



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E
SOCIEDADE NA AMAZÔNIA

BÁRBARA DE ALENCAR OLIVEIRA

PACIENTES PORTADORES DE DIABETES *MELLITUS* TIPO2 ATENDIDOS NO
INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM-
IPAMB: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS

BELÉM – PA

2019

BÁRBARA DE ALENCAR OLIVEIRA

PACIENTES PORTADORES DE DIABETES *MELLITUS* TIPO2 ATENDIDOS NO
INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM- IPAMB:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia (PPGSAS), do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), da Universidade Federal do Pará (UFPA) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Epidemiologia das doenças infecciosas e crônicas não transmissíveis na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro.

BELÉM - PA

2019

BÁRBARA DE ALENCAR OLIVEIRA

PACIENTES PORTADORES DE DIABETES *MELLITUS* TIPO2 ATENDIDOS NO
INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM- IPAMB:
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E GENÉTICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia (PPGSAS), do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), da Universidade Federal do Pará (UFPA) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Epidemiologia das doenças infecciosas e crônicas não transmissíveis na Amazônia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Farias Guerreiro (Orientador)

Universidade Federal do Pará (UFPA)

Prof.^a Dra. Jocileide de Sousa Gomes

Universidade Federal do Pará. (UFPA)

Prof.^a Dra. Naíza Nayla Bandeira de Sá

Universidade Federal do Pará (UFPA)

A Deus e aos meus pais Ana e Joaquim, por todo amor e dedicação.

À minha irmã Deborah, pelo apoio e companheirismo.

Ao meu sobrinho Heitor, que é o nosso raio de luz.

E à minha sobrinha Maria Luiza, que é a flor mais linda do nosso jardim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma me ajudaram durante esta longa jornada. Foram dois anos de muito trabalho, aprendizado e amizade. Este trabalho contém um pouco de mim e de todos com quem convivi durante este período. Mais uma vez, obrigada!

Gostaria de agradecer em especial:

A todos os professores, funcionários e colegas do mestrado;

Ao meu orientador Prof. Dr. João Farias Guerreiro;

A todos que aceitaram participar da pesquisa e que tiveram disposição para responder ao formulário e ter uma amostra do sangue coletado.

Aos estagiários que participaram da coleta de sangue, da extração de DNA e da genotipagem dos marcadores genéticos: Dennyson Leandro Mathias da Fonseca, Emanuelle Lamarão Oliveira, Adailson Monteiro Rodrigues, Ana Carolina Brito de Farias Hage Alves, Jéssica Lígia Picanço Machado, Yure Jefferson da Cruz do Nascimento, John Cley da Silva Costa.

Ao Instituto de Previdência e Assistência do Município de Belém-IPAMB, e às profissionais: Paula Ataíde Mendes, Alcione dos Reis Pereira e Edite Maria Barbosa Galvão.

À Prof. Dra. Fernanda Andreza de Pinho Lott Figueiredo do Laboratório de genética da Universidade Federal do Pará.

À Universidade Federal do Pará.

“Sempre chegamos ao sítio aonde nos esperam”

(José de Sousa Saramago)

RESUMO

O diabetes *mellitus* tem sido considerado a epidemia do século XXI e, a cada ano que passa, o número de pessoas com a doença só aumenta em todo o mundo. Trata-se de uma doença causada por fatores modificáveis, como dieta hipercalórica e sedentarismo; e fatores não modificáveis, como herdabilidade genética. Este trabalho teve como objetivo geral descrever a ocorrência de marcadores genéticos associados ao diabetes *mellitus* tipo2 na população do município de Belém do Pará, Brasil. Os objetivos específicos foram: validar a associação entre diabetes *mellitus* tipo2 e os *SNPS*: *KCNJ11* rs5219, *TCF7L2* rs7901695, *PPAR γ* rs1801282, *ABCA1* rs9282541, *FTO* rs8050136 e rs9939609; e investigar a associação entre fatores relacionados ao desenvolvimento e evolução do diabetes *mellitus* tipo2 como: IMC, circunferência da cintura, hipertensão arterial sistêmica, sedentarismo, tabagismo, etilismo e síndrome metabólica. Para isso, foi aplicado um formulário de pesquisa e coletado sangue para extração do DNA. Realizou-se um estudo de caso-controle que contou com 147 indivíduos. A amostra foi formada por 54 mulheres e 49 homens, totalizando 103 indivíduos com a doença, e o grupo controle 27 mulheres e 17 homens sem diabetes *mellitus* tipo2, pré-diabetes ou qualquer outro tipo de diabetes, totalizando 44 indivíduos. A pesquisa foi realizada no Instituto de Previdência e Assistência do Município de Belém. Dos genes pesquisados, apenas o *KCNJ11* rs5219 foi estatisticamente significativo nas mulheres (n=81, p=0,025). Dos fatores associados ao diabetes *mellitus* tipo2, apenas a síndrome metabólica apresentou significância estatística em ambos os gêneros (p=0,01).

Palavras-chave: Diabetes *mellitus*. Diabetes *mellitus* tipo 2. Polimorfismo de nucleotídeo simples. Marcadores genéticos do diabetes *mellitus*. Epidemiologia genética.

ABSTRACT

Diabetes *mellitus* has been considered a 21st century epidemic and each year the number of people with the disease increases worldwide. It is a disease caused by modifiable factors such as hypercaloric diet, sedentary lifestyle, and non-modifiable factors such as genetic heritability. The objective of this study was to describe the occurrence of genetic markers associated with type 2 diabetes *mellitus* in the population of the city of Belém do Pará, Brazil. The specific objectives were: to validate the association between type 2 diabetes *mellitus* and the genes: KCNJ11 rs5219, TCF7L2 rs7901695, PPAR γ rs1801282, ABCA1 rs9282541, FTO rs8050136 and rs9939609; and investigate the association between factors related to the development and evolution of type 2 diabetes *mellitus* such as: BMI, waist circumference, systemic arterial hypertension, sedentary lifestyle, smoking, alcoholism and metabolic syndrome. A research form was applied and blood was collected for DNA extraction. A case-control study was conducted with 147 individuals. The sample consisted of 54 women and 49 men, totaling 103 individuals with the disease, and the control group with 27 women and 17 men without type 2 diabetes *mellitus*, pre-diabetes or any other type of diabetes, totaling 44 individuals. The study was carried out at the Belém Municipal Institute of Welfare and Care. Regarding the genes studied, only KCNJ11 rs5219 was statistically significant in women ($n = 81$, $p = 0.025$). Considering the factors associated with type 2 diabetes *mellitus*, only the metabolic syndrome presented statistical significance in both genders ($p = 0.01$).

Keywords: Diabetes *mellitus*. Type 2 diabetes *mellitus*. Single nucleotide polymorphism. Type 2 diabetes *mellitus* genetic markers. Genetic epidemiology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação Internacional da Obesidade segundo o IMC e risco de doença que divide a adiposidade em graus ou classes	24
Tabela 2	Comparação das frequências alélicas entre os ameríndios brasileiros e a população do <i>1000 Genomes Project</i>	69
Tabela 3	Características gerais da população estudada	70
Tabela 4	Valores da média e do desvio padrão do grupo etário e do IMC da população do estudo	71
Tabela 5	Frequências das variáveis estudadas na população	73
Tabela 6	Frequências dos marcadores genéticos estudados na população.....	78
Tabela 7	Frequências dos marcadores genéticos estudados na população de acordo com o gênero.....	80
Tabela 8	Frequências dos alelos estudados na população.....	82

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Pesquisas publicadas no Brasil referentes a marcadores genéticos para DM2.....	19
Quadro 2	Obesidade visceral (circunferência abdominal): medidas de circunferência abdominal	25
Quadro 3	Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade	25
Quadro 4	Classificação laboratorial das dislipidemias	26
Quadro 5	Metas para o controle glicêmico do DM2 através da HbA1c	30
Quadro 6	Prevalência dos diagnósticos médicos de DM nas capitais dos estados brasileiros	43
Quadro 7	Marcadores genéticos	61

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Prevalência do DM2(%) e anos de estudo	42
Gráfico 2	Prevalência do DM2(%) e faixa etária	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABCA1	<i>Adenosine binding cassette transporter proteins 1</i>
ABEP	Associação Brasileira de Pesquisa
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AGE	<i>Advanced glycation end-products</i>
Anti-GAD	<i>Anti-glutamic acid descarboxylase</i>
ApoB100	Apolipoproteínas B
AVC	Acidente vascular cerebral
CC	Circunferência da cintura
DAP	Doença arterial periférica
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DL	Desequilíbrio de ligação
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DM1	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
DM2	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EUA	Estados Unidos da América
FID	Federação internacional de Diabetes
FTO	<i>Fat mass and obesity associated</i>
GLP1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
GWA	<i>Genome wide association</i>
HapMap	<i>International HapMap Consortium</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HHEX	<i>Hematopoietically expressed homeobox</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de massa corporal
IPAMB	Instituto de Previdência e assistência do Município de Belém
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate 1</i>

IRS-2	<i>Insulin receptor substrate 2</i>
KCNJ11	<i>Potassium voltage-gated channel subfamily J member 11</i>
LADA	<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MODY	<i>Maturity- onset diabetes of the young</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PPAGR γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SLC30A8	<i>Solute carrier Family 30</i>
SM	Síndrome metabólica
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TCF7L2	<i>Transcription fator 7- like 2</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
UFPA	Universidade Federal do Pará
VIGITEL	Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Objetivos	18
<i>1.1.1</i>	<i>Objetivo geral</i>	18
<i>1.1.2</i>	<i>Objetivos específicos</i>	18
1.2	Justificativa	18
1.3	Pergunta	19
1.4	Metodologia	19
<i>1.4.1</i>	<i>Local e período da pesquisa</i>	19
<i>1.4.2</i>	<i>Característica do estudo</i>	20
<i>1.4.3</i>	<i>População do estudo</i>	21
<i>1.4.4</i>	<i>Amostra</i>	21
<i>1.4.4.1</i>	<i>Critérios de inclusão da amostra</i>	22
<i>1.4.4.2</i>	<i>Critérios de exclusão da amostra</i>	22
<i>1.4.5</i>	<i>Grupo controle</i>	22
<i>1.4.5.1</i>	<i>Critérios de inclusão do grupo controle</i>	22
<i>1.4.5.2</i>	<i>Critérios de exclusão do grupo controle</i>	22
1.5	Elementos do Formulário de Pesquisa	23
<i>1.5.1</i>	<i>Avaliação sociodemográfica</i>	23
<i>1.5.2</i>	<i>Atividade física</i>	23
<i>1.5.3</i>	<i>Tabagismo e alcoolismo</i>	23
<i>1.5.4</i>	<i>Histórico de DM2, HAS, antecedente pessoal e familiar</i>	24
<i>1.5.5</i>	<i>Avaliação antropométrica</i>	24
<i>1.5.5.1</i>	<i>Índice de Massa Corporal</i>	24
<i>1.5.5.2</i>	<i>Circunferência da cintura</i>	25
<i>1.5.5.3</i>	<i>Avaliação da Pressão Arterial</i>	25
<i>1.5.6</i>	<i>Exames laboratoriais</i>	26
<i>1.5.7</i>	<i>Síndrome metabólica</i>	26
1.6	Marcadores genéticos	27
1.7	Análise estatística	28
1.8	Riscos, prevenção e benefícios para o sujeito da pesquisa.	28
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	Diabetes Mellitus	29
<i>2.1.1</i>	<i>Mecanismo e efeitos da hiperglicemia</i>	31
<i>2.1.2</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 1</i>	33
<i>2.1.3</i>	<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	34

2.1.4	<i>Diabetes mellitus gestacional</i>	37
2.1.5	<i>Outros tipos específicos de diabetes mellitus</i>	38
2.1.5.1	<i>MODY-Maturity- Onset- Diabetes of the Young</i>	38
2.2	Epidemiologia Do Diabetes Mellitus Tipo 2	39
2.2.1	<i>Diabetes mellitus tipo 2 e os grupos étnicos</i>	43
2.2.2	<i>Complicações ao associadas ao diabetes mellitus tipo 2</i>	46
2.2.2.1	<i>Nefropatia diabética</i>	47
2.2.2.2	<i>Retinopatia diabética</i>	48
2.2.2.3	<i>Neuropatia periférica diabética.</i>	48
2.2.2.4	<i>Doenças cardiovasculares</i>	48
2.3	Doenças Associadas ao Diabetes Mellitus Tipo 2	50
2.3.1	<i>Obesidade</i>	50
2.3.2	<i>Dislipidemia</i>	51
2.3.3	<i>Hipertensão arterial sistêmica</i>	52
2.4	As Consequências do Diabetes Mellitus Tipo 2 e a Importância da Prevenção	53
2.5	Genética do Diabetes Mellitus Tipo 2	54
2.5.1	<i>Marcadores Genéticos</i>	61
2.5.1.1	<i>KCNJ11</i>	62
2.5.1.2	<i>TCF7L2</i>	63
2.5.1.3	<i>PPARγ</i>	64
2.5.1.4	<i>ABCA1</i>	66
2.5.1.5	<i>FTO</i>	67
3	RESULTADOS	70
4	DISCUSSÃO	84
5	CONCLUSÃO	93
	REFERÊNCIAS	94
	APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE PESQUISA PARA COLETA DE INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS, SOCIOECONÔMICAS, COMPORTAMENTAIS E GENÉTICAS (HISTÓRICO FAMILIAR DE DOENÇAS)	108
	APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	110
	ANEXO A - CRITÉRIO DE CLASSE ECONÔMICA BRASIL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PESQUISA- ABEP, 2018	112
	ANEXO B - TERMO DE ACEITE DO INSTITUTO DE PREVICÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM-IPAMB	113
	ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	114

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes *mellitus* (DM) faz parte do grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (PETERMANN *et al.*, 2017, p. 50). É uma doença prevalente e considerada uma epidemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (MARASCHIN *et al.*, 2010, p. 40).

A OMS define como DCNT: doenças cerebrovasculares, cardiovasculares, respiratórias, renovasculares, bucais, ósseas e articulares, neoplasias, desordens mentais, neurológicas, genéticas, patologias oculares e auditivas. Os fatores de riscos das DCNT são classificados em não modificáveis (sexo, idade e herança genética) e modificáveis ou comportamentais (tabagismo, alimentação, inatividade física, consumo de álcool e outras drogas) (BRASIL, 2008, p. 6).

As mudanças nutricionais, demográficas e epidemiológicas pelo qual o mundo vem passando nas últimas décadas ocasionou o aumento da morbidade e da mortalidade pelas DCNT. Em 1990, elas representaram 43% dos anos de vida diminuídos por incapacidade e, em 2010, esse número aumentou para 54%. Em 2009, mais de 70% das mortes em todo o mundo foram atribuídas às DCNT, afetando principalmente a população mais pobre. No Brasil, em 2009 as DCNT representaram 66% das doenças referidas. Dentre as DCNT, o DM tipo 2 (DM2) se destacou e em 2010 foi considerado uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo (FLOR *et al.*, 2015, p. 2).

O DM tem sido considerado a epidemia do século XXI. Em 1985, estimava-se haver 30 milhões de adultos com DM em todo o mundo. Em 1995, este número passou para 135 milhões e chegou a 173 milhões em 2002 (ZAPAROLLI *et al.*, 2013, p. 13). A OMS acredita que em 2014 atingiu 422 milhões de pessoas diagnosticadas com DM (PAMUNGKAS; CHAMROONSAWASDI; VATANASOMBOON, 2017, p. 1).

Acredita-se que o DM2 corresponde a cerca de 90% a 95% dos casos (BAO, W. *et al.*, 2013, p. 1197). É uma doença que chama a atenção pelo aumento da prevalência e pelos transtornos e complicações que pode provocar (DIAZ *et al.*, 2016, p. 6).

O aumento da prevalência do DM2, as morbidades decorrentes das complicações, as altas taxas de hospitalização e de mortalidade geram danos econômicos e sociais significativos. Em 2014, o DM foi responsável por 4,9 milhões de mortes no mundo, representando 11% do gasto total com a saúde de adultos. No Brasil, 5,3% dos óbitos ocorridos em 2011 foram devido ao DM (ISER *et al.*, 2015, p.306).

O DM2 é causado por fatores modificáveis e não modificáveis. Os fatores modificáveis compreendem o estilo de vida como a adoção de uma dieta hipercalórica, do sedentarismo e do tabagismo (BRASIL, 2008, p. 6). Dentre os fatores não modificáveis, encontra-se os genéticos, idade, raça ou etnia (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1256).

Os estudos com gêmeos e familiares corroboraram para a importância da genética, em conjunto com os fatores comportamentais, para a etiologia da doença. Contudo, as variantes genéticas conhecidas não explicam totalmente a herdabilidade. Acredita-se que com a descoberta de novas variantes e de novas associações, o fator genético poderá ser explicado (VASSY; MEIGS, 2012, p. 5).

O campo da genética de doenças complexas como o DM2 vem passando por um rápido progresso ao longo dos últimos tempos. Com o surgimento de tecnologias como as varreduras de associação do genoma completo (GWA, acrônimo de *Genome wide association*) e de projetos como o *HapMap (International HapMap Consortium)*, que forneceu informações sobre a variação comum em todo o genoma humano, houve um grande avanço para a compreensão das bases genéticas do DM2. Entretanto, ainda há muitas perguntas sem respostas, e por isso as pesquisas devem continuar (ZEGGINI, 2007, p. 1181).

Destaca-se que as pesquisas genéticas são uma ferramenta a mais contra o DM2. As medidas comportamentais como hábitos de vida mais saudáveis, adesão ao tratamento e o autocuidado, continuam sendo primordiais para combater a doença.

É de fundamental importância trabalhar a educação em saúde e que haja uma contínua avaliação da efetividade e da qualidade do tratamento dos pacientes com DM (TERRA; GOULART; BAVARESCO, 2011, p. 160). Os cuidados com os portadores de DM devem ser praticados dentro de um sistema de saúde organizado com uma equipe atuando de forma integrada, tendo como base o nível primário de atenção à saúde (PETERMANN *et al.*, 2015, p. 53).

As novas estratégias para se obter sucesso no controle do DM valorizam a participação de todos e a parceria entre órgãos governamentais e sociedade civil nas ações de prevenção, de detecção e de controle do DM (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.12). Espera-se, com o conhecimento genético, melhorar essas ações. Este estudo pretende contribuir com o aumento do conhecimento sobre o DM2 por meio de pesquisa de frequências de marcadores genéticos, bem como da observação da população com DM2, através da aplicação de formulário de pesquisa.

1.1 Objetivos

1.1.1 *Objetivo geral*

Descrever a ocorrência de marcadores genéticos associados ao DM2 na população do município de Belém do Pará, Brasil.

1.1.2 *Objetivos específicos*

1. Validar a associação entre DM2 e polimorfismos de nucleotídeo único (*SNP*, do acrônimo *single nucleotide polymorphism*) dos genes previamente identificados em estudos de associação genômica ampla. Os referidos genes e respectivos *SNP* são: *KCNJ11* (*potassium voltage-gated channel subfamily J member 11*), *SNP* rs5219; *TCF7L2* (*Transcription fator 7- like 2*), *SNP* rs7901695; o *PPAR γ* (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*), *SNP* rs1801282; *ABCA1* (*adenosine binding cassette transporter proteins 1*), *SNP* rs9282541; o *FTO* (*fat mass and obesity associated*), *SNP* rs8050136 e rs9939609;
2. Investigar a associação do DM2 com fatores relacionados ao desenvolvimento e evolução da doença como: índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM), sedentarismo, tabagismo e etilismo.

1.2 Justificativa

O aumento alarmante de indivíduos com DM em todo o mundo, principalmente o DM2, vem preocupando a todos. As complicações da doença geram aumento do número de morbimortalidade e dos custos para a saúde.

O DM2 é causado por uma interação entre fatores genéticos, comportamentais e ambientais. Muitas variantes genéticas já foram associadas a esse tipo de DM, porém ainda há uma grande lacuna para explicar a herdabilidade e a arquitetura genética do mesmo.

Acredita-se que com o conhecimento genético, haverá possibilidade de se fazer o diagnóstico precoce para o risco de DM2 e com isso, adotar medidas preventivas mais efetivas para evitar ou postergar o surgimento da doença. Apesar disso, poucos trabalhos sobre o tema já foram publicados no Brasil, o que justifica a realização deste trabalho. Foi solicitado um

levantamento à Biblioteca Central da UFPA, para saber quantas pesquisas haviam sido publicadas no Brasil sobre o tema marcadores genéticos para DM2. O resultado encontra-se no Quadro 1:

Quadro 1 – Pesquisas publicadas no Brasil referentes a marcadores genéticos para DM2

Autores/ ano	Título	Bases de dados
REIS, A. F., VELHO, G., 2002	Bases genéticas do diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	SciELO
TAVARES, V., HIRATA, M. H., HIRATA, R. C., 2007	Receptor ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (<i>PPARγ</i>): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica	SciELO
LIMA, P. H. B., ORLANDELLI, R. C., PAMPHILE, J. C., 2017	Marcadores genéticos como ferramentas para o diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> : uma revisão.	PubMed, SciELO
MORAES, R. C. S., ASSIS, C. S., DINIZ, T. G., 2017	Diabetes tipo 2: suas alterações genéticas e o uso de dieta do mediterrâneo como forma terapêutica no tratamento da doença- Uma revisão	Lilacs, SciELO
SOUZA, S. W., ALCAZAR, L. P., ARAKAKI, P. A., WEISS, I. C. R. S., ALBERTON, D., PICHETH, G., REGO, F. G. M.	Polymorphism E23R (rs5219) in the KCNJ11 gene in Europe-Brazilian subjects with type 1 and 2 diabetes	PubMed

Observação: Lilacs (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe em Ciências da Saúde), Pubmed (*US National Library of Medicine*) e Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*).

Fonte: Dados obtidos na Biblioteca Central da UFPA em 2019.

1.3 Pergunta

Os marcadores genéticos associados ao DM2 serão encontrados com que frequência na população de uma cidade da região norte do Brasil?

1.4 Metodologia

1.4.1 Local e período da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Instituto de Previdência e Assistência do Município de Belém - IPAMB, no período de 2 de julho de 2018 a 7 de fevereiro de 2019. O IPAMB localiza-se em Belém, capital do estado do Pará. Trata-se de uma autarquia municipal da administração indireta da Prefeitura Municipal de Belém, órgão gestor do Regime Próprio de Previdência Social do município e do Plano de Assistência Básica à Saúde e Social. A instituição atende os servidores públicos municipais ativos, inativos, pensionistas e dependentes (IPAMB, 2013).

1.4.2 Característica do estudo

Trata-se de um estudo de caso-controle não pareado. Foram adotados os seguintes procedimentos:

1. A pesquisa bibliográfica foi realizada em livros e artigos de revistas indexadas. Foram considerados os periódicos indexados nas seguintes bases de dados: Pubmed (*US National Library of Medicine*), Lilacs (Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe em Ciências da Saúde) e Scielo (*Scientific Electronic Library Online*). Para o levantamento bibliográfico, foram utilizadas as palavras chaves: diabetes *mellitus*, diabetes *mellitus* tipo 2, marcadores genéticos do diabetes *mellitus*, polimorfismo de nucleotídeo simples e epidemiologia genética;
2. Foi aplicado um formulário de pesquisa (Apêndice A) durante as consultas dos participantes que aceitaram participar do estudo. Eles assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) em duas vias (Apêndice B). Uma via ficou com o participante e a outra com a pesquisadora. O participante foi informado de que poderia desistir de participar a qualquer momento do período da pesquisa. Não houve desistência. Os formulários de pesquisa e planilhas foram arquivados e após cinco anos finalizado a pesquisa, serão incinerados;
3. O exame físico foi realizado durante a consulta pela pesquisadora. Foram aferidos: peso, altura, CC e pressão arterial (PA). Os exames laboratoriais foram trazidos pelos participantes ou obtidos nos prontuários. Foram considerados os resultados dos exames realizados em jejum com até três meses da data da consulta. Foram eles: glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c), colesterol total, HDL (*high density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) e triglicerídeos;

4. Para obtenção dos marcadores genéticos, foram colhidos 2ml de sangue periférico dos grupos da amostra e do controle para a extração do DNA (*deoxyribonucleic acid*). A coleta foi realizada por dois técnicos do laboratório de genética da Universidade Federal do Pará (UFPA);
5. A pesquisa ocorreu no IPAMB, às quintas-feiras, pelo período da manhã. Foi aberta uma agenda para captar tanto os indivíduos da amostra quanto do grupo controle neste período. Devido à forma como a instituição funciona, a agenda teve que ser de livre demanda. O único critério que pode ser fixado foi de que os indivíduos agendados tivessem 45 anos ou mais de idade. Portanto, a amostra foi por conveniência;
6. Foram destinados dois consultórios para a pesquisa. Em um dos consultórios a pesquisadora aplicava o formulário de pesquisa e realizava o exame físico. Posteriormente, os participantes eram encaminhados para o outro consultório onde era coletado o sangue;
7. Ao final das pesquisas, o biorrepositório foi armazenado em conformidade com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde número 441 de 12 de maio de 2011;
8. A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa, sendo aprovada pela Plataforma Brasil no dia 30 de maio de 2018, CAAE 87874318.6.0000.0018, nº do parecer 2.684.590 (Apêndice C). O estudo seguiu a Resolução 466/2012, de acordo com o inciso III dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos. Por se tratar de uma pesquisa com marcadores genéticos também foram observados os princípios da Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos e da Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos.

1.4.3 População do estudo

A população compreende indivíduos com DM2 do município de Belém do Pará, Brasil.

1.4.4 Amostra

A amostra compreende 54 mulheres e 49 homens, totalizando 103 indivíduos com DM2, com 45 anos ou mais de idade, atendidos no IPAMB e que aceitaram participar da pesquisa.

1.4.4.1 Critérios de inclusão da amostra

- a. Ter o diagnóstico de DM2;
- b. Ter 45 anos ou mais de idade;
- c. Ser atendido no IPAMB;
- d. O diagnóstico de DM2 ter sido feito a partir dos 40 anos de idade;
- e. Ter parente de primeiro grau com DM;
- f. Ter antecedente de sobrepeso ou obesidade antes do diagnóstico de DM2.

1.4.4.2 Critérios de exclusão da amostra

- a. Não apresentar pelo menos um dos itens citados nos critérios de inclusão;
- b. Ter doença autoimune;
- c. Fazer uso de insulina.

1.4.5 Grupo controle

O grupo controle compreende 27 mulheres e 17 homens, totalizando 44 indivíduos atendidos no IPAMB, sem o diagnóstico anterior de pré-diabetes, DM2 ou outro tipo de DM, com 45 anos ou mais de idade, que não tivessem parentesco de primeiro grau com DM e que aceitaram participar da pesquisa.

1.4.5.1 Critérios de inclusão do grupo controle

- a. Ter 45 anos ou mais de idade;
- b. Ser atendido no IPAMB.

1.4.5.2 Critérios de exclusão do grupo controle

- a. Não apresentar pelo menos um dos itens citados nos critérios de inclusão;
- b. Ter diagnóstico prévio de pré-diabetes ou qualquer tipo de DM;
- c. Ter doença autoimune;
- d. Ter parente de primeiro grau com DM;

e. Ter irmãos com DM.

Os critérios de inclusão e de exclusão utilizados para a escolha dos indivíduos da amostra e do grupo controle foram baseados nas condições para rastreamento do DM2 utilizados pela Associação Americana de Diabetes (ADA, acrônimo de *American Diabetes Association*) (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 52).

1.5 Elementos do formulário de pesquisa

1.5.1 Avaliação sociodemográfica

Foi realizada através de perguntas sobre: gênero, idade, raça autorreferida, escolaridade e classe econômica. Foi utilizado o critério de classe econômica Brasil da Associação Brasileira de Pesquisa - ABEP, 2018 (Anexo A).

1.5.2 Atividade física

Foi questionado se a/o participante praticava atividade física e com que frequência na semana (pelo número de dias) e no dia (pelo número de horas). Foi considerado ativo o indivíduo que cumprisse as recomendações de acordo com a classificação do IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*).

As recomendações são: atividade física vigorosa (≥ 3 dias semanas e ≥ 20 minutos/ sessão); moderada ou caminhada (≥ 5 dias semanas e ≥ 30 minutos/ sessão); qualquer atividade somada (≥ 5 dias semanas e ≥ 150 minutos/ sessão) (SILVA *et al* 2007, p. 40).

1.5.3 Tabagismo e alcoolismo

No item tabagismo, as possibilidades de respostas foram: não tabagista, tabagista e ex-tabagista. Foi considerada a resposta do paciente (autorrelato). No caso do tabagista, não foi mensurada a carga tabágica e o tempo de consumo. Foi considerado ex-tabagista o paciente que se declarou nesta condição e que estava pelo menos há um mês sem fumar (FONSECA *et al*, 2013, p. 49).

No item etilismo, as possibilidades de respostas foram: consome bebida alcoólica, não consome bebida alcoólica e ex etilista. Foi considerado ex-etilista o paciente que se

declarou nesta condição e que estava pelo menos há três meses sem consumir álcool (SANTOS *et al*, 2013, p. 122).

1.5.4 Histórico de DM2, HAS, antecedente pessoal e familiar

Foi perguntado sobre histórico de HAS, de complicações macrovasculares e microvasculares, de DM gestacional, de macrossomia fetal, de sobrepeso ou de obesidade antes do diagnóstico de DM2, de doença autoimune, antecedente familiar de primeiro grau com DM, idade do diagnóstico de DM2 e tratamento medicamentoso. As perguntas foram baseadas nos critérios para rastreamento do DM2 utilizados pela ADA (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 52).

1.5.5 Avaliação antropométrica

Foram realizadas as aferições da CC, da PA, do peso e da altura para o cálculo do IMC.

1.5.5.1 Índice de Massa Corporal

Foi utilizada uma balança antropométrica. De posse das medidas, do peso e da altura, o IMC foi calculado utilizando-se a fórmula: $[IMC = \text{MASSA (Kg)} / \text{Estatura}^2(\text{m}^2)]$ (ABESO, 2016, p. 15). A classificação foi feita conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação Internacional da obesidade segundo o IMC e risco de doença que divide a adiposidade em graus ou classes

IMC (Kg/m ²)	Classificação	Obesidade grau/classe	Risco de doença
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou eutrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	I	Elevado
35-39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥40,0	Obesidade grave	III	Muitíssimo elevado

Fonte: *World Health Organization* (ABESO, 2016, p. 16)

1.5.5.2 Circunferência da cintura

Para medir a CC, utilizou-se uma fita antropométrica, posicionada na menor curvatura localizada entre as costelas e a crista ilíaca (OLIVEIRA; RODRIGUES, 2016, p. 91). Esta medida está fortemente associada à área de gordura visceral e ao risco de doença cardiovascular (DCV) (VASQUES *et al.*, 2010, p. 15). Os valores de corte da CC estão no Quadro 2.

Quadro 2 - Obesidade visceral (circunferência abdominal): medidas de circunferência abdominal

Pontos de corte do perímetro da cintura
Europídeos: $\geq 94\text{cm}$ (H); $\geq 80\text{cm}$ (M)
Sul-africanos, Mediterrâneo Ocidental e Oriente Médio: idem a europídeos
Sul-asiáticos e chineses: $\geq 90\text{cm}$ (H); $\geq 80\text{cm}$ (M)
Japoneses: $\geq 90\text{cm}$ (H); $\geq 85\text{cm}$ (M)
Sul-americanos e América Central: usar referências dos sul-asiáticos

Fonte: Federação Internacional de diabetes (ABESO, 2016, p. 17).

1.5.5.3 Avaliação da Pressão Arterial

Foi realizada através de aferição da PA durante aplicação do formulário de pesquisa. Os indivíduos permaneceram sentados em uma cadeira por 10 minutos e ao final desse período, a PA foi aferida três vezes. Foi registrado a média dos valores. De acordo com os resultados obtidos, os indivíduos foram classificados (Quadro 3):

Quadro 3 - Classificação da PA de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade

Classificação	PAS⁽¹⁾ (mmHg)	PAD⁽²⁾ (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-109
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110

Obs.: (1) PAS (pressão arterial sistólica); (2) PAD (pressão arterial diastólica). Quando a PAS e a PAD situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da PA.

Considera-se hipertensão sistólica isolada se PAS $\geq 140\text{mmHg}$ e PAD $\leq 90\text{mmHg}$, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

Fonte: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (GOMES *et al.*, 2016, p.11).

1.5.6 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais foram trazidos pelos pacientes ou obtidos nos prontuários durante a aplicação do formulário. Foram considerados os resultados dos exames realizados em jejum e até três meses da data da consulta. Foram eles: glicemia de jejum, HbA1c, colesterol total, HDL, LDL e triglicérides.

De acordo com os critérios diagnósticos para o pré-diabetes, indivíduos do grupo controle que apresentaram glicemia de jejum $\geq 100\text{mg/dl}$ ou HbA1c $\geq 5,7\%$ foram excluídos da pesquisa (MILECH, A., OLIVEIRA, J. E. P., VENCIO, S., 2016, p. 11; SBD, 2017, p. 10).

A avaliação do perfil lipídico foi feita segundo os critérios estabelecidos pela Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose- 2017 conforme o Quadro 4.

Quadro 4- Classificação laboratorial das dislipidemias

Classificação	Referência
Hipercolesterolemia isolada	LDL $\geq 160\text{mg/dl}$
Hipertrigliceridemia isolada	Triglicérides $\geq 150\text{mg/dl}$ (no jejum) ou $\geq 175\text{mg/dl}$ (sem jejum)
Hiperlipidemia mista	LDL $\geq 160\text{mg/dl}$ e triglicérides $\geq 150\text{mg/dl}$ (no jejum) ou $\geq 175\text{mg/dl}$ (sem jejum). Se triglicérides $\geq 400\text{mg/dl}$, considerar o não HDL $\geq 190\text{mg/dl}$
HDL baixo	Redução do HDL (homens $< 40\text{mg/dl}$ e mulheres $< 50\text{mg/dl}$) isolada ou em associação ao aumento do LDL e dos triglicérides

Fonte: Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017 (FALUDI *et al.*, 2017, p. 13).

1.5.7 Síndrome metabólica

De acordo com a FID (Federação internacional de Diabetes), para ser caracterizada SM é necessário ter obrigatoriamente gordura abdominal definida pelas medidas da CC de acordo com a etnicidade do indivíduo (Quadro1) associada a pelo menos dois dos critérios citados a seguir (IDF, 2006, p. 10):

- glicemia $> 100\text{mg/dl}$ ou DM;
- triglicérido $> 150\text{mg/dl}$ ou em tratamento para dislipidemia;
- HDL $< 40\text{mg/dl}$ em homem e $< 50\text{mg/dl}$ em mulher ou em tratamento para dislipidemia;
- PAS $\geq 130\text{mmHg}$ ou PAD $\geq 85\text{mmHg}$, ou em tratamento para HAS (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.59).

1.6 Marcadores genéticos

Foram colhidos 2ml de sangue periférico da amostra e do controle para a extração do DNA. Para extração do DNA, do sangue total coletado, utilizou-se o *kit Biopur Mini Spin Plus (BP101-250)*.

Adicionaram-se 25µL de proteinase K e 200µL de sangue (proveniente de 1ml do sangue) em um microtubo de centrifugação de 1,5ml. Depois, foi adicionado 200µL de tampão de lise S e a mistura foi homogeneizada vigorosamente em vórtex por 10 a 20 segundos. Os microtubos foram incubados a 56°C por 15 minutos. Adicionaram-se 210µL de etanol (96-100%) e, novamente, homogeneizado em vórtex. A mistura foi transferida para o tubo Spin S e centrifugada por 1 minuto a 11000xg. Descartou-se o tubo de coleta com o filtrado.

Colocou-se o tubo filtro sob um novo tubo de coleta e se adicionaram 500µL de tampão de lavagem SI. A mistura foi centrifugada por 1 minuto a 11000xg. Descartou-se o tubo de coleta com o filtrado. Mais uma vez, colocou-se o tubo filtro sob um novo tubo de coleta e se adicionaram 600µL de tampão de lavagem SII. A mistura foi centrifugada por 1 minuto a 11000xg. Descartou-se somente o filtrado e se reutilizou o tubo de coleta.

Novamente colocou-se o tubo filtro em um tubo de coleta e a mistura foi centrifugada por 1 minuto a 11000xg. Por último, colocou-se o tubo filtro em tubo de eluição S e foram adicionados 200µL de eluição S previamente aquecida (56°C). Dispensou-se o tampão diretamente sobre a membrana de sílica. O tubo foi incubado por 1 minuto à temperatura ambiente e centrifugada por 1 minuto a 11000xg.

1. Os *SNPs* foram genotipados utilizando-se *primers* (direto e reverso) e sondas etiquetadas com fluorescência *TaqMan* para PCR (*polymerase chain reaction*) em tempo real, projetadas usando *File Builder 3.1* (*Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA*) para os genótipos *KCNJ11*, *SNP* rs5219; *TCF7L2*, *SNP* rs7901695; o *PPAR γ* , *SNP* rs1801282; *ABCA1*, *SNP* rs9282541; o *FTO*, *SNP* rs8050136 e rs9939609, no *locus* do grupo sanguíneo *Duffy*. A discriminação alélica também foi realizada em uma plataforma de PCR em tempo real (sistema de PCR analítico *Applied Biosystems 7500-SDS*, versão 1.7).

1.7 Análise estatística

Os dados foram analisados pelo *software IBM SPSS statistics 20*. Os resultados das dosagens bioquímicas e dos dados obtidos com o formulário de pesquisa foram transcritos para planilhas e processados por meio de recursos de estatística descritiva (média, frequência e desvio padrão). Para validar a associação entre DM2 e os *SNPs* foi utilizado o exato de *Fisher* (considerando estatisticamente significativo $p < 0,05$).

1.8 Riscos, prevenção e benefícios para o sujeito da pesquisa

A coleta de sangue foi realizada por dois técnicos qualificados para minimizar o risco de desconforto durante a coleta de sangue, causado por ansiedade, similar ao apresentado em exames laboratoriais de rotina. Os participantes foram bem informados sobre a pesquisa e tiveram todas as dúvidas que surgiram esclarecidas quanto a mesma e quanto ao exame dos marcadores genéticos, a fim de minimizar qualquer preocupação que pudesse surgir com os possíveis resultados positivos para a presença de algum marcador. Explicou-se, a cada paciente, a etiologia multifatorial e poligênica da doença e que o resultado não significaria que o mesmo tivesse ou desenvolveria o DM2. Falou-se também sobre os fatores de risco para o DM2 e a importância de se prevenir e evitar os riscos modificáveis.

O formulário de pesquisa foi aplicado de forma clara e respeitosa para evitar qualquer dúvida ou constrangimento durante as perguntas. Os formulários não levaram o nome dos participantes. Os mesmos foram identificados por um número correspondente ao seu TCLE. Os indivíduos foram suficientemente esclarecidos sobre os procedimentos de coleta de dados.

Os benefícios para os participantes foram: ter o perfil lipídico e o controle do DM2 avaliados; dúvidas a respeito da saúde, do DM e de situações associadas ao mesmo esclarecidas; e orientações sobre os fatores de risco associados à doença e sobre adoção de medidas preventivas e cuidados a fim de evitar as complicações.

O total sigilo e privacidade dos dados dos voluntários foram garantidos, assim como a liberdade de deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que houvesse nenhum prejuízo ao seu atendimento ou represália. Os voluntários tiveram direito de se manterem informados a respeito dos resultados parciais e finais da pesquisa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O DM vem sendo considerado uma epidemia mundial e está gerando prejuízos econômicos e sociais de valores enormes. Acredita-se que a maioria dos casos é do DM2. Muitas pesquisas vêm sendo realizadas com o objetivo de melhorar o diagnóstico precoce e prevenção contra a doença. Este trabalho busca contribuir com o conhecimento e para um melhor entendimento, será feita uma revisão de literatura sobre os tópicos referentes a esta pesquisa.

2.1 Diabetes *Mellitus*

O DM compreende um grupo de alterações metabólicas resultantes de defeitos na secreção da insulina ou na ação da insulina, sendo que as duas situações podem estar presentes ao mesmo tempo. Esses defeitos têm como consequência a hiperglicemia (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 7).

Baixos níveis ou ausência de insulina e resistência à insulina dos tecidos alvos, como os músculos esqueléticos, tecido adiposo e fígado, promovem anormalidades metabólicas na absorção de carboidratos, lipídios e proteínas. Nesses tecidos, localizam-se receptores de insulina, enzimas ou genes efetores no sistema de transdução de sinal (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 851).

A regulação do metabolismo da glicose é determinada por um circuito de *feedback* envolvendo as células β e os tecidos sensíveis à insulina. A sensibilidade dos tecidos à insulina determina a resposta da célula β . Alterações nesta célula que impedem a liberação de insulina aumentam os níveis de glicemia (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014, p. 1068).

O DM foi reconhecido como doença há 2000 anos, porém, apenas em 1935 Harold Himsworth (médico e pesquisador inglês) diferenciou o DM em dois tipos, sensível à insulina e insensível à insulina (ALI, 2013, p. 114). Essa classificação foi mudada posteriormente em uma publicação da ADA em 1997. Atualmente, por recomendação das diretrizes nacionais e internacionais, o DM pode ser classificado em 4 tipos: DM1 (diabetes *mellitus* tipo 1), DM2, DM gestacional e outros tipos de DM (MARASCHIN *et al.*, 2010, p. 40). Será abordado cada tipo de DM neste trabalho, com maior ênfase para o DM2. Os critérios diagnósticos para o DM propostos pela ADA estão expostos abaixo (SBD¹, 2017, p. 7):

- Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual ≥ 200 mg/dl. A glicemia casual é definida como a colhida qualquer

- hora do dia, sem levar em consideração o tempo decorrido desde a última refeição;
- Glicemia de jejum $\geq 126\text{mg/dl}$. É definida como a colhida na ausência de qualquer ingestão calórica por no mínimo 8 horas. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia;
 - Glicemia de 2h pós- sobrecarga de 75g de glicose $\geq 200\text{mg/dl}$;
 - HbA1c $\geq 6,5\%$.

O nível de HbA1c normalmente é usado para controle glicêmico entre portadores de DM2. Este exame calcula a média das concentrações de açúcar no sangue nos últimos três meses. Apenas cerca de 14,3% do total dos indivíduos diagnosticados com DM2 alcançam um bom controle glicêmico, conforme medido pelo nível de HbA1c (PAMUNGKAS; CHAMROONSAWASDI; VATANASOMBOON, 2017, p. 1).

Após sofrer uma padronização, a HbA1c passou a ser utilizada no rastreamento e no diagnóstico do DM. Valores menores que 5,7% são considerados normais. Entre 5,7% e 6,4%, os valores são de pré-diabetes e acima de 6,4% de DM (SBD², 2017, p. 10). A monitorização glicêmica com HbA1c é considerada padrão-ouro (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.74). O Quadro 5 mostra os parâmetros para o controle glicêmico através da HbA1c:

Quadro 5 - Metas para o controle glicêmico do DM2 através da HbA1c

Parâmetros	Metas laboratoriais	
	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
HbA1c	<ul style="list-style-type: none"> • Ao redor de 7% em adultos • Entre 7,5% e 8,5% em idosos, dependendo do estado de saúde 	<p>As metas devem ser individualizadas de acordo com:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Duração do DM; • Idade; expectativa de vida; • Comorbidades; • Doença cardiovascular; • Complicações microvasculares; • Hipoglicemia não percebida.

Fonte: Posicionamento oficial SBD nº 02/2017. Conduta terapêutica no diabetes tipo 2: algoritmo SBD 2017 (SBD, 2017, p. 10).

Existe ainda uma categoria, citada anteriormente, conhecida como pré-diabetes que pode ser dividida em glicemia de jejum alterada e tolerância a glicose diminuída. Esta condição é um fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 7).

A prevalência do pré-diabetes vem aumentando em todo o mundo. Essa condição pode iniciar 7 a 10 anos antes do diagnóstico clínico de DM2, e esta fase já é fator de risco para doenças cardiovasculares, principalmente doença arterial coronariana, doença vascular

periférica e doença cerebrovascular (MAGALHÃES; CAVALCANTI; CAVALCANTI, 2010, p. 1)

Na glicemia de jejum alterada ocorrem concentrações de glicemia de jejum inferiores ao critério diagnóstico de DM, contudo, mais elevadas que o valor de referência normal, ou seja, $\geq 100\text{mg/dl}$ e $< 126\text{mg/dl}$. A tolerância à glicose diminuída caracteriza-se por uma anormalidade na regulação da glicose no estado pós-sobrecarga. O valor de glicemia está entre 140 e 199mg/ dl após uma sobrecarga de 75g de glicose (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 11).

Os indivíduos que desenvolvem a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída combinadas exibem defeitos graves na sensibilidade à insulina periférica e hepática e uma perda progressiva da função das células β . Esta transição do estado pré-diabetes para o DM2 é caracterizada por efeitos deletérios irreversíveis sobre o metabolismo da glicose (BOADA; MORENO, 2013, p. 80).

Apesar de existir a classificação do DM, citado anteriormente, pode ocorrer uma sobreposição de quadros clínicos, sendo difícil diferenciar um subtipo do outro. Isso acontece principalmente entre o DM1, o *MODY* (*maturity-onset diabetes of the young*) e o DM2 de início precoce, cada vez mais comum devido ao aumento da prevalência da obesidade e da SM no mundo. Também existem algumas formas de DM intermediários aos DM1 e DM2 que não se encaixam na classificação da ADA (MARASCHIN *et al.*, 2010, p. 41).

Para fazer a diferença entre os tipos de DM, utiliza-se o quadro clínico do paciente, e exames laboratoriais genéticos (para o diagnóstico de *MODY*) e de auto- anticorpos, como o anti-*GAD* (anti-*Glutamic acid decarboxylase*). Este auto- anticorpo está presente no DM1. Na impossibilidade de se utilizar esses exames, uma anamnese com histórico de obesidade, sedentarismo, parentes de primeiro grau com DM, diagnóstico tardio do DM são sugestivos de DM2 e podem ser utilizados para o diagnóstico desse tipo de DM (SILVA; MORY; DAVINI, 2008, p. 176).

2.1.1 Mecanismo e efeitos da hiperglicemia

A OMS estima que a hiperglicemia é o terceiro fator da causa de mortalidade prematura, estando na frente apenas a HAS e o tabagismo (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.12). A hiperglicemia é o principal fator etiopatogênico das complicações crônicas do DM. A glicose possui um grupamento aldeído capaz de reagir não enzimaticamente com o

grupamento amino das proteínas, gerando produtos de amadori, sendo o mais conhecido a HbA1c (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 118).

Os produtos de amadori possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos amins primários e acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de *maillard*, os AGE (*advanced glycation end-products*). Os AGE podem danificar as células por três mecanismos: modificação das estruturas intracelulares, incluindo as envolvidas com a transcrição gênica; interação com proteínas da matriz extracelular modificando a sinalização entre as moléculas da matriz e a célula; e ligando-se às proteínas ou aos lipídeos, que serão interceptados por receptores específicos, gerando a produção de resposta inflamatória (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008, p. 941, 943).

Os AGE são reconhecidos pelo receptor para AGE (RAGE), responsável pela formação de espécies reativas de oxigênio, ativação de fator de transcrição *NF-kB* (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) e transcrição de genes associados ao estresse inflamatório, à ativação plaquetária, à migração de monócitos para a parede arterial, à vasoconstrição e à angiogênese (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 118).

O processo inflamatório crônico parece ativar células T auto reativas e defeitos em células T reguladoras em indivíduos com DM2 e com auto anticorpos negativos, desencadeando uma resposta autoimune que acelera a morte das células β . Os componentes do sistema imune inato e adaptativo, especificamente os macrófagos e as células T auto reativas estimulam as citocinas inflamatórias e autoimunes. A extensão em que a inflamação se sobrepõe à autoimunidade não é conhecida (ITARIU; STULNING, 2014, p. 189).

O aumento da glicose intracelular é mediador do dano tecidual causado pelo DM e acredita-se que o estresse oxidativo é fator desencadeante ou perpetuador do dano celular. Esses dois mecanismos, além dos fatores inflamatórios, podem causar uma desregulação epigenética, atingindo a estrutura da cromatina e a expressão gênica. A persistência dessas alterações pode atuar no mecanismo da memória metabólica (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 82).

Os defeitos nas proteínas dos receptores dependentes de insulina, *IRS-1* (*insulin receptor substrate 1*) e via de sinalização mediada pelo *IRS-2* (*insulin receptor substrate 2*), atuam nos distúrbios metabólicos, principalmente no DM. O *IRS-1* e *IRS-2* estão presentes na resposta celular à insulina e envolvem uma grande variedade de proteínas quinases estimuladas pela insulina. A ruptura destas proteínas atua no mecanismo do DM e está associada à resistência insulínica e à dislipidemia (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 854). A seguir, serão abordados os principais tipos de DM.

2.1.2 Diabetes mellitus tipo 1

No DM1, na maioria dos casos, há destruição autoimune das células β provocando uma deficiência de insulina. Os marcadores de autoimunidade são os anticorpos anti-ilhota ou antígenos específicos da ilhota e incluem os anticorpos anti-insulina, anti-*GAD*, antitirosinafosfatase (1 A2 e 1 A2b) e anti-transportador de zinco (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO; 2016, p. 7).

Este tipo de DM é mais frequente na infância e na adolescência, contudo, pode ser diagnosticado em adultos que desenvolvem a forma lentamente progressiva da doença denominada *LADA* (*latent autoimmune diabetes in adults*) (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 20).

É uma condição crônica caracterizada pela ausência quase completa da secreção de insulina, levando à necessidade de repor a mesma. Na maioria das vezes é diagnosticada em crianças, adolescentes ou adultos com menos de 35 anos de idade. A prevalência do DM1 varia de acordo com a região geográfica, idade, sexo e história familiar. Esse DM é subdividido em tipos 1A, 1B e *LADA* (PRASAD; GROOP, 2015, p. 88).

O DM1 tipo 1A é autoimune, causado por fatores genéticos e ambientais. Os principais genes envolvidos estão no sistema do antígeno leucocitário humano (*HLA*, acrônimo de *human leukocyte antigen*) classe II (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 7). Entre os fatores ambientais, tem-se: infecções virais (ex.: citomegalovírus, rotavírus, herpes vírus e enterovírus), introdução precoce de leite de vaca, baixos níveis de vitamina D e exposição pré-natal a poluentes (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 851).

O DM1 tipo 1B é idiopático (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 7). Neste tipo de DM não há evidência de autoimunidade das células β . Os indivíduos são insulino dependentes e apresentam episódios frequentes de cetoacidose. A maioria dos portadores com esse tipo de DM possuem ascendência africana ou asiática. Essa forma de DM é fortemente herdada e não é associada ao *HLA* (ADA, 2016, p. 16).

No *LADA* também ocorre destruição autoimune das células β , porém, de uma forma mais lenta e acomete indivíduos acima dos 30 anos. Nesse tipo de DM1, os indivíduos têm o diagnóstico da doença numa idade compatível com a idade do DM2. Não precisam de insulina pelo menos nos 6 primeiros meses do diagnóstico e conseguem controlar a doença com hipoglicemiantes orais. Porém, após perda progressiva da função da célula β , eles começam a utilizar insulina (MARASCHIN *et al.*, 2010, p. 40).

O ponto de corte para definir a positividade do anti-*GAD* no *LADA* é a mesma para o DM1 tipo 1A. *LADA* com títulos altos do anticorpo se aproxima do espectro do DM1, por outro lado, quanto mais baixos os títulos, mais próximo ele se encontrará do DM2 (PRASAD; GROOP, 2015, p. 89).

Os sintomas do DM1 mais frequentes, quando presentes, são: poliúria, polidipsia, perda de peso e alterações visuais. Podem ocorrer complicações crônicas como aterosclerose, infarto do miocárdio, além de maior risco para infecções como carbúnculos e furúnculos (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291).

2.1.3 Diabetes mellitus tipo 2

O DM2 é a forma mais comum de DM. É um distúrbio metabólico marcado pela presença de hiperglicemia crônica, decorrente da resistência da ação insulínica nos tecidos periféricos, da secreção inadequada da insulina e da supressão prejudicada da secreção do glucagon em resposta à glicose consumida (BOADA; MORENO, 2013, p. 79). Ocorre ainda falência das células β , ocasionando a diminuição no transporte da glicose para o fígado, para as células musculares e para adipócitos (OLOKOBA; OBATERU; OLOKOBA, 2012, p. 270).

A insulina liberada em resposta à estimulação de células β atua na absorção da glicose, dos aminoácidos e dos ácidos graxos pelos tecidos sensíveis à insulina. Quando há resistência à insulina, a célula β aumenta a produção de insulina para manter a tolerância normal à glicose, contudo, quando ocorre falência da célula β a glicemia plasmática se eleva (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014, p. 2).

O início e a gravidade dos sintomas dependem da duração do DM2 e das características inerentes ao indivíduo como idade, doenças associadas, fatores genéticos, estilo de vida. Alguns indivíduos não apresentam sintomas nos primeiros anos da doença (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 851). Os sintomáticos podem inicialmente se queixar de polidipsia, polifagia e poliúria, perda de peso, alterações visuais e feridas de difícil cicatrização (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291).

Não existe uma definição formal para o DM2. Os indivíduos que não cumprem critério para os outros tipos de DM, DM1, *LADA*, *MODY* e DM gestacional são considerados com DM2. É uma doença complexa causada por uma combinação de fatores genéticos e comportamentais (PRASAD; GROOP, 2015, p. 90).

Os fatores de risco comportamentais são: maior taxa de urbanização, tabagismo, sedentarismo e consumo exagerado de dietas hipercalóricas e ricas em hidratos de carbono de absorção rápida (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291).

Os componentes dietéticos podem agir diretamente através da interação com receptores celulares ou indiretamente através da interação com o microbioma intestinal. Vem-se estudando como fatores de risco alguns compostos químicos como o epóxido de heptacloro e os bifenilos policlorados, porém, a maioria dos agentes ambientais permanecem desconhecidos (RANI *et al.*, 2017, p.1).

Com relação ao hábito alimentar, é importante lembrar que ele vai muito além das escolhas alimentares individuais. Ele também é determinado pela acessibilidade, disponibilidade e envolve hábitos familiares, questões históricas, culturais e socioeconômicas (GOMES; NASCIMENTO, 2015, p. 528).

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos da América (EUA), após vários estudos, concluiu que existe vínculo causal entre o tabagismo e o DM2. Acredita-se que o risco de se desenvolver DM2 é 30 a 40% maior em tabagistas do que em não fumantes. Ex-tabagistas possuem risco 14% maior de desenvolver a doença do que não fumantes (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 122).

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, de 19.302 indivíduos com DM2, 17,31% (3.342/19.302) eram tabagistas. Em Belém do Pará, no mesmo período, de 2.782 indivíduos com DM2, 18,94% (527/2.782) eram tabagistas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O consumo de álcool apresenta efeitos variados quando relacionados ao DM. A curto prazo de tempo de consumo pode ocorrer hipoglicemia, mau controle metabólico e acidose metabólica. A longo prazo, está associado à HAS, ao sobrepeso ou obesidade e ao risco aumentado de neuropatia (OLIVATTO *et al.*, 2014, p. 8)

Algumas condições clínicas como obesidade, HAS, dislipidemia e envelhecimento também são fatores de risco (OLOKOBA; OBATERU; OLOKOBA, 2012, p. 270). O DM2 acomete cerca de 18 a 20% dos adultos com mais de 65 anos de idade em todo o mundo (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 33). Mulheres com antecedente pessoal de DM gestacional apresentam maior propensão para ter DM2 (VASSY; MEIGS, 2012, p. 3).

Estudos realizados com pacientes com DM2 mostraram um aumento da prevalência no sexo feminino. Uma hipótese relaciona a obesidade a esses resultados. Até os 40 anos, a prevalência da obesidade é igual em ambos os sexos. A partir dessa faixa etária, o índice de

obesidade é 2 vezes maior nas mulheres do que nos homens (NETA; SILVA; SILVA, 2015, p. 114).

A mulher, ao entrar no climatério, sofre alteração nas taxas dos hormônios femininos como é o caso do estradiol. Foi demonstrado em pesquisas com ratos que a diminuição do estradiol foi responsável pelo estresse oxidativo e destruição de células β , evidenciando a importância desse hormônio no desenvolvimento e preservação das células β (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 851).

A diminuição da função das células β está previamente presente em grupos de risco aumentado para DM, incluindo parentes de primeiro grau de indivíduos com DM, mulheres com DM gestacional ou com síndrome do ovário policístico e indivíduos idosos. Demonstrou-se ainda que a função das células β é hereditária (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014, p. 3).

Os fatores comportamentais são diferentes entre as populações e vêm sofrendo mudança nas últimas décadas. O estilo de vida tradicional com alta queima de energia está rapidamente sendo substituído por um sedentário e por uma dieta hipercalórica, enquanto isso, os fatores genéticos evoluem ao longo das gerações, não conseguindo acompanhar as mudanças ambientais. Essas mudanças parecem favorecer a seleção dos genes econômicos (hipótese do *thrifty genotype*), armazenando excesso de calorias (PRASAD; GROOP, 2015, p. 88).

Apesar dos fatores comportamentais e ambientais serem fundamentais para o desenvolvimento do DM2, percebe-se que algumas pessoas são mais suscetíveis ao DM do que outras. Esta maior suscetibilidade parece ser hereditária. Contudo, as variantes genéticas relacionadas a essa herdabilidade ainda não foram totalmente identificadas (ALI, 2013, p. 114). O maior risco de DM2 em pessoas com história familiar de DM2 e em grupos étnicos indicam a existência dos fatores genéticos (VASSY; MEIGS, 2012, p. 3).

A herdabilidade representa o quanto da variação fenotípica entre os indivíduos se deve às diferenças genéticas. Ela varia entre 0 a 100% e quanto maior o valor, maior a participação dos efeitos genéticos na característica estudada (FARRA; PRATES, 2004, p. 96). As estimativas clássicas de herdabilidade ignoram o impacto de variantes na variância fenotípica. Essas variantes têm um impacto substancial nos resultados, todavia esse efeito é imprevisível (IVARSDOTTIR *et al.*, 2017, p. 1400). Vários estudos utilizando GWA já identificaram muitos *loci* de suscetibilidade ao DM2, porém, a herdabilidade ainda não foi totalmente explicada (WEI *et al.*, 2015, p. 15477). As variantes aparentemente podem explicar apenas 20 a 30% do componente hereditário (RANI *et al.*, 2017, p.1).

O microbioma intestinal contém 100 vezes a informação genética encontrada no genoma compreendendo o metagenoma humano, e também parece ter um papel importante na

fisiopatologia do DM2. Um estudo recente demonstrou melhora na sensibilidade à insulina em pacientes com síndrome metabólica após infusão de microbiota intestinal de pessoas magras. Acredita-se que a microbiota intestinal tem grande impacto sobre a absorção intestinal, contudo, os marcadores metagenômicos diferem entre as populações o que pode gerar resposta variada (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014, p. 5).

Reforça-se que a suscetibilidade genética parecer desempenhar um papel importante no DM2, mas a atual epidemia reflete mudanças no estilo de vida. Através das modificações dos hábitos de vida, que incluem dieta e atividade física, o DM2 pode ser retardado ou prevenido (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 91).

2.1.4 Diabetes mellitus gestacional

O DM gestacional é caracterizado por uma intolerância à glicose com início durante a gestação. Está associado tanto à resistência à insulina quanto à diminuição da função da célula β . É importante lembrar que se uma mulher durante o pré-natal, no primeiro trimestre da gestação, já apresentava critérios para DM fora da gestação, ela seria diagnosticada com DM2 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 9).

É uma forma transitória de DM, com resolução após o parto. As mulheres que desenvolvem DM gestacional têm maior risco de evoluírem com complicações durante a gravidez, de apresentarem hiperinsulinismo e macrosomia fetal (PRASAD; GROOP, 2015, p. 90).

A fisiopatologia é caracterizada pela deficiência dos receptores de insulina e elevação do hormônio do crescimento, ocasionando uma intolerância à glicose e, conseqüentemente, a hiperglicemia. Mulheres que ganham muito peso durante a gestação apresentam maior risco de apresentarem DM gestacional (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291).

Mulheres que tiveram DM gestacional apresentam maior risco de ter DM2 (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1255), bem como mulheres com histórico familiar para DM2 têm mais chance de evoluírem com DM gestacional. Com isso, há hipóteses de que o DM gestacional compartilha os mesmos fatores de risco e de suscetibilidade com o DM2 (MAO; LI, 2012, p. 1)

Os fatores de risco para o DM gestacional são: obesidade, história pessoal de DM gestacional, história familiar de DM2, idade materna, síndrome dos ovários policísticos, sedentarismo e dieta hipercalórica (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 856).

2.1.5 Outros tipos específicos de diabetes mellitus

A apresentação clínica deste grupo possui causas variadas, abrangendo defeitos genéticos na função da célula β e nos receptores da insulina, doenças do pâncreas, defeitos hormonais no organismo, entre outros (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291). As formas associadas aos defeitos genéticos incluem: *MODY*, síndromes raras por mutações no gene do receptor da insulina e no gene da insulina, DM mitocondrial, e a síndrome de *Wolfram* (DM, diabetes insípido, atrofia óptica e surdez neurossensorial) (REIS; VELHO, 2002, p. 427). O *MODY* será abordado depois devido a sua importância para os estudos genéticos.

Dentro das endocrinopatias relacionadas ao DM, encontra-se: acromegalia, síndrome de *Cushing*, glucagonoma, feocromocitoma, somatostinoma e aldosteronoma. Ocorre também algumas formas incomuns de DM autoimune como a síndrome de *Stiff-Man* e presença dos anticorpos anti-receptores de insulina (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 8).

Alguns vírus podem desencadear o DM, como o vírus *coxsackie B*, o citomegalovírus e o adenovírus. O DM pode ser induzido por medicamentos ou agentes químicos como determinadas toxinas como o vacor (um veneno para rato), pentamidina, ácido nicotínico e glicocorticoides (ADA, 2016, p. 64)

Algumas síndromes genéticas podem estar associadas ao DM tais como: síndrome de *Down*, síndrome de *Klinefelter*, síndrome de *Turner*, ataxia de *Friedreich*, coréia de *Huntington*, síndrome de *Laurence- Moon- Biedl*, distrofia miotônica e síndrome de *Prader- Willi* (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 8).

2.1.5.1 *MODY- Maturity- Onset- Diabetes of the Young*

São formas monogênicas do DM definidas em mais de 10 genes diferentes. A transmissão é autossômica dominante. O início é precoce, com menos de 25 anos de idade. Apresenta grau variado de disfunção das células β . Há muito tempo discutiu-se se os genes *MODY* possuíam variantes menos penetrantes, mas que se constituiriam em risco para o DM2. Atualmente acredita-se que sim. Este tipo de DM apresenta heterogeneidade alélica extrema, ou seja, a maioria das mutações são únicas. O diagnóstico requer sequenciamento genético (PRASAD; GROOP, 2015, p. 89).

Na maioria das vezes, inicialmente o *MODY* é diagnosticado como DM1 ou DM2 (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.23). Os indivíduos com *MODY* apresentam uma hiperglicemia crônica não autoimune. As formas mais graves evoluem com complicações

crônico-degenerativas semelhantes às do DM2 clássico de início tardio (REIS; VELHO, 2002, p. 427).

Existem cerca de 13 subtipos identificados de *MODY*. Os 6 mais importantes classificados de acordo com a mutação genética são: *MODY1* (mutação no gene do fator de transcrição hepático *HNF-4 α*); *MODY2* (mutação no gene da glicoquinase); *MODY3* (mutação no gene *HNF-1 α*); *MODY4* (mutação no *insulin promoter fator-IPF*); *MODY5* (*HNF-1 β*) e *MODY6* (mutação no gene neuroD1). Os tipos mais comuns são os *MODY2* e 3 (MARASCHIN *et al.*, 2010, p. 41).

O *MODY3* apresenta falência progressiva da função das células β , promovendo hiperglicemia no decorrer da vida. As complicações crônicas assemelham-se aos do DM1 e DM2 e está relacionada ao controle glicêmico (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.23).

2.2 Epidemiologia do Diabetes *Mellitus* Tipo 2

O DM é considerado uma epidemia mundial. A FID estima que até 2040 haverá 642 milhões de pessoas com a doença em todo o mundo (CHAPA *et al.*, 2017, p. 1). A maioria dos casos são de DM2 (RICH; NORRIS; ROTTER, 2008, p. 2915). Nos países desenvolvidos, acredita-se que o aumento ocorrerá nas faixas etárias mais avançadas devido ao aumento da expectativa de vida e do crescimento populacional. Nos países em desenvolvimento, todas as faixas etárias serão atingidas, destacando-se a faixa dos 20 aos 40 anos de idade (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.13).

O número de pessoas com DM2 está aumentando devido ao crescimento e ao envelhecimento populacional, à maior urbanização, ao consumo de uma dieta hipercalórica, ao sedentarismo e à maior sobrevida dos pacientes com a doença (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3).

No Brasil, entre o período de 2006 a 2016, o sobrepeso aumentou em 26,3%, passando de 42,6% em 2006 para 53,8% em 2016. Ele é um dos principais fatores de risco para o DM2 e está associado a uma dieta hipercalórica e à falta de exercício físico (BRASIL, 2017). No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, de 19.302 indivíduos com DM2, 39,25% (7.576/19.302) foram classificados como sedentários. Em Belém do Pará, no mesmo período, de 2.782 indivíduos com DM2, 46,98% (1.307/2.782) eram sedentários (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As melhorias no tratamento do DM trouxeram maior expectativa de vida para as pessoas com a doença, isso acarretou num aumento da morbidade associada ao DM,

principalmente nos idosos e nos grupos minoritários ou étnicos (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1254).

A maioria desses indivíduos, cerca de 80%, encontra-se nos países em desenvolvimento. Essa maior prevalência pode ser explicada pela pobreza, pelos baixos níveis de escolaridade e pela falha em se combater os fatores de risco modificáveis do DM2 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3). A OMS atribui à pobreza os problemas de saúde de uma grande parte da população mundial em decorrência do menor poder aquisitivo, das condições insalubres de trabalho e de moradia, além do acesso limitado, e as vezes inexistente, à educação e à saúde, prejudicando a adoção de medidas preventivas contra o DM2 (NETA; SILVA; SILVA, 2015, p. 114).

Esses fatores associados ao início insidioso dos sintomas contribuem para o DM2 não ser detectado logo no começo e permanecer incógnito por vários anos, aumentando o número e a gravidade das complicações da doença (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.12).

Na região asiática, em 2030, a porcentagem de pacientes com DM2 pode atingir mais de 60% (PAMUNGKAS; CHAMROONSAWASDI; VATANASOMBOON, 2017, p. 1). A China possui a maior prevalência de DM2 no mundo e esse número vem aumentando principalmente nas áreas urbanas. Uma pesquisa realizada em 2010 estimou que 11,6% dos adultos chineses, correspondente a 113, 9 milhões, tinham DM2 e 493, 4 milhões de chineses adultos eram pré-diabéticos (WEI *et al.*, 2015, p. 15472).

A Índia também apresentou uma das maiores taxas de DM2 ficando em segundo lugar. Na Europa, cerca de 8% da população é afetada pelo DM. Acredita-se que a maioria desses casos seja de DM2, o que o torna a doença de crescimento mais rápido em todo o mundo (PRASAD; GROOP, 2015, p. 88). Países como a Arábia Saudita também tiveram um aumento considerável da prevalência de DM2, e acredita-se que este fato vem ocorrendo como consequência de uma dieta mais hipercalórica e do sedentarismo (BAZZI *et al.*, 2014, p. 10201).

Em 2013, a FID estimou que na América central e na América do Sul haviam, aproximadamente, 24 milhões de pessoas com DM (ISER *et al.*, 2015, p. 306). No Brasil, no final da década de 80, a prevalência de DM na população adulta era de aproximadamente 7,6%. Em 2014, acredita-se que havia 11,9 milhões de pessoas (entre os 20 e 79 anos) com DM e que essa taxa chegará a 19,2 milhões em 2035 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3).

O primeiro inquérito brasileiro a fornecer dados de prevalência com medidas bioquímicas foi na década de 80. A prevalência do DM autorreferido em adultos, na faixa etária

de 30 a 69 anos, encontrada nas 8 capitais brasileiras e no Distrito Federal, foi de 4,1%. Com a inclusão dos resultados dos exames laboratoriais aumentou para 7,6% (ISER *et al.*, 2015, p. 306).

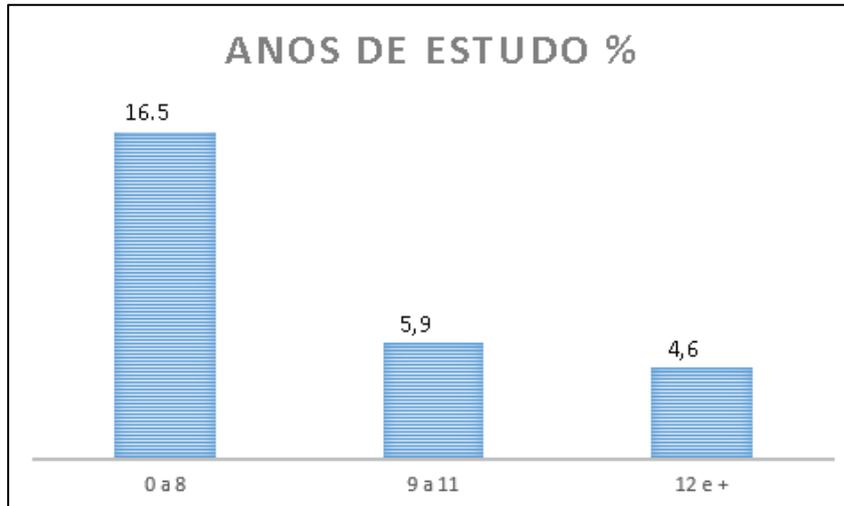
Atualmente, A OMS estima que 46% dos casos de DM em adultos, no mundo, não sejam diagnosticados e que 83,8% desses casos estejam em países em desenvolvimento, como o Brasil (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 12). Um estudo realizado no Brasil em 1998 mostrou que o DM2 foi a principal causa de dias diminuídos por incapacidade em ambos os sexos. Entre 1996 a 2007 houve um aumento de 2% na mortalidade devido ao DM2, apesar da mortalidade por DCNT ter diminuído 20% nesse mesmo período (FLOR, L. S. *et al.*, 2015, p. 2).

As mudanças políticas, sociais e econômicas pelas quais o Brasil passou mudaram o perfil demográfico com o aumento da expectativa de vida e do envelhecimento da população. Com a diminuição da mortalidade por doenças infecto-parasitárias, a prevalência das DCNT, como o DM2, aumentou (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291). Em 2015, houve aproximadamente 5 milhões de mortes decorrentes do DM e das complicações ocasionadas pela doença em todo o mundo (CHAPA *et al.*, 2017, p. 1). O Brasil ficou em 6º lugar. O DM está entre as 5 doenças que mais matam no Brasil (MONTIEL *et al.*, 2015, p. 329).

Em 2016, a OMS estimou que no Brasil o número de mortes devido ao DM2, na faixa etária dos 30 aos 69 anos, foi de 29.900, aumentando para 42.000 na faixa etária acima dos 70 anos. O número de mortes associada à hiperglicemia na faixa etária entre os 30 e 69 anos foi de 45.300, passando para 61.300 na faixa etária acima dos 70 anos (WHO, 2016). Entre o período de 2006 a 2016, uma pesquisa realizada com 53.210 pessoas pelo VIGITEL (Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico) mostrou que nesses 10 anos o número de casos de DM2 no Brasil aumentou em 61,8%, passando de 5,5 em 2006 para 8,9 em 2016. No sexo feminino, as taxas foram: 6,3% em 2006 e 9,9 em 2016. No sexo masculino, os resultados foram: 4,6% em 2006 e 7,8 em 2016. Em Belém do Pará, o número de homens que referiram diagnóstico de DM2 em 2016 foi de 8,6% e de mulheres, 8,0% (BRASIL, 2017).

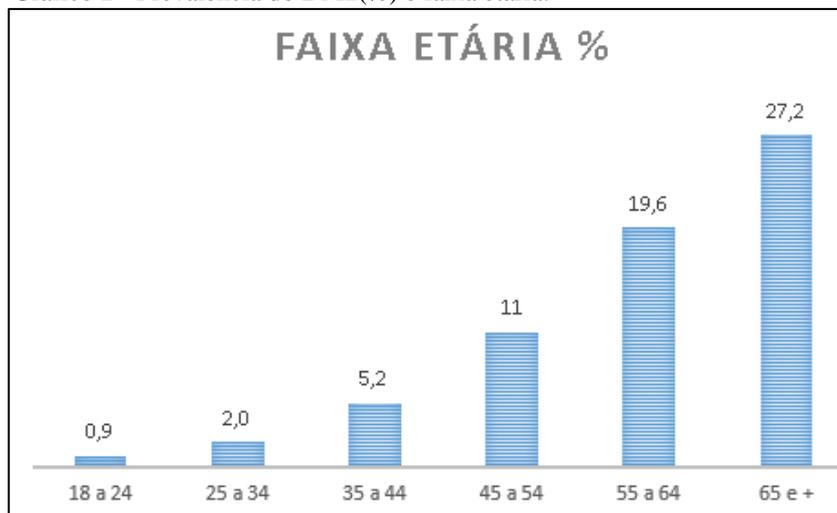
Estes valores se aproximaram dos apresentados pela OMS, que em 2016 estimou que no Brasil, de uma população de 208 milhões de indivíduos, 7,4% de homens e 8,8% de mulheres tinham DM, representando 8,1% do total da população (WHO, 2016). Houve uma maior prevalência em indivíduos com menor escolaridade (Gráfico 1), e com idade mais avançada (Gráfico 2) (BRASIL, 2017).

Gráfico 1 - Prevalência do DM2 (%) e anos de estudo



Fonte: VIGITEL, Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016/ Ministério da Saúde. (BRASIL, 2017).

Gráfico 2 - Prevalência do DM2(%) e faixa etária.



Fonte: VIGITEL, Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016/ Ministério da Saúde. (BRASIL, 2017).

Ainda segundo dados do VIGITEL 2016, o Rio de Janeiro apresentou a maior prevalência de diagnóstico médico de DM, com 10,4%. Boa Vista obteve o menor resultado com 5,3% de diagnósticos. Belém ficou com 6,5% dos diagnósticos, como mostra o Quadro 6 (BRASIL, 2017).

Quadro 6 - Prevalência dos diagnósticos médicos de DM nas capitais dos estados brasileiros

Região	Capital	Prevalência dos diagnósticos médicos de DM (%)
Norte	Belém	6,6
	Boa Vista	5,3
	Macapá	6,3
	Manaus	5,6
	Palmas	7,9
	Porto Velho	6,8
	Rio Branco	5,8
Nordeste	Aracajú	9,2
	Fortaleza	8,2
	João Pessoa	7,2
	Maceió	8,1
	Natal	10,1
	Recife	9,6
	Salvador	8,0
	São Luiz	6,8
	Teresina	6,8
Centro-oeste	Campo Grande	8,8
	Cuiabá	7,9
	Distrito Federal	8,6
	Goiânia	7,6
Sudeste	Belo Horizonte	10,1
	Rio de Janeiro	10,4
	São Paulo	10,0
	Vitória	9,7
Sul	Curitiba	9,6
	Florianópolis	6,7
	Porto Alegre	8,5

Fonte: VIGITEL, Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016/ Ministério da Saúde. (BRASIL, 2017).

2.2.1 Diabetes mellitus tipo 2 e os grupos étnicos

As populações do mundo variam em sua predisposição para doenças e nas frequências de alelos de *loci* farmacogenéticos, provavelmente como resultado de fatores genéticos, por adaptação a fatores seletivos locais, como clima e nutrientes disponíveis. Em muitos países, estudos com grupos étnicos vêm sendo utilizados em pesquisas clínicas e farmacológicas com objetivos de implementar o diagnóstico, prevenção e tratamento (PENA *et al.*, 2011, p. 1)

As disparidades da prevalência e das complicações do DM2 existem em todo o mundo, e há vários estudos e pesquisas abordando o tema com relação às raças e às etnias. Existem muitos fatores que contribuem para essas diferenças: biológicos, clínicos, sociais, culturais e econômicos (SPANAKIS; GOLDEN, 2013, p. 1). Como exemplos clássicos dessas

disparidades étnicas no DM, citam-se as taxas mais elevadas de DM2 em nativos da ilha de Nauru na Oceania e em índios Pima no Arizona, nos EUA (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3).

A raça se refere às características fenotípicas que diferenciam os indivíduos com destaque para a cor da pele. A etnia está mais relacionada às características socioculturais. É importante lembrar que no Brasil, a classificação étnico-racial oficialmente adotada corresponde à raça/cor do censo demográfico do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no qual os indivíduos se classificam (classificação autorreferida) em 5 categorias: branca, preta, parda, amarela e indígena (KABAD; BASTOS; SANTOS, 2012, p. 897).

No Brasil, a cor equivale ao termo inglês de raça que é baseada em uma avaliação fenotípica subjetiva e complexa que leva em conta a pigmentação da pele, pigmentação e tipo de cabelo, melanização dos olhos e características faciais, como forma de nariz e lábios (PENA *et al.*, 2011, p. 2).

Na população indígena brasileira, o DM é relativamente recente. Em 1975, ocorreu o primeiro estudo com população indígena no norte do Pará, não sendo diagnosticado nenhum caso. Em 1977, 1% dos indígenas localizados no norte do Amapá foram diagnosticados com DM. Na aldeia Jaguapiru, no município de Dourados, no Mato Grosso do Sul, entre 2007 e 2008, 6,8% das mulheres da tribo tinham DM. Essa porcentagem aumentou para 7,8% entre 2009 e 2011 (FREITAS; SOUZA; LIMA, 2016, p. 1). No Mato Grosso há uma alta prevalência de DM entre os índios Xavante, com 28,2% em ambos os sexos, sendo 18,4% em homens e 40,6% em mulheres (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3).

No inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas, realizado entre 2008 e 2009, percebeu-se que os valores de glicemia das mulheres indígenas aumentaram conforme a idade. A região sul/sudeste apresentou a menor taxa de glicemia alterada com 25,4%, seguida da região norte com 46%. A região centro-oeste apresentou 51,9% e a região nordeste obteve a maior taxa de glicemia elevada com 54,8% de mulheres indígenas (FUNASA, 2009, p. 144).

Com relação às comunidades quilombolas, ainda há poucos estudos epidemiológicos relacionados aos fatores de riscos para DCNT como o DM, mostrando a vulnerabilidade e o processo de exclusão social, o que inclui os cuidados de saúde (OLIVEIRA; CALDEIRA, 2016, p. 421).

A população brasileira é considerada tri-híbrida e foi formada por 3 raízes ancestrais: ameríndios, europeus e africanos. Em 2008, de acordo com os dados do IBGE, havia cerca de 190 milhões de brasileiros. Com base na autoclassificação, obteve-se as seguintes

proporções para cor/raça: 48,4% brancos, 43,8% pardos, 6,8% pretos, 0,6% amarelos, 0,3% indígenas e 0,1% não se definiu. No estado do Pará, 73,60% se autorreferiram pardos, 20,95% brancos e 5,45% negros. Em Belém do Pará, os indivíduos que se classificaram como pardos possuíam em média, 68,6% de ascendência europeia, seguidos por 20,9% de ascendência ameríndia e 10,6% de ascendência africana (PENA *et al.*, 2011, p. 1, 2, 3).

Um ponto importante que já foi observada é que nos EUA, assim como no Brasil e em outros países, os grupos minoritários raciais e étnicos estão mais propensos a ter piores condições sociais e econômicas, como baixos salários e menor acesso à educação. Isso levanta um questionamento sobre as disparidades no DM2: até que ponto elas são atribuídas à raça e à etnia ou são produtos do *status* socioeconômico (OSBORN; GROOT; WAGNER, 2013, p. 52).

Nos EUA, foi realizado um estudo entre o período de 1999 a 2004 para examinar a disparidade das raças/etnias na prevalência do DM2 por classificação do IMC. A amostra foi de 49.574 adultos com idade entre 20 e 74 anos. O estudo mostrou que os grupos étnicos negros e mexicanos apresentaram menor sensibilidade à insulina, porém, não se descartou a hipótese de o problema da imigração, aculturação e estresse ter contribuído para os resultados. O estudo concluiu que as interações entre dieta, estilos de vida e metabolismo são diferentes entre os grupos étnicos e influenciam no risco para obesidade e DM (ZHANG; WANG; HUANG, 2009, p. 439, 442, 443, 445).

Já foi demonstrado que indivíduos afrodescendentes apresentam níveis mais elevados de HbA1c do que os caucasianos para valores iguais de glicemia em qualquer situação. Em contrapartida, a concentração de HbA1c associada à incidência de retinopatia é menor nos afrodescendentes do que nos caucasianos. A sensibilidade à insulina é 30% menor em afro-americanos quando comparado aos caucasianos (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 12, 52).

Nas últimas décadas, a China e outros países asiáticos apresentaram um grande aumento da prevalência do DM2. Há hipóteses de que os asiáticos podem ser mais suscetíveis à resistência à insulina do que as populações de ascendência europeia (SHU *et al.*, 2010, p. 1). Os indivíduos de etnia asiática têm o risco aumentado para o DM2 com IMC > 23 kg/m², enquanto nas outras etnias esse risco existe para um IMC > 25 kg/m² (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 52).

É importante destacar que as mudanças no estilo de vida trazem repercussões em grupos de migrantes. Um estudo realizado no Brasil com a comunidade nipo-brasileira descreveu um aumento da prevalência do DM2 de 18,3%, em 1993, para 34,9% em 2000, mostrando o impacto das alterações no estilo de vida interagindo com provável suscetibilidade

genética (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 3). As variantes genéticas já identificadas explicam apenas uma pequena porção do risco para o DM2 na população, contudo os estudos estão contribuindo para a compreensão da patogênese da doença (PRASAD; GROOP, 2015, p. 91).

2.2.2 Complicações associadas ao diabetes mellitus tipo 2

O DM está associado às maiores taxas de hospitalização e de utilização de serviços de saúde devido às complicações como doenças cardiovasculares (DCV), renais, cegueira e amputