevalência de ancestralidade africana (aproximadamente 80% da população¹⁰⁷). Assim, faz-se necessária a investigação da relação entre os polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e a suscetibilidade genética ao DM2 em indivíduos com SM em população miscigenada de Salvador, Bahia. Os dados encontrados no presente estudo poderão ser úteis para identificar indivíduos suscetíveis ao desenvolvimento de disfunções metabólicas, bem como nortear abordagens terapêuticas individualizadas, uma vez que marcadores genéticos podem ser utilizados para identificar indivíduos que respondem melhor a intervenções referentes aos hábitos de vida.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar a possível associação entre os polimorfismos rs7903146 no gene *TCF7L2* e rs2287019 no gene *GIPR* e diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos com síndrome metabólica de população miscigenada da cidade de Salvador, Bahia.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

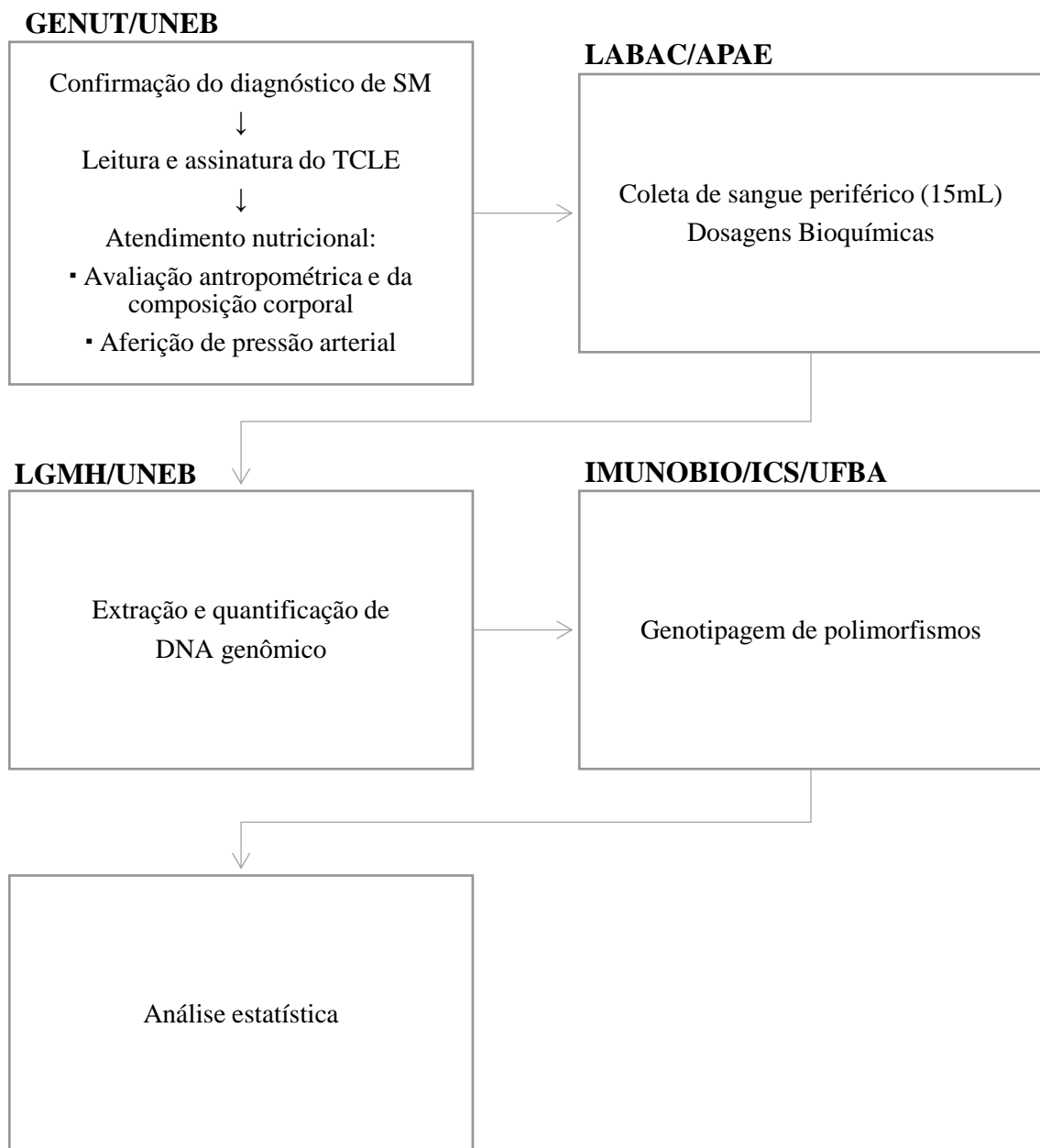
- Descrever as frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* em indivíduos portadores de síndrome metabólica com ou sem diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2.
- Comparar, em amostra de indivíduos portadores de síndrome metabólica, as frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* entre grupos com ou sem diabetes *mellitus* tipo 2.
- Avaliar a possível associação entre os polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e os critérios diagnósticos da síndrome metabólica no grupo de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.
- Avaliar a possível associação entre os polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e variáveis antropométricas e de composição corporal no grupo de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.
- Avaliar a possível associação entre os polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e marcadores plasmáticos do metabolismo glicídico, lipídico e de inflamação no grupo de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.
- Avaliar a possível associação entre os polimorfismos rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* e variáveis clínicas associadas com a síndrome metabólica no grupo de indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO EXPERIMENTAL

A Figura 7 ilustra o desenho do estudo.

Figura 7 - Fluxograma do desenho experimental



Fonte: Elaborado pela autora.

5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de corte transversal, de abordagem quantitativa, do tipo caso-controle, realizado no período de março de 2017 a janeiro de 2019.

5.3 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo faz parte de uma pesquisa mais abrangente, intitulada *Influência da dieta sem lactose sobre a síndrome metabólica: papel de polimorfismos nos genes da lactase, adiponectina e seu receptor, GIP e receptor, TCF7L2, TNF-alfa, IL-6 e NF-kB*, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNEB sob nº CAEE: 03409712.9.0000.0057 (parecer nº 1283257). O presente estudo foi realizado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos contidas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, e com as recomendações éticas da Declaração de Helsinki. O anonimato, a confidencialidade das informações e a participação voluntária dos participantes foram garantidos. Antes da realização de qualquer procedimento todos os voluntários receberam esclarecimentos e os que concordaram em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por indivíduos diagnosticados com síndrome metabólica de acordo com os critérios da IDF³ (Tabela 2), atendidos pelo Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (GENUT) do Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico (CEAD), Clínica Escola do curso de Nutrição da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), provenientes de demanda espontânea ou encaminhados pelo ambulatório de endocrinologia do Hospital Geral Roberto Santos.

Tabela 2 - Critérios diagnósticos da síndrome metabólica utilizados pelo GENUT/UNEB

Critérios diagnósticos	Valores
Circunferência da cintura elevada ^{a,b}	≥ 80cm em mulheres e ≥ 94cm em homens
Hipertrigliceridemia	≥ 150mg/dL ou em tratamento medicamentoso para hipertrigliceridemia
HDL-C baixo	< 50 mg/dL em mulheres e < 40 mg/dL em homens
Hipertensão arterial sistêmica	≥ 130 x 85 mmHg ou em tratamento medicamentoso para hipertensão
Hiperglicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes

Fonte: Adaptado de IDF³.

Nota: ^a Presença obrigatória de circunferência da cintura elevada associada a dois outros critérios.

^b Limiares da circunferência da cintura da África subsaariana (≥ 80 cm em mulheres e ≥ 94 cm em homens) foram usados devido à influência da ancestralidade africana na população estudada.

5.5 AMOSTRA

O presente estudo foi realizado com 236 voluntários, mediante comparação entre dois grupos: grupo caso, composto por 178 indivíduos portadores de SM e DM2, e grupo controle, composto por 58 pacientes com SM e sem glicemia de jejum alterada ou diabetes *mellitus*.

5.5.1 Cálculo do tamanho da amostra

A amostra mínima necessária para esse estudo é de 360 indivíduos, sendo 180 para cada grupo a ser avaliado. O cálculo do tamanho da amostra foi realizado através do *software* gratuito WinPepi versão 11.65, utilizando como parâmetros a frequência do alelo de risco nos grupos caso e controle, razão entre número de casos e controles de 1:1, poder de teste de 80% e nível de significância estatística de 5%.

5.5.2 Critérios de inclusão

Foram selecionados voluntários com idade maior ou igual a 40 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com SM, que consentiram em participar do estudo mediante assinatura do TCLE. Além disso, foram considerados os seguintes critérios de elegibilidade de acordo com cada grupo em estudo:

- a) Grupo caso (SM e DM2): indivíduos que referiram diagnóstico médico de diabetes *mellitus* tipo 2, com pelo menos uma medida de glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL e/ou em uso de hipoglicemiante oral ou insulina.
- b) Grupo controle (SM e normoglicêmicos): indivíduos sem diagnóstico médico de diabetes *mellitus*, com medida de glicemia de jejum < 100 mg/dL e que não estejam fazendo uso de hipoglicemiante oral ou insulina.

5.5.3 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos no estudo, indivíduos que não atendiam os critérios adotados no projeto “guarda-chuva”:

- a) Gestantes;
- b) Indivíduos com diagnóstico de doenças intestinais (Doença de Crohn, retocolite ulcerativa, colón irritável), doença renal aguda ou crônica, doenças hepáticas (exceto esteatose hepática), doenças autoimunes e/ou em uso crônico de corticoide e em uso de medicamento para controle de peso.

5.5.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo indivíduos cujas amostras de DNA genômico obtidas não estavam adequadas para a genotipagem.

5.6 PROCEDIMENTOS

5.6.1 Atendimento Nutricional Ambulatorial

Nas consultas, conduzidas por profissionais treinados, foram realizados a anamnese (em que constam seções sobre dados sociodemográficos, relacionados aos hábitos de vida, clínicos, bioquímicos, antropométricos e dietéticos) e a avaliação antropométrica dos pacientes, sendo aferidos peso, altura, circunferências da cintura (CC) e quadril (CQ) e realizada a bioimpedância elétrica (BIA). Além disso, foi mensurada a pressão arterial.

5.6.1.1 Avaliação Antropométrica e da Composição Corporal e Aferição da Pressão Arterial

Para a medida de peso, utilizou-se balança portátil eletrônica de piso da marca Toledo®, com capacidade de 150 Kg. O indivíduo foi posicionado em pé, no centro da balança, com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços, trajando roupas leves¹⁰⁸. A altura foi aferida com estadiômetro vertical portátil da marca Welmy®, com escala de 0,1cm e amplitude de 2,20m, estando o indivíduo em posição ortostática, com os braços estendidos ao longo do corpo, descalços, sem adereços na cabeça, com o peso igualmente distribuído entre os pés, os calcanhares, panturrilhas, glúteos, escápulas e região occipital encostados no estadiômetro e a cabeça posicionada conforme o plano de Frankfurt¹⁰⁸.

Com base nos dados de peso e altura, foi calculado o Índice de Massa Corporal (IMC), através da divisão do peso corporal em quilogramas pelo quadrado da altura em metros [IMC = peso(kg)/altura²(m²)]. Os indivíduos adultos (idade de 40 a 59 anos) foram classificados de acordo com os pontos de corte da OMS¹⁰⁹ em: baixo peso (IMC < 18,50kg/m²); eutrofia (IMC entre 18,50kg/m² e 24,99 kg/m²); sobrepeso (IMC entre 25,00kg/m² e 29,99kg/m²); obesidade grau I (IMC entre 30,00kg/m² e 34,99kg/m²); obesidade grau II (IMC entre 35,00kg/m² e 39,99kg/m²); e obesidade grau III (IMC > 40,00kg/m²). Para os idosos (idade maior ou igual a 60 anos de idade) foram utilizados os pontos de corte de preconizados pela Organização Pan-americana da Saúde¹¹⁰, sendo estes classificados em baixo peso (IMC ≤ 23kg/m²), eutrofia (23 < IMC < 28kg/m²), sobrepeso (28 ≤ IMC < 30kg/m²) e obesidade (IMC ≥ 30kg/m²).

A CC e a CQ foram aferidas com fita métrica inelástica e flexível, com precisão de 0,1 cm. A medida da CC foi realizada com o paciente em posição ortostática e o abdômen relaxado, no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, segundo a recomendação da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica¹³, enquanto que a CQ foi aferida no nível de protusão mais proeminente das nádegas¹¹¹. A razão cintura-quadril (RCQ) foi calculada com base nas medidas da CC e da CQ.

A avaliação da composição corporal foi realizada através de bioimpedância elétrica, modelo de quatro pontos, com o equipamento Quantum BIA-101Q® (RJL Systems, Inc., Clinton Township, MI, EUA), com apresentação digital dos valores de resistência (R) e reactância (Xc), de acordo com as diretrizes sobre Utilização da Bioimpedância para Avaliação da Massa Corpórea¹¹².

A pressão arterial foi aferida com estetoscópio da marca Littmann® e esfigmomanômetro aneróide da marca Bic®, seguindo procedimentos recomendados pela VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial¹¹³.

5.6.2 Coleta de material biológico e dosagens bioquímicas

Após a consulta nutricional, os indivíduos foram encaminhados para o Laboratório de Análises Clínicas da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais (LABAC/APAE) de Salvador, onde foi realizada, após jejum de 12 horas, a coleta de uma amostra 15 mL de sangue periférico para obtenção de soro e realização dos exames bioquímicos e para a extração de DNA.

As dosagens de colesterol total, HDL-C, LDL-C, triglicerídeos e glicose foram feitas pelo método de colorimetria enzimática, a de insulina por quimioluminescência e a de Proteína C Reativa (ultrassensível) por imunoturbidimetria. O HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insuline Resistance*), índice utilizado para a avaliação do grau de resistência à insulina, foi calculado da seguinte forma: glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum ($\mu\text{UI/mL}$) / 22,5. O HOMA- β (*Homesotasis Model Assessment of β -Cell Function*), que avalia a capacidade funcional das células β pancreáticas, foi obtido através da seguinte fórmula: $(20 \times \text{insulina de jejum } (\mu\text{UI/mL})) / (\text{glicemia de jejum}^2 \text{ (mmol/L)} - 3,5)$. Para a identificação de resistência à insulina nos adultos e idosos foi utilizado o ponto de corte para o índice HOMA-IR preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes⁵ ($> 2,71$), baseado em estudo realizado na população brasileira.

5.6.3 Extração e quantificação de DNA genômico

A extração de DNA genômico foi realizada por profissionais e estudantes de Iniciação Científica treinados, no Laboratório de Genética Molecular Humana da UNEB (LGMH/UNEB), pelo método de extração salina adaptado de Miller, Dykes e Polesky¹¹⁴, obtido a partir de 5,0 mL de sangue periférico coletado em tubo Vacutainer[®] contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) no LABAC/APAE. A quantificação e a análise do grau da pureza das amostras de DNA foram realizadas por espectrofotometria, pela leitura de absorvância em 260nm e 280nm, com uso do equipamento NanoDrop[™] Lite (Thermo Fischer Scientific Inc., Wilmington, DE, EUA).

As amostras de DNA com concentração inferior a 50 ng/ μL e razão A_{260}/A_{280} menor que 1,8 ou superior a 2,0 foram consideradas inadequadas para genotipagem e, então, descartadas. Todas as amostras de DNA classificadas como adequadas foram diluídas para

² Para conversão da glicemia de mg/dL para mmol/L, foi multiplicado o valor em mg/dL por 0,0555.

concentração de 50 ng/μL e armazenadas a -20°C até seu uso. Por fim, para a realização da genotipagem, as amostras foram diluídas com água ultrapura para a concentração final de 1,25 ng/μL.

5.6.4 Escolha dos polimorfismos

A escolha dos SNPs foi baseada em GWAS, meta-análises e replicações de GWAS e estudos transversais^{81,82,89,90,104}, em que foram observadas associações entre o rs7903146 e DM2 e entre o rs2287019 e características antropométricas e metabólicas relacionadas à SM e DM2. Além disso, os SNPs foram selecionados em virtude da alta prevalência do alelo de risco destes polimorfismos em africanos e europeus^{115,116}, dois dos principais grupos ancestrais da população soteropolitana.

5.6.5 Genotipagem dos Polimorfismos

A genotipagem dos polimorfismos foi realizada no Laboratório de Imunofarmacologia e Biologia Molecular do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMUNOBIO/ICS/UFBA). Os SNPs foram genotipados pela técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real, com o uso de sondas TaqMan® (Applied Biosystems®, Thermo Fisher Scientific Inc, Foster City, CA, EUA) no aparelho QuantStudio™ 12K Flex (Life Technologies™, Thermo Fisher Scientific Inc, Carlsbad, CA, EUA), conforme instruções do fabricante. A caracterização dos polimorfismos quanto aos alelos, localização e sequência de nucleotídeos está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 - Caracterização dos SNPs rs7903146 (*TCF7L2*) e rs2287019 (*GIPR*)

SNP	Gene	Alelos	SNP ID	Localização	Sequência de nucleotídeos
rs7903146	<i>TCF7L2</i>	C/T	C__29347861_10	Chr.10: 112998590	TAGAGAGCTAAGCACTTTTTAGATA[C/T] JTATATAATTTAATTGCCGTATGAGG
rs2287019	<i>GIPR</i> / <i>QPCTL</i>	C/T	C__2677021_10	Chr.19: 45698914	TGAGGAGCATTGGTAAGGGTGAATG[C/ T]GGAGGTGGGCCCCAGCCACCTGGG

Fonte: Adaptado de Thermo Fisher Scientific¹¹⁷.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste de *Kolmogorov–Smirnov* foi usado para verificar se as variáveis estudadas possuíam distribuição normal. Além disso, foram verificados os *Q-Q plots* para confirmação da distribuição dos dados.

As variáveis contínuas foram expressas em medidas de tendência central e de dispersão: média e desvio padrão (DP), quando simétricas, ou mediana e intervalo interquartilício (percentis 25 e 75), quando assimétricas. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas (n) e relativas (%).

Para comparação das variáveis contínuas entre os grupos foram utilizados o teste *t* de *Student* ou o teste *U* de *Mann-Whitney*, enquanto que para comparação entre os genótipos dos SNPs, a análise da variância (ANOVA) ou o teste de *Kruskal-Wallis*, conforme apropriado. O teste qui-quadrado (χ^2) de *Pearson* ou exato de *Fisher* foi utilizado para comparar as frequências alélicas e genotípicas dos SNPs e outras variáveis categóricas entre os grupos, conforme apropriado.

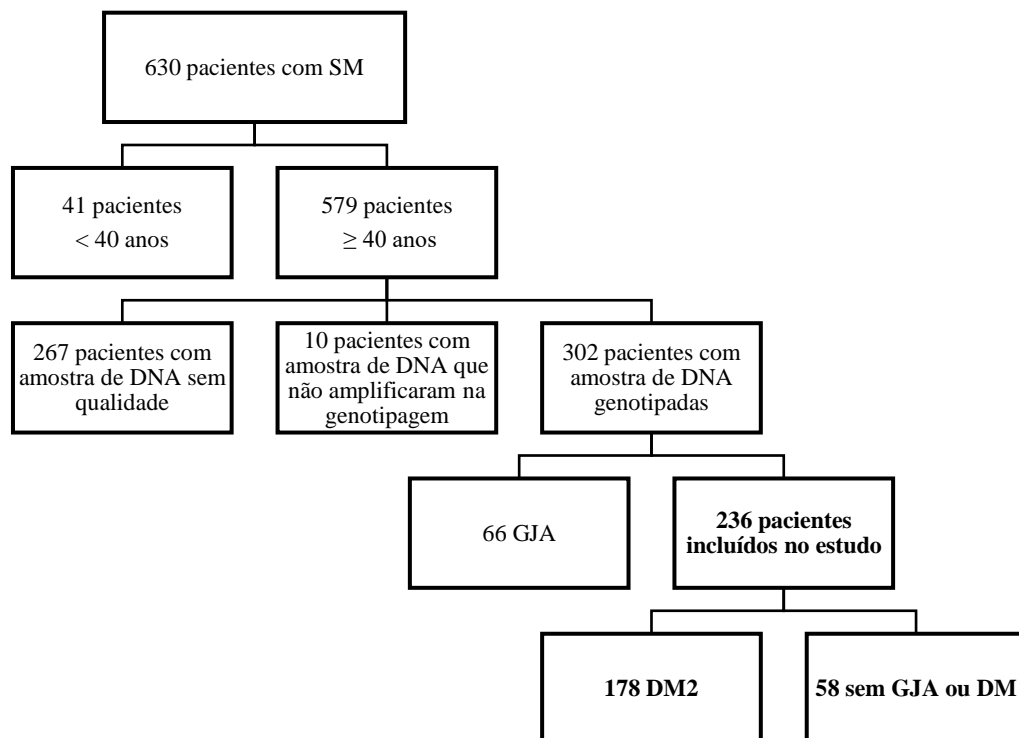
A análise de regressão logística foi realizada para estimar as *Odds Ratios* (ORs) e os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). As frequências genotípicas dos SNPs foram testadas quanto Equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) através do programa *Arlequin* versão 3.5.2.2. A análise estatística foi realizada através do programa *Statistical Package for Social Sciences* para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) versão 22.0. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Na população de 630 pacientes portadores de SM atendidos no GENUT/UNEB, 236 indivíduos foram incluídos no estudo: 178 diagnosticados com DM2 (grupo caso) e 58 sem alteração no metabolismo da glicose (grupo controle) (Figura 8). As características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas da amostra são mostradas na Tabela 3. A média de idade dos pacientes com SM foi de $58,2 \pm 8$ anos, sendo 56,8% adultos e 43,2% idosos. Quanto ao sexo e a cor de pele autorreferida, predominaram na amostra o sexo feminino (84,7%) e a cor de pele autodeclarada negra (86,9%).

Figura 8 - Fluxograma do processo de amostragem do estudo



Fonte: Elaborado pela autora.

Legenda: DM2 = Diabetes *mellitus* tipo 2; GJA = Glicemia de jejum alterada; SM = Síndrome Metabólica.

As variáveis demográficas não diferiram entre os grupos caso e controle. Quanto aos dados antropométricos, clínicos e bioquímicos, houve diferença significativa para RCQ ($p = 0,012$), glicemia em jejum ($p < 0,001$), HOMA-IR ($p < 0,001$), HOMA- β ($p = 0,009$), colesterol total ($p = 0,008$), LDL-C ($p = 0,004$), história familiar de DM ($p < 0,001$), resistência à insulina ($p < 0,001$) e tabagismo ($p = 0,015$).

Tabela 3 - Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas da população em estudo

Variável	Total	Casos	Controles	p valor
n	236	178 (75,4%)	58 (24,6%)	
Idade (anos)	58,2 \pm 8	58,5 \pm 7,9	57,5 \pm 8,3	0,425
Faixa etária				0,555
40 a 59 anos	134 (56,8%)	103 (57,9%)	31 (53,4%)	
\geq 60 anos	102 (43,2%)	75 (42,1%)	27 (46,6%)	
Sexo				0,106
Masculino	36 (15,3%)	31 (17,4%)	5 (8,6%)	
Feminino	200 (84,7%)	147 (82,6%)	53 (91,4%)	
Cor de pele ^a				0,130
Negra	205 (86,9%)	158 (88,8%)	47 (81%)	
Branca	31 (13,1%)	20 (11,2%)	11 (19%)	
Peso (kg)	80 \pm 15,7	79,9 \pm 15	80,1 \pm 17,7	0,964
Altura (m)	1,6 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	0,307
IMC (kg/m ²)	32,3 \pm 5,8	32,1 \pm 5,1	33,2 \pm 7,4	0,295
CA (cm)	105,1 \pm 12	105,3 \pm 10,8	104,3 \pm 15	0,628
CC (cm)	102,6 \pm 11,1	102,9 \pm 10,2	101,4 \pm 13,5	0,431
CQ (cm)	107,3 \pm 11,2	107,1 \pm 10,1	108,1 \pm 14,1	0,604
RCQ	0,95 (0,91-1)	0,96 (0,92-1)	0,92 (0,89-0,97)	0,012
Gordura Corporal (%)	35,8 \pm 7,8	35,2 \pm 7,3	37,3 \pm 9,1	0,085
Massa magra (%)	64,4 \pm 7,3	64,8 \pm 6,9	63,1 \pm 8,3	0,145
Pressão sistólica (mmHg)	141 \pm 19,3	141,9 \pm 19,6	138,1 \pm 18,1	0,201
Pressão diastólica (mmHg)	87,7 \pm 14,9	88,3 \pm 15,7	85,9 \pm 12,1	0,293
Glicemia em jejum (mg/dL)	128 (97-172)	145 (120-195,5)	93 (89-97)	<0,001
Insulina em jejum (μ UI/mL)	9,7 (6,5-14,6)	9,9 (6,7-15)	8,4 (5,5-12,2)	0,053
HOMA-IR	3,1 (2-5,2)	3,5 (2,4-6,1)	1,9 (1,2-2,7)	<0,001
HOMA- β	29 (16,5-42)	26,9 (16,1-40,1)	35,7 (23,6-49,2)	0,009
CT (mg/dL)	201,9 \pm 50,6	196,9 \pm 49,8	217,2 \pm 50,4	0,008
HDL-C (mg/dL)	44,9 \pm 9,3	45,1 \pm 9,6	44,1 \pm 8,4	0,442
LDL-C (mg/dL)	126,6 \pm 44,4	121,9 \pm 44,1	141,7 \pm 42,3	0,004
TG (mg/dL)	131 (97-186)	132 (103,5-189,5)	131 (95-176)	0,908
Proteína C reativa (mg/L)	2,4 (0,9-6)	2,7 (1-6,4)	1,65 (0,6-5,9)	0,147
História Familiar de DM	163 (69,1%)	136 (76,4%)	27 (46,6%)	<0,001
História Familiar de Obesidade	100 (42,4%)	71 (39,9%)	29 (50%)	0,176
Obesidade	146 (61,9%)	111 (62,4%)	35 (60,3%)	0,784
Hipertensão	203 (86%)	151 (84,8%)	52 (89,7%)	0,358
Cardiopatía	35 (14,8%)	26 (14,6%)	9 (15,5%)	0,865
<i>Acanthosis nigricans</i>	88 (37,3%)	68 (38,2%)	20 (34,5%)	0,611
Resistência à insulina	138 (58,7%)	123 (69,5%)	15 (25,9%)	<0,001

Etilismo				0,937
Não etilista	115 (48,7%)	87 (48,9%)	28 (48,3%)	
Etilista/Abstêmio	121 (51,3%)	91 (51,1%)	30 (51,7%)	
Tabagismo				0,015
Não tabagista	170 (72%)	121 (68%)	49 (84,5%)	
Tabagista/Abstêmio	66 (28%)	57 (32%)	9 (15,5%)	
Atividade Física				0,114
Sedentário	123 (52,1%)	98 (55,1%)	25 (43,1%)	
Ativo	113 (47,9%)	80 (44,9%)	33 (56,9%)	

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: CA = Circunferência abdominal; CC = Circunferência da cintura; CQ = Circunferência do quadril; CT = Colesterol total; IMC: Índice de Massa Corpórea; HDL-C = Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA- β = *Homeostasis Model Assessment of β -cell function*; LDL-C = Lipoproteína de baixa densidade; RCQ = Razão cintura-quadril; TG = Triglicerídeos.

Notas: Os dados estão expressos em n (%), média \pm DP e mediana (intervalo interquartil). Medianas e intervalos interquartis são fornecidos para variáveis contínuas com distribuições distorcidas. As diferenças intergrupos foram testadas utilizando teste χ^2 , teste *t* de Student ou teste *U* de Mann Withney, conforme apropriado.

^a Dados válidos.

6.2 DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICAS E ALÉLICAS DOS SNPS rs7903146 NO *TCF7L2* E rs2287019 NO *GIPR*

As frequências genotípicas do SNP rs7903146 no *TCF7L2* estão em HWE nos casos e controles, enquanto que as frequências genotípicas do rs2287019 no *GIPR* estão em HWE apenas no grupo caso. A frequência do genótipo CT nos controles do rs2287019 foi menor que a esperada. A distribuição dos genótipos do rs7903146 na população de indivíduos com SM foi: 50,8% CC; 38,6% CT; 10,6% TT (Tabela 4). A frequência do alelo de risco (T) do rs7903146 foi de 29,9%. Em relação ao rs2287019, o genótipo CC foi identificado em 185 pacientes com SM (78,4%), CT em 46 (19,5%) e TT em 5 (2,1%). O genótipo CC da variante rs7903146 foi encontrado em 47,8% dos indivíduos do grupo caso e em 60,3% dos indivíduos do grupo controle, enquanto que o genótipo TT foi identificado em 11,2% *versus* 8,7%. O genótipo homocigoto para o alelo de risco (C) do polimorfismo rs2287019 foi encontrado em 77% dos indivíduos do grupo caso e em 82,6% dos controles. Não foram encontradas diferenças significativas nas frequências genotípicas e alélicas do rs7903146 entre os grupos.

Tabela 4 - Frequências genotípicas e alélicas dos SNPs rs7903146 do *TCF7L2* e rs2287019 do *GIPR*

Marcador	Total (n = 236)	Casos (n = 178)	Controles (n = 58)	p valor	OR (IC95%)	p valor
rs7903146 do <i>TCF7L2</i>						
Genótipos				0,250		
CC	120 (50,8%)	85 (47,8%)	35 (60,3%)		1	-
CT	91 (38,6%)	73 (41%)	18 (31%)		1,68 (0,87-3,23)	0,121
TT	25 (10,6%)	20 (11,2%)	5 (8,7%)		2,28 (0,70-7,39)	0,171
CC	120 (50,8%)	85 (47,8%)	35 (60,3%)	0,096	1	-
CT + TT	116 (49,2%)	93 (52,2%)	23 (39,7%)		0,56 (0,30-1,04)	0,065
Alelos				0,120		
C	331 (70,1%)	243 (68,3%)	88 (75,9%)		1	-
T (alelo de risco)	141 (29,9%)	113 (31,7%)	28 (24,1%)		1,46 (0,90-2,39)	0,126
rs2287019 do <i>GIPR</i>^a						
Genótipos				NA ^b		
CC	185 (78,4%)	137 (77%)	48 (82,6%)		6,09 (0,87-42,86)	0,069
CT	46 (19,5%)	39 (21,9%)	7 (12,2%)		11,92 (1,47-96,39)	0,020
TT	5 (2,1%)	2 (1,1%)	3 (5,2%)		1	-
TT	5 (2,1%)	2 (1,1%)	3 (5,2%)	NA ^c	1	-
CC + CT	231 (97,9%)	176 (98,9%)	55 (94,8%)		5,93 (0,94-37,46)	0,058

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: NA = Não aplicável; *GIPR* = Gene do receptor do polipeptídeo inibitório gástrico; *TCF7L2* = Gene do fator de transcrição 7 semelhante ao 2.

Notas: Os dados estão expressos em n (%). As diferenças intergrupos foram testadas utilizando teste χ^2 , conforme apropriado.

^a Uma vez que as frequências genotípicas do rs2287019 não estavam em HWE no grupo controle, não é possível estimar as frequências alélicas para esse SNP.

^b Para grau de liberdade > 1, o teste χ^2 somente pode ser aplicado se o número de células com frequência esperada menor que 5 for inferior a 20% do total de células e se nenhuma tem frequência esperada inferior a 1. Duas células apresentaram frequência esperada menor que 5 (33,3% do total), inviabilizando a aplicação do teste χ^2 .

^c Para grau de liberdade = 1, o teste χ^2 só pode ser usado se o número de observações em cada célula for maior ou igual 5 e a menor frequência esperada for maior ou igual 5.

6.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DISCRIMINADAS POR GENÓTIPOS DO rs7903146 NO *TCF7L2*

Os resultados da análise de associação das características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas entre os genótipos do rs7903146 em pacientes com SM e DM2 são apresentados na Tabela 5. As variáveis glicemia em jejum e HOMA- β diferiram entre os 3 genótipos do rs7903146 ($p = 0,009$ e $p = 0,003$, respectivamente). Os pacientes com o genótipo homocigoto para o alelo T apresentaram maior mediana para glicemia em jejum e menor mediana para o índice HOMA- β quando comparados aqueles que portam o genótipo CC ou CT. Na análise do modelo genético dominante (dados não demonstrados), para comparação das variáveis entre os genótipos contendo o alelo de risco (CT+TT) e o genótipo sem o alelo de

risco (CC) do rs7903146 no gene *TCF7L2*, foi observada diferença significativa para glicemia em jejum ($p = 0,023$), insulina em jejum ($p = 0,033$), HOMA- β ($p = 0,004$) e triglicerídeos ($p = 0,039$).

Tabela 5 - Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas de pacientes com síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2, discriminadas por genótipos do rs7903146 no *TCF7L2*

Variável	rs7903146 <i>TCF7L2</i>			<i>p</i> valor
	CC	CT	TT	
Idade (anos)	58,3 ± 7,3	59,2 ± 8,3	56,6 ± 8,9	0,437
Sexo				0,864
Feminino	71 (39,9%)	59 (33,1%)	17 (9,6%)	
Masculino	14 (16,5%)	14 (19,2%)	3 (15%)	
Cor de pele ^a				0,533
Negra	76 (89,4%)	63 (86,3%)	19 (95%)	
Branca	9 (10,6%)	10 (13,7%)	1 (5%)	
IMC (kg/m ²)	32,4 ± 5,1	32,1 ± 5	30,9 ± 5,6	0,540
CC (cm)	103,8 ± 10,1	102,5 ± 10,6	100,8 ± 9,2	0,469
CQ (cm)	106,8 ± 9,9	107,4 ± 10,3	106,9 ± 10,9	0,930
RCQ	0,97 (0,93-1,02)	0,95 (0,91-0,99)	0,93 (0,89-1)	0,173
Gordura Corporal (%)	35,2 ± 7,3	34,9 ± 7,6	36,9 ± 5,9	0,569
Massa magra (%)	64,6 ± 7,2	65,4 ± 7	63,1 ± 5,9	0,449
Pressão sistólica (mmHg)	140,8 ± 18,7	143,3 ± 21,5	141,6 ± 16,4	0,719
Pressão diastólica (mmHg)	89,4 ± 16,2	85,9 ± 14,8	92,1 ± 15,8	0,199
Glicemia em jejum (mg/dL)	134 (116-178)	145 (122-193,5)	176 (153,5-217)	0,009
Insulina em jejum (μ UI/mL)	11,5 (7,8-17,4)	9,7 (6,4-14,3)	7,5 (6,5-11,7)	0,056
HOMA-IR	3,7 (2,4-7)	3,5 (2,2-6,1)	3,1 (2,7-5,8)	0,961
HOMA- β	31,7 (20,2-44,9)	21,3 (12,5-38,4)	16,6 (12,4-27,2)	0,003
CT (mg/dL)	195,1 ± 41,9	198,2 ± 56,1	199,6 ± 58,6	0,900
HDL-C (mg/dL)	46,2 ± 9,5	43,5 ± 9,3	46,5 ± 10,3	0,165
LDL-C (mg/dL)	122 ± 38,5	121,8 ± 48,2	122 ± 52,8	1,000
TG (mg/dL)	127,5 (103-158)	140,5 (106,5-209,5)	154 (86-260,5)	0,118
Proteína C reativa (mg/L)	2,8 (1-5,9)	2,6 (1,2-6,3)	2 (0,5-9,4)	0,815
Obesidade	55 (64,7%)	46 (63%)	10 (50%)	0,469
Hipertensão	71 (83,5%)	64 (87,7%)	16 (80%)	0,627
Cardiopatía	16 (18,8%)	8 (11%)	2 (10%)	0,312
História Familiar de DM	66 (77,6%)	52 (71,2%)	18 (90%)	0,201
História Familiar de Obesidade	38 (44,7%)	25 (34,2%)	8 (40%)	0,408
<i>Acanthosis nigricans</i>	37 (43,5%)	26 (35,6%)	5 (25%)	0,259
Resistência à insulina	60 (71,4%)	48 (65,8%)	15 (75%)	0,633

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: CC = Circunferência da cintura; CQ = Circunferência do quadril; CT = Colesterol total; IMC: Índice de Massa Corpórea; HDL-C = Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA- β = *Homeostasis Model Assessment of β -cell function*; LDL-C = Lipoproteína de baixa densidade; RCQ = Razão cintura-quadril; TG = Triglicerídeos.

Notas: Os dados estão expressos em n (%), média ± DP e mediana (intervalo interquartilico). As diferenças intergrupos foram testadas utilizando teste χ^2 , ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado.

^a Dados válidos.

6.4 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, ANTROPOMÉTRICAS E BIOQUÍMICAS DISCRIMINADAS POR GENÓTIPOS DO rs2287019 NO *GIPR*

Nenhuma diferença significativa foi detectada entre os genótipos do rs2287019 quanto as variáveis demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas de pacientes com SM e DM2 (Tabela 6), a exceção de colesterol total ($p = 0,042$). A média de colesterol total foi menor para o genótipo TT ($137,5 \pm 16,3$ mg/dL) quando comparada aos genótipos CC ($195,5 \pm 44,6$ mg/dL) e CT ($204,9 \pm 64,8$ mg/dL). Na análise de comparação entre os genótipos do rs2287019 agrupados em duas categorias (CC+CT vs. TT), foi encontrada diferença entre as médias de pressão diastólica ($p = 0,015$, dados não apresentados).

Tabela 6 - Características demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas de pacientes com síndrome metabólica e diabetes *mellitus* tipo 2, discriminadas por genótipos do rs2287019 no *GIPR*

Variável	rs2287019 <i>GIPR</i>			p valor
	CC	CT	TT	
Idade (anos)	58,2 ± 7,7	59,4 ± 8,6	54 ± 0	0,519
Sexo				NA ^b
Feminino	113 (82,5%)	33 (84,6%)	1 (50%)	
Masculino	24 (17,5%)	6 (15,4%)	1 (50%)	
Cor de pele ^a				NA ^b
Negra	124 (90,5%)	33 (84,6%)	1 (50%)	
Branca	13 (9,5%)	6 (15,4%)	1 (50%)	
IMC (kg/m ²)	32,2 ± 4,9	31,4 ± 5,8	34,3 ± 6,1	0,549
CC (cm)	102,8 ± 9,1	103 ± 13,3	111,5 ± 16,3	0,491
CQ (cm)	107,6 ± 9,8	105,2 ± 11,3	108 ± 12,7	0,426
RCQ	0,95 (0,91-1)	0,97 (0,92-1,03)	1,03 (1,01-1,05)	0,102
Gordura Corporal (%)	35,5 ± 7,6	34,3 ± 6,3	38,5 ± 4,9	0,576
Massa magra (%)	64,6 ± 7,2	65,6 ± 6,3	61,5 ± 4,9	0,556
Pressão sistólica (mmHg)	142 ± 20,2	142 ± 18,4	135 ± 7,1	0,883
Pressão diastólica (mmHg)	88,1 ± 15,8	87,4 ± 13,1	115 ± 35,4	0,050
Glicemia em jejum (mg/dL)	145 (120-195)	141,5 (120-172)	174 (144-204)	0,737
Insulina em jejum (μUI/mL)	9,7 (6,7-14,8)	11,2 (6,7-18,3)	13,5 (12,4-14,6)	0,576
HOMA-IR	3,4 (2,4-6)	3,7 (2,5-7,9)	5,9 (4,4-7,4)	0,529
HOMA-β	25,2 (16,2-38,8)	34,1 (14-43,4)	29 (26,2-31,7)	0,680
CT (mg/dL)	195,5 ± 44,6	204,9 ± 64,8	137,5 ± 16,3	0,042
HDL-C (mg/dL)	44,9 ± 9,4	46,1 ± 10,3	45 ± 2,8	0,783
LDL-C (mg/dL)	121,1 ± 39,4	128 ± 57,8	65,5 ± 9,2	0,131
TG (mg/dL)	130,5 (95-189)	138,5 (109-201)	137 (122-152)	0,531
Proteína C reativa (mg/L)	2,8 (1-6,5)	2,4 (1-5,4)	3,6 (2,4-4,7)	0,925
Obesidade	88 (64,2%)	21 (53,8%)	2 (100%)	NA ^b
Hipertensão	115 (83,9%)	34 (87,2%)	2 (100%)	NA ^b
Cardiopatia	15 (10,9%)	11 (28,2%)	0	NA ^b

História Familiar de DM	106 (77,4%)	28 (71,8%)	2 (100%)	NA ^b
História Familiar de Obesidade	55 (40,1%)	14 (35,9%)	2 (100%)	NA ^b
<i>Acanthosis nigricans</i>	54 (39,4%)	14 (35,9%)	0	NA ^b
Resistência à insulina	92 (67,6%)	29 (74,4%)	2 (100%)	NA ^b

Fonte: Dados da pesquisa.

Legenda: NA: Não aplicável; CC = Circunferência da cintura; CQ = Circunferência do quadril; CT = Colesterol total; IMC: Índice de Massa Corpórea; HDL-C = Lipoproteína de alta densidade; HOMA-IR = *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA- β = *Homeostasis Model Assessment of β -cell function*; LDL-C = Lipoproteína de baixa densidade; RCQ = Razão cintura-quadril; TG = Triglicerídeos.

Notas: Os dados estão expressos em n (%), média \pm DP e mediana (intervalo interquartilico). As diferenças intergrupos foram testadas utilizando ANOVA ou teste de Kruskal-Wallis, conforme apropriado.

^a Dados válidos.

^b Para grau de liberdade > 1 , o teste χ^2 somente pode ser aplicado se o número de células com frequência esperada menor que 5 for inferior a 20% do total de células e se nenhuma tem frequência esperada inferior a 1. Duas células apresentaram frequência esperada menor que 5 (33,3% do total), inviabilizando a aplicação do teste χ^2 .

7 DISCUSSÃO

Estudos genéticos com variados tipos de desenho experimental têm encontrado associação entre SNPs em diferentes genes e SM, DM2 e outras disfunções metabólicas. O *TCF7L2* é considerado um dos genes candidatos mais importantes para o DM2, enquanto o *GIPR* tem sido associado principalmente a obesidade, síndrome metabólica e traços glicêmicos. O presente estudo teve como objetivo investigar a contribuição das variantes rs7903146 no *TCF7L2* e rs2287019 no *GIPR* para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 em portadores de síndrome metabólica de população miscigenada de Salvador, Bahia.

A prevalência de SM difere de acordo com a idade, etnia, sexo e definição utilizada¹¹⁸. No presente estudo, a frequência observada de pacientes com SM foi maior na faixa etária de 40 a 59 anos do que no grupo de indivíduos com 60 anos ou mais. Segundo Bortoletto *et al.*³⁷, a prevalência no Brasil varia de 7,1% em adultos jovens para 56,9% em idosos. Está bem documentado na literatura que a idade contribui para o aparecimento da SM e outras desordens metabólicas, fato que pode ser explicado, em parte, por mudanças fisiológicas, metabólicas e funcionais relacionadas ao processo de envelhecimento que contribuem para o acúmulo de gordura corporal¹¹⁹⁻¹²¹. Além disso, há uma redistribuição da adiposidade corporal com o avançar da idade, que resulta em uma maior deposição de gordura visceral¹²². Este padrão de distribuição de gordura desempenha papel importante na gênese da RI e, por conseguinte, da SM¹²³.

Os dados obtidos revelaram que os pacientes com SM são predominantemente do sexo feminino, fato que pode ser justificado pela maior utilização de serviços de saúde por mulheres^{120,124}, bem como por características inerentes ao sexo que favorecem o acúmulo de gordura abdominal, como gestações e alterações hormonais¹²². Resultado semelhante foi encontrado em outros estados brasileiros (Espírito Santo, São Paulo, Piauí, Minas Gerais, Mato Grosso, Distrito Federal)^{32,121,125-129}, assim como em outros países (Grécia, Gana, Venezuela, Índia)¹³⁰⁻¹³³. Estudo realizado em Vitória/ES¹³⁴ demonstrou que, embora a prevalência de SM tenha sido semelhante entre os sexos, a distribuição dos critérios diagnósticos esteve presente de modo diferente nos homens e nas mulheres. A heterogeneidade que existe entre os sexos na expressão clínica da SM inclui distinções: na composição corporal; na distribuição de gordura corporal; no tamanho e função dos adipócitos; na regulação hormonal do apetite, da taxa metabólica basal, do gasto energético, da taxa de mobilização de ácidos graxos e do peso corporal^{135,136}.

No que se refere a cor de pele, predominou na amostra indivíduos com SM autodeclarados negros, mas não foi encontrada associação entre essa variável e HOMA-IR ($p = 0,543$), HOMA- β ($p = 0,051$), resistência à insulina ($p = 0,687$), obesidade ($p = 0,972$), HAS ($p = 0,098$), cardiopatia ($p = 0,952$) e DM2 ($p = 0,438$; dados não apresentados). Piores condições de saúde na população negra têm sido descritas como um problema de saúde pública¹³⁷. A literatura aponta que há disparidades étnicas na incidência, prevalência, mortalidade e complicações de disfunções metabólicas, entre elas SM e DM2, sendo que múltiplos fatores contribuem para essas diferenças, incluindo biológicos, clínicos, sociais e acesso aos serviços de saúde^{138,139}. Em estudo de corte transversal realizado em Salvador, Bahia, a prevalência geral da SM não diferiu entre brancos (23,3%), pardos (23,3%) e negros (23,4%) após ajuste para variáveis confundidoras, como idade, atividade física, tabagismo e escolaridade⁴⁰. Entretanto, na análise multivariada estratificada por sexo, a cor de pele negra foi fator de risco para a SM em mulheres, enquanto que entre os homens foi fator de proteção⁴⁰. Quanto a alterações no metabolismo da glicose, a cor de pele escura, determinada de acordo com características fenotípicas, conferiu risco 1,9 vezes maior para o desenvolvimento de intolerância à glicose ou DM2 em mulheres obesas na cidade de Salvador¹⁴⁰.

As variáveis antropométricas, exceto RCQ, e as demográficas não diferiram entre os grupos de indivíduos com ou sem DM2, semelhantemente ao estudo realizado na Grécia¹³⁰ com 228 pacientes com SM, alocados em dois grupos: desordens no metabolismo da glicose e metabolismo normal da glicose. Por outro lado, no presente estudo, houve diferença significativa entre os grupos para traços glicêmicos (glicemia em jejum, HOMA-IR, HOMA- β e resistência à insulina), perfil lipídico (colesterol total e LDL-C) e história familiar de diabetes *mellitus*. Em estudo realizado com 60 pacientes diagnosticados com DM2 que frequentavam a Clínica de Endocrinologia e Diabetes do Hospital Kasr al Ainy, Egito, e 60 controles saudáveis, os autores encontraram diferenças significativas entre os grupos para glicemia em jejum, insulina em jejum, HOMA-IR, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL-C e triglicerídeos¹⁴¹.

No presente estudo, foi observada associação entre RI e variáveis antropométricas relacionadas a obesidade (IMC, CC, RCQ), glicemia em jejum, HOMA-IR, HOMA- β e triglicerídeos (dados não apresentados). Esses achados podem ser explicados pelos seguintes mecanismos. Nos indivíduos obesos, a hipertrofia adipocitária reduz o fluxo sanguíneo, o que leva a hipóxia local e a infiltração e ativação de macrófagos, que liberam grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias¹⁴². As adipocinas desencadeiam inflamação local e sistêmica e induzem o organismo a RI¹. Nos adipócitos, a RI estimula a lipólise e, conseqüentemente, o aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL) circulantes^{143,144}. No fígado, os AGL

induzem a RI, resultando no aumento da produção de glicose hepática, da lipogênese *de novo* de triglicerídeos e da síntese e secreção de VLDL^{1,143,144}. O aumento da secreção de VLDL, por sua vez, eleva os níveis circulantes de triglicerídeos. No músculo esquelético, o influxo de AGL reduz a sensibilidade à insulina, inibindo a captação de glicose¹⁴⁴. Inicialmente, as células β pancreáticas aumentam a secreção de insulina para compensar a RI, ocasionando hiperinsulinemia^{143,144}. Com o tempo, as células β tornam-se incapazes de produzir insulina suficiente para corrigir o agravamento da RI^{1,9,43}, em virtude de alterações morfológicas e funcionais induzidas pela presença de variantes genéticas que conferem suscetibilidade ao DM2, como o rs7903146 no *TCF7L2*¹⁴⁵.

Assim como em estudo realizado em população miscigenada no Estado do Piauí⁹⁵, não foram encontradas diferenças significativas nas frequências genótípicas e alélicas do rs7903146 no *TCF7L2* entre os pacientes com DM2 e os controles. Em pesquisas realizadas nas regiões Sul⁶⁵, Sudeste⁹³ e Centro-Oeste¹⁰ do Brasil, com população predominantemente caucasiana, o alelo T desse SNP esteve associado ao aumento no risco para DM2. A associação entre o rs7903146 do *TCF7L2* e DM2 também foi observada em outros países^{84-89,146,147}. Os mecanismos moleculares pelos quais polimorfismos no *TCF7L2* aumentam o risco para DM2 ainda não estão totalmente esclarecidos, uma vez que os SNPs identificados até o momento, a exemplo do rs7903146, estão localizados em regiões intrônicas^{65,148}. Estudos em humanos sugerem que o SNP rs7903146 confere risco aumentado para DM2 devido a alterações na expressão do *TCF7L2* nas ilhotas de Langerhans e ao comprometimento na função das células β ^{67,79}.

De acordo com a análise do modelo dominante, o grupo de indivíduos com DM2 portadores do alelo de risco do rs7903146 (CT + TT) apresentou maior glicemia em jejum, menor nível de insulina em jejum e menor valor de HOMA- β (dados não apresentados). Os resultados obtidos sugerem aumento na produção de glicose hepática e deficiência na secreção de insulina estimulada por glicose, provocados por alteração na expressão do *TCF7L2*. Esses mecanismos têm sido associados a presença do alelo T do rs7903146 no *TCF7L2*^{65,67,79,145,148,149}. Alteração nos níveis da proteína TCF7L2 nas células β de portadores do rs7903146 provoca secreção deficiente de insulina por interferir na expressão de genes envolvidos na síntese ou processamento desse hormônio e na proliferação das células β ^{145,150}. Outro mecanismo envolvido na redução da secreção de insulina em portadores do alelo de risco do rs7903146 é o defeito na sinalização das incretinas GIP e GLP-1^{67,79,151}. Shu *et al.*¹⁵¹ sugerem que a função das células β é regulada por meio de uma interação entre a expressão do *TCF7L2* e a sinalização de GIPR e GLP-1R.

O genótipo heterozigoto do SNP rs2287019 conferiu alto risco para o desenvolvimento de DM2. Além disso, não foram detectadas diferenças entre os genótipos desse SNP quanto as variáveis demográficas, clínicas, antropométricas e bioquímicas no grupo de pacientes com DM2, com exceção de colesterol total. Até o presente momento não foram encontrados estudos do tipo caso-controle com objetivo de verificar associação entre o rs2287019 no *GIPR* e risco de desenvolvimento do DM2. Sendo assim, não foi possível confrontar os resultados aqui apresentados com dados referentes a população de outras regiões do país ou outros grupos étnicos no contexto do DM2. Um dos possíveis mecanismos subjacentes a fisiopatologia do DM2 associados aos polimorfismos no *GIPR* é a sinalização defeituosa do GIPR e, conseqüentemente, o defeito na ação do GIP nas células β pancreáticas^{14,151,152}.

Investigações sobre possíveis associações entre o rs2287019 no *GIPR* e diferentes características metabólicas apresentam resultados controversos, o que pode ser justificado em parte pelos variados tipos de desenho experimental. Estudo realizado com 2884 chineses da etnia Han¹⁰⁵, em que foram genotipados seis SNPs no gene *GIP* e quatro no *GIPR*, os autores observaram que o rs2287019 no *GIPR* estava associado a traços relacionados ao metabolismo da glicose (níveis de glicose e insulina em jejum, índice insulinogênico e índice Gutt), mas não à distribuição de gordura (área de gordura subcutânea e visceral). Por outro lado, Kitamoto *et al.*¹⁵³ não observaram associação entre o rs2287019 e IMC, áreas de gordura subcutânea e visceral, insulina em jejum, colesterol total, HDL-C, triglicérides, HOMA-IR, RI, pressão arterial sistólica e diastólica em japoneses obesos. O alelo de risco (C) do rs2287019 foi associado a traços glicêmicos (aumento de 7,4% no índice insulinogênico por alelo e maior nível de insulina em jejum e glicemia pós-prandial)¹⁰⁶ e relacionados à obesidade (área de gordura visceral, circunferência da cintura e IMC)¹⁵⁴.

O estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o viés de seleção não pôde ser evitado por se tratar de um estudo caso-controle com amostra não-probabilística de conveniência. Desta forma, os resultados apresentam validade externa limitada. Em segundo lugar, o tamanho da amostra foi pequeno, o que pode ter prejudicado a detecção de diferenças entre os grupos para as variáveis analisadas.

8 CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que em população miscigenada de Salvador, Bahia:

- O genótipo heterozigoto do SNP rs2287019 no *GIPR* confere risco aumentado para o desenvolvimento de DM2 em indivíduos com SM.
- Não há associação entre suscetibilidade ao DM2 e o SNP rs7903146 no *TCF7L2* em indivíduos com SM.
- A presença dos polimorfismos rs7903146 e rs2287019 pode contribuir para ocorrência de alterações em traços glicêmicos e/ou perfil lipídico em indivíduos com SM e DM2.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos adicionais com maior tamanho de amostra, amostragem probabilística e utilização de marcadores informativos de ancestralidade (AIMs) são indispensáveis para confirmar ou refutar os resultados encontrados no presente estudo, possibilitar a validade externa e estimar as contribuições ancestrais na população. Vale ressaltar a necessidade de realização de estudos com maior poder de impacto, como os estudos de associação genômica ampla, na população brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Kaur JA. Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014;2014:1-2. doi: 10.1155/2014/943162.
2. Ziki MDA, Mani A. Metabolic Syndrome: Genetic Insights into Disease Pathogenesis. *Current opinion in lipidology.* 2016;27(2):162-171. doi:10.1097/MOL.0000000000000276.
3. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. Belgium: International Diabetes Federation, 2006.
4. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
5. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [Internet]. São Paulo: Editora Clannad; 2017 [acesso em 14 Abr 2018]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>.
6. Vidigal FC, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013;13:1198. doi:10.1186/1471-2458-13-1198.
7. Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(2):128-140.
8. Chen C, Cohrs CM, Stertmann J, Bozsak R, Speier S. Human beta cell mass and function in diabetes: Recent advances in knowledge and technologies to understand disease pathogenesis. *Molecular Metabolism.* 2017;6(9):943-957. doi:10.1016/j.molmet.2017.06.019.
9. Roche HM, Phillips C, Gibney MJ. The metabolic syndrome: the crossroads of diet and genetics. *Proc Nutr Soc.* 2005;64:371–377.
10. Barra GB, Dutra LAS, Watanabe SC, Costa PGG, Cruz PSM, Azevedo MF, et al. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2

- (TCF7L2) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(8):479-484.
11. Lima JM, Serafim PVP, Silva IDCG, Forones NM. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. *Arq Gastroenterol.* 2006 Mar;43(1):8-13.
 12. Ip W, Shao W, Chiang YA, Jin T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(9):E1166-E1176.
 13. Mota LMH, Rabelo FS, Lima FAC, Lima RA, Carvalho JF, Barra GB, et al. Ausência de associação entre o genótipo CC do polimorfismo rs7903146 no gene TCF7L2 e artrite reumatoide. *Rev Bras Reumatol.* 2012;52(4):523-528.
 14. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP e GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010;1(1-2):8-23.
 15. Qi Q, Bray GA, Hu FB, Sacks FM, Qi L. Weight-loss diets modify glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor rs2287019 genotype effects on changes in body weight, fasting glucose, and insulin resistance: the Preventing Overweight Using Novel Dietary Strategies trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):506-13.
 16. Welters HJ, Kulkarni RN. Wnt signaling: relevance to beta-cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19:349–355.
 17. Smith U. TCF7L2 and type 2 diabetes - we WNT to know. *Diabetologia.* 2007; 50(1):5-7.
 18. Rocha E. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2012;31(10):637-639.
 19. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para o Estudo sobre a Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(Supl I):1-28.
 20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-2497.

21. Nilsson S. Research Contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr.* 2001;5(1):15-28.
22. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab.* 2007;33(6):405-413.
23. Sarafidis PA, Nilsson PM. The metabolic syndrome: a glance at its history. *J Hypertens.* 2006;24(4):621-6.
24. Araújo EMQ. Intervenção dietoterápica na síndrome metabólica e sua associação com o perfil genético da intolerância à lactose [Tese (Doutorado em Biotecnologia)]. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana; 2016.
25. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
26. Junqueira CLC, Costa GM, Magalhães MEC. Metabolic Syndrome: is cardiovascular risk higher than for its individual components? *Rev Bras Cardiol.* 2011;24(5):308-315.
27. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med.* 1999;16(5):442-3.
28. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
29. Milici NA. Short History Of The Metabolic Syndrome Definitions. *Proc Rom Acad.* 2010;1:13–20.
30. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, Hellman R, Jellinger PS, Kendall D, Krauss RM, Neufeld ND, Petak SM, Rodbard HW, Seibel JA, Smith DA, Wilson PW. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9:237–252.
31. American Diabetes Association. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26(11):3160-7.
32. Leitão MPC, Martins IS. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de unidades básicas de saúde em São Paulo - SP. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1): 60-69.

33. Leão LSCS, Barros EC, Koifman RJ. Prevalência de Síndrome Metabólica em Adultos Referenciados para Ambulatório de Nutrição no Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Bras Cardiol.* 2010;23(2):93-100.
34. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug;11(8):215-225. doi:10.1177/1753944717711379
35. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2009;8:52. doi:10.1186/1475-2840-8-52
36. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernández Ballart JD, Salvadó JS, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutrition.* 2011;14(10):1702–1713.
37. Bortoletto MSS, Souza RKT, Cabrera MAS, González AD. Síndrome metabólica em estudos com adultos brasileiros: uma revisão sistemática. *Revista Espaço para a Saúde.* 2014;15(4):86-98.
38. Silva RCQ, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Normal Glucose Tolerant Brazilian Adolescents With Family History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:3716- 3718.
39. Lima ML, Melo J, Correia R, Bonfim O. Comparação da Prevalência da Síndrome Metabólica de Acordo com Critérios do National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP–ATP III) e da International Diabetes Federation (IDF). *Gaz. méd. Bahia.* 2006;76(2):12-19.
40. Barbosa PJB, Lessa I, Almeida Filho N, Magalhaes LB, Araújo J. Influence of the self-reported skin color on the prevalence of metabolic syndrome in an urban Brazilian population. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:34-40.
41. Santos LA, Lima CROC, Lemaire DC, Rios DLS, Araújo EMQ. Associação entre Proteína C Reativa e cofatores da Síndrome Metabólica em uma amostra de afrodescendente do estado da Bahia. *Rev Ciênc Méd Biol.* 2015;14(3):298-302.

42. Saltiel AR. The molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2000;106(2).
43. Sarmiento EG, Calleja IP, Gimeno ML, Lenguas JAC. Síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5(D):30-7.
44. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016 [Internet]. São Paulo: A.C. Farmacêutica; 2016 [acesso em 14 Abr 2018]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>.
45. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. β -Cell Failure in Type 2 Diabetes: Postulated Mechanisms and Prospects for Prevention and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1983-1992.
46. Fonseca SG, Burcin M, Gromada J, Urano F. Endoplasmic Reticulum Stress in Beta Cells and Development of Diabetes. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(6):763-770.
47. Gunton J, Girgis CM. Pancreatic beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes. In: Baur L, Twigg SM, Magnusson RS. *A Modern Epidemic: Expert Perspectives on Obesity and Diabetes*. Sydney, Australia: Sydney University Press, 2012. p.87-104.
48. Bravo R, Parra V, Gatica D, Rodriguez AE, Torrealba N, Parades F, et al. Endoplasmic Reticulum and the Unfolded Protein Response: Dynamics and Metabolic Integration. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2013;301:215-290.
49. Poitout V, Amyot J, Semache M, Zarrouki B, Hagman D, Fontes G. Glucolipototoxicity of the pancreatic beta cell. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801:289-298.
50. Leal AMO, Voltarelli JC. Perspectivas da terapia com células-tronco para o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(4):329-334.
51. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):98-107. doi: 10.1038/nri2925.
52. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* [Internet]. 8th ed. Belgium: International Diabetes Federation, 2017 [accessed 2018 Apr 14]. Available from: http://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/.

53. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S13–S27.
54. Singh S. Genetics of Type 2 Diabetes: Advances and Future Prospect. *J Diabetes Metab*. 2015;6(4).
55. Moisés RS. O fator materno na transmissão do DM tipo 2: ambiente ou herança?. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(5):833-835.
56. Schäfer SA, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Kantartzis K. New type 2 diabetes risk genes provide new insights in insulin secretion mechanisms. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(Supl 1):S9-24.
57. Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes. *Brief Funct Genomics*. 2011;10(2):52-60.
58. Lyssenko V, Laakso M. Genetic Screening for the Risk of Type 2 Diabetes. Worthless or valuable? *Diabetes Care*. 2013; 36(Supl 12):S120-S126.
59. Reis AF, Velho G. Bases Genéticas do Diabetes Mellitus Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(4):426-432.
60. Dutra LAS, Costa PGG, Velasco LFR, Amato AA, Barra GB. Allele-specific PCR assay to genotype SNP rs7903146 in *TCF7L2* gene for rapid screening of diabetes susceptibility. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52(8):1362-1366.
61. Sousa AGP. Associação entre *TCF7L2* e outras variantes genéticas de risco para Diabetes Mellitus Tipo 2 e doença cardiovascular [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010.
62. Morris AP. Progress in defining the genetic contribution to type 2 diabetes susceptibility. *Curr Opin Genet Dev*. 2018 Feb 21;50:41-51. doi: 10.1016/j.gde.2018.02.003.
63. Florez JC. Newly identified loci highlight beta cell dysfunction as a key cause of type 2 diabetes: Where are the insulin resistance genes? *Diabetologia*. 2008;51:1100-1110.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Genomics Knowledge Base (v5.4). Phenopedia. Type 2 diabetes [Internet]. USA: CDC; 2018 [cited 2018 Apr 17]. Available from:
<https://phgkb.cdc.gov/PHGKB/phenoPedia.action?firstQuery=Diabetes%20Mellitus,%20Type%202&cuiID=C0011860&typeSubmit=GO&check=y&which=2&pubOrderType=pubD>.

65. Assmann TS, Duarte GCK, Rheinheimer J, Cruz LA, Canani LH, Crispim D. The TCF7L2 rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(9): 918-925.
66. Rocha CR. Investigação da interação entre fatores ambientais e polimorfismos genéticos rs7903146 e rs12255372 do gene TCF7L2 no diabetes mellitus tipo 2 [Dissertação]. Lajeado: Centro Universitário UNIVATES; 2014.
67. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2155-63.
68. Weizmann Institute of Science. GeneCards Human Gene Database. *TCF7L2* Gene [Internet]. Israel: Weizmann Institute of Science; c1996-2017 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TCF7L2>.
69. Marquezine GF. Papel do polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2 na população brasileira e sua aplicação na predição de risco de diabetes tipo 2 [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
70. De Melo SF. Estudo de variações do gene do fator de transcrição 7 – semelhante a 2 (TCF7L2) e do gene associado à massa adiposa e obesidade (FTO) no diabetes gestacional [Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2013.
71. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell.* 2009;17(1):9-26.
72. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem.* 2005;280(2):1457-64.
73. Loder MK, da Silva Xavier G, McDonald A, Rutter GA. TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic beta-cells. *Biochem Soc Trans.* 2008;36(3):357-9.

74. Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2006;38(3):320-3.
75. Maiese K, Li F, Chong ZZ, Yen Chen S. The wnt signaling pathway: aging gracefully as a protectionist? *Pharmacol Ther.* 2008;118(1):58-81.
76. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91(1):301-307.
77. Vilsbøll T, Holst JJ. Incretins, insulin secretion and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2004 Mar;47(3):357-366.
78. Hattersley AT. Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. *J Clin Invest.* 2007;117(8):2077-2079.
79. Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, et al. Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia.* 2007;50(12):2443–2450.
80. Meier JJ. The contribution of incretin hormones to the pathogenesis of type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):433-41.
81. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, et al. A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science.* 2007;316(5829):1341-1345.
82. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature.* 2007; 445(7130):881–885.
83. Zhao Q, Xiao J, He J, Zhang X, Hong J, Kong X, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Replication Analyses of Genome-Wide Association Loci of Type 2 Diabetes in Han Chinese. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e91790.
84. Kong X, Zhang X, Xing X, Zhang B, Hong J, Yang W. The Association of Type 2 Diabetes Loci Identified in Genome-Wide Association Studies with Metabolic Syndrome and Its Components in a Chinese Population with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE.* 2015;10(11):e0143607.

85. Jia HY, Li QZ, Lv LF. Association between transcription factor 7-like 2 genetic polymorphisms and development of type 2 diabetes in a Chinese population. *Genet Mol Res.* 2016;15(2):gmr.15028223.
86. Saxena R, Saleheen D, Been LF, Garavito ML, Braun T, Bjornes A, et al. Genome-Wide Association Study Identifies a Novel Locus Contributing to Type 2 Diabetes Susceptibility in Sikhs of Punjabi Origin From India. *Diabetes.* 2013;62(5):1746-1755.
87. Uma Jyothi K, Jayaraj M, Subburaj KS, Prasad KJ, Kumuda I, Lakshmi V, et al. Association of TCF7L2 Gene Polymorphisms with T2DM in the Population of Hyderabad, India. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60212.
88. Campbell DD, Parra MV, Duque C, Gallego N, Franco L, Tandon A, et al. Amerind ancestry, socioeconomic status and the genetics of type 2 diabetes in a Colombian population. *PLoS One.* 2012;7(4):e33570.
89. Adeyemo AA, Tekola-Ayele F, Doumatey AP, Bentley AR, Chen G, Huang H, et al. Evaluation of Genome Wide Association Study Associated Type 2 Diabetes Susceptibility Loci in Sub Saharan Africans. *Front Genet.* 2015;6:335.
90. Palmer ND, Hester JM, An SS, Adeyemo A, Rotimi C, Langefeld, et al. Resequencing and Analysis of Variation in the *TCF7L2* Gene in African Americans Suggests That SNP rs7903146 Is the Causal Diabetes Susceptibility Variant. *Diabetes.* 2011;60(2):662-668.
91. Palmer ND, McDonough CW, Hicks PJ, Roh BH, Wing MR, An SS, et al. A Genome-Wide Association Search for Type 2 Diabetes Genes in African Americans. *PLoS ONE.* 2012;7(1):e29202.
92. Long J, Edwards T, Signorello LB, Cai Q, Zheng W, Shu XO, Blot WJ. Evaluation of Genome-wide Association Study-identified Type 2 Diabetes Loci in African Americans. *Am J Epidemiol.* 2012;176(11):995-1001.
93. Marquezine GF, Pereira AC, Sousa AG, Mill JG, Hueb WA, Krieger JE. *TCF7L2* variant genotypes and type 2 diabetes risk in Brazil: significant association, but not a significant tool for risk stratification in the general population. *BMC Med Genet.* 2008;9:106.

94. Franco LF, Crispim F, Pereira AC, Moisés RS, Japanese-Brazilian Diabetes Study Group. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and incident glucose intolerance in Japanese-Brazilians. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(3):240-4.
95. Barros CM, Araujo-Neto AP, Lopes TR, Barros MA, Motta FJ, Canalle R, et al. Association of the rs7903146 and rs12255372 polymorphisms in the TCF7L2 gene with type 2 diabetes in a population from northeastern Brazil. *Genet Mol Res.* 2014;13(3):7889-98.
96. Yan Y, North KE, Ballantyne CM, Brancati FL, Chambless LE, Franceschini N, et al. Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Polymorphism and Context-Specific Risk of Type 2 Diabetes in African American and Caucasian Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2009;58(1):285-289.
97. Nitz I, Fisher E, Weikert C, Burwinkel B, Li Y, Möhlig M, et al. Association analyses of GIP and GIPR polymorphisms with traits of the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(8):1046-52.
98. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2131-57.
99. Weizmann Institute of Science. GeneCards Human Gene Database. *GIPR* Gene [Internet]. Israel: Weizmann Institute of Science; 1996-2017 [cited 2017 Mar 10]. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GIPR&keywords=gipr>.
100. Ishii H, Sato Y, Takei M, Nishio S, Komatsu M. Glucose-Incretin Interaction Revisited. *Endocr J.* 2011;58:519–525.
101. Paschetta E, Hvalryg M, Musso G. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide: from pathophysiology to therapeutic opportunities in obesity-associated disorders. *Obes Rev.* 2011 Oct;12(10):813-28.
102. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(2):E199-206.
103. Teo AKK, Gupta MK, Doria A, Kulkarni RN. Dissecting diabetes/metabolic disease mechanisms using pluripotent stem cells and genome editing tools. *Molecular Metabolism.* 2015;4(9):593–604.

104. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937–48.
105. Wang T, Ma X, Tang T, et al. The effect of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (*GIP*) variants on visceral fat accumulation in Han Chinese populations. *Nutrition & Diabetes.* 2017;7(5):e278-. doi:10.1038/nutd.2017.28.
106. Burgdorf KS, Gjesing AP, Grarup N, Justesen JM, Sandholt CH, Witte DR, et al. Association studies of novel obesity-related gene variants with quantitative metabolic phenotypes in a population-based sample of 6,039 Danish individuals. *Diabetologia.* 2012;55(1):105-13.
107. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: 500 Anos de Povoamento [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2000 [acesso em 17 fev 2019]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv6687.pdf>.
108. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional – SISVAN. Brasília: Ministério da Saúde; 2011.
109. World Health Organization. WHO expert consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363:157-163.
110. Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta Multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) em América Latina el Caribe: Informe Preliminar [Internet]. In: XXXVI Reunión del Comité asesor de investigaciones em Salud; 9-11 jun 2001; Kingston, Jamaica: OPAS, 2002 [acesso em 20 fev 2018]. Disponível em: www.opas.org/program/sabe.htm.
111. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 [Internet]. São Paulo: Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica; 2016 [acesso em 20 fev 2018]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>.
112. Cômodo ARO, Dias ACF, Tomaz BA, Silva-Filho AA, Werustsky CA, Ribas DF, et al. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea [Internet]. São Paulo:

- Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, Projeto Diretrizes; 2009 [acesso em 14 dez 2016]. Disponível em: <http://www.abran.org.br/images/agosto2010/39-utilizacaobio.pdf>.
113. Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3 Supl.3):1-83.
114. Miller AS, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215.
115. National Center for Biotechnology Information. Reference SNP (rs) Report. rs2287019 [Internet]. USA: NIH/NLM/NCBI; 2018 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2287019>.
116. National Center for Biotechnology Information. Reference SNP (rs) Report. rs7903146 [Internet]. USA: NIH/NLM/NCBI; 2018 [cited 2019 Feb 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7903146>.
117. Thermo Fisher Scientific. Search Applied Biosystems TaqMan Assays [Internet]. USA: Thermo Fisher Scientific Inc.; 2017 [cited 2018 Apr 24]. Available from: <https://www.thermofisher.com/br/pt/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays.html>.
118. Rocha E. Síndrome metabólica: a sua existência e utilidade do diagnóstico na prática clínica. *Rev Port Cardiol.* 2012; 31(10):637-639.
119. Junqueira CLC, Costa GM, Magalhães MEC. Metabolic Syndrome: is cardiovascular risk higher than for its individual components? *Rev Bras Cardiol.* 2011;24(5):308-315.
120. Pfaffenseller RF, Lemaire DC, Almeida VFA, Bahamonde NMSG. Perfil sociodemográfico, comportamental e nutricional de adultos atendidos em uma Clínica-escola de Nutrição em Salvador, Bahia. *Rev. Ciênc. Méd. Biol.* 2017;16(3):380-386.
121. Salaroli LB, Barbosa GC, Moinho JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;13(7):1143-1152.

122. Pinho CPS, Diniz AS, Arruda IKG, Batista Filho M, Coelho PC, Sequeira LAS et al. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal em indivíduos na faixa etária de 25 a 59 anos do Estado de Pernambuco, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2013;29(2):313-324.
123. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(2):230-238.
124. Pinheiro RS, Viacava F, Travassos C, Brito AS. Gênero, morbidade, acesso e utilização de serviços de saúde no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*. 2002;7(4):687-707. doi: 10.1590/S1413-81232002000400007.
125. Lima Neto JCG, Oliveira JFSF, Souza MA, Araújo MFM, Damasceno MMC, Freitas RWJF. Prevalência da síndrome metabólica e de seus componentes em pessoas com diabetes *mellitus* tipo 2. *Texto Contexto Enferm*, 2018;27(3):e3900016. doi: 10.1590/0104-070720180003900016
126. Aragão JA, Bós AJG, Souza GC. Síndrome metabólica em adultos e idosos de comunidades quilombolas do centro-sul do Piauí, Brasil. *Estud. interdiscipl. envelhec*. 2014;19(2):501-512.
127. de Paula JAT, Moreira OC, da Silva CD, Silva DS, Amorim PRS. Prevalência de Síndrome metabólica em idosos de comunidades urbana e rural participantes do HIPERDIA do município de Coimbra/MG, Brasil. *Investigación y Educación en Enfermería*. 2015;33(2):325-333. doi: 10.17533/udea.iee.v33n2a15
128. Franco GPP, Scala LCN, Alves CJ, França VGA, Cassanelli T, Jardim PCBV. Síndrome metabólica em Hipertensos de Cuiabá - MT: Prevalência e Fatores Associados. *Arq Brasil Cardiol*. 2009;92(6):472-8.
129. Dutra ES, de Carvalho KM, Miyazaki E, Hamann EM, Ito MK. Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr*. 2012;4(1):20. doi:10.1186/1758-5996-4-20.
130. Katsoulis K, Paschou SA, Hatzi E, Tigas S, Georgiou I, Tsatsoulis A. TCF7L2 gene variants predispose to the development of type 2 diabetes mellitus among individuals with metabolic syndrome. *Hormones*. 2018;17(3):359-365. doi: 10.1007/s42000-018-0047-z.

131. Osei-Yeboah J, Owiredu WK, Norgbe GK, et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Components among People with Type 2 Diabetes in the Ho Municipality, Ghana: A Cross-Sectional Study. *Int J Chronic Dis*. 2017;2017.
132. Florez H, Silva E, Fernández V, Ryder E, Sulbarán T, Campos G, Calmón G, Clavel E, Castillo-Florez S, Goldberg R. Prevalence and risk factors associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in white, black, Amerindian and mixed hispanics in Zulia State, Venezuela. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;13(1):63–77. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.018.
133. Khan Yasmee, Lalchandani Arati, Gupta Ajesh Chandra, Khadanga Sagar, Kumar Sanjeev. Prevalence of metabolic syndrome crossing 40% in Northern India: Time to act fast before it runs out of proportions. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2018;7(1):118-123.
134. Marquezine GF, Oliveira CM, Pereira AC, Krieger JE, Mill JG. Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: Social class and gender-specific interaction. *International Journal of Cardiology*. 2008;129(2):259–265.
135. Pradhan A. Sex Differences in the Metabolic Syndrome: Implications for Cardiovascular Health in Women. *Clinical Chemistry*. 2014;60(1):44-52. doi: 10.1373/clinchem.2013.202549.
136. Institute of Medicine. Committee on Understanding the Biology of Sex and Gender Differences; Wizemann TM, Pardue ML, editors. *Exploring the Biological Contributions to Human Health: Does Sex Matter?* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001 [accessed 2018 Nov 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222292/>.
137. Malta DC, Moura L, Bernal RTI. Diferenciais dos fatores de risco de Doenças Crônicas não Transmissíveis na perspectiva de raça/cor. *Ciênc. saúde coletiva*. 2015;20(3):713-725.
138. Golden SH, Brown A, Cauley JA, et al. Health disparities in endocrine disorders: biological, clinical, and nonclinical factors--an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1579-639. doi: 10.1210/jc.2012-2043.
139. Spanakis EK, Golden SH. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep*. 2013;13(6):814-23.

140. Brito IC, Lopes AA, Araújo LMB. Associação da cor da pele com diabetes mellitus tipo 2 e intolerância à glicose em mulheres obesas de Salvador, Bahia. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(5):475-480.
141. Mandour I, Darwish R, Fayez R, Naguib M, El-Sayegh S. TCF7L2 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus, a Pilot Study. *Biomed Pharmacol J.* 2018;11(2).
142. Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi Rui, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(5):582-594.
143. Attie AD, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res.* 2009;50 Suppl:S395-9.
144. Machado UF, Schaan BD, Seraphim PM. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):177-189. doi: 10.1590/S0004-27302006000200004
145. Jainandunsing S, Koole HR, van Miert JNI, Rietveld T, Wattimena JLD, Sijbrands EJG, et al. Transcription factor 7-like 2 gene links increased in vivo insulin synthesis to type 2 diabetes. *EBioMedicine.* 2018;30:295-302.
146. Moran Y, Labrador L, Camargo ME, Fernández D, Chiurillo MA. Design of an allele-specific PCR assay to genotype the rs12255372 SNP in a pilot study of association between common TCF7L2 polymorphisms and type 2 diabetes in Venezuelans. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2016 Jun;60(3):246-251.
147. Cauchi, S, Meyre D, Choquet H, Dina C, Born C, Marre M, et al. TCF7L2 variation predicts hyperglycemia incidence in a French general population: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study. *Diabetes.* 2006;55:3189-3192.
148. da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, Tarasov AI, Carzaniga R, Kronenberger K, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet beta-cells. *Diabetes.* 2009;58(4):894-905.
149. Cropano C, Santoro N, Groop L, Dalla Man C, Cobelli C, Galderisi A, et al. The rs7903146 Variant in the *TCF7L2* Gene Increases the Risk of Prediabetes/Type 2 Diabetes in Obese Adolescents by Impairing β -Cell Function and Hepatic Insulin Sensitivity. *Diabetes care.* 2017;40(8):1082-1089.

150. Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J, Maedler K. Transcription factor 7-like 2 regulates beta-cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes*. 2008;57(3):645–653. doi: 10.2337/db07-0847.
151. Shu L, Matveyenko AV, Kerr-Conte J, Cho JH, McIntosh CH, Maedler K. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function. *Hum Mol Genet*. 2009;18(13):2388-99.
152. Saxena R, Hivert MF, Langenberg C, Tanaka T, Pankow JS, Volleweider P, et al. Genetic variation in GIPR influences the glucose and insulin responses to an oral glucose challenge. *Nat Genet*. 2010;42(2):142-8.
153. Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, et al. NUDT3 rs206936 is associated with body mass index in obese Japanese women. *Endocrine Journal*. 2013;60(8):991–1000.
154. Nakayama K, Watanabe K, Boonvisut S, Makishima S, Miyashita H, Iwamoto S. Common variants of GIP are associated with visceral fat accumulation in Japanese adults. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307:G1108-G1114.



Instituto de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação
Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas
Avenida Reitor Miguel Calmon s/n - Vale do Canela. CEP: 40110-100
Salvador, Bahia, Brasil

<http://www.ppgorgsistem.ics.ufba.br>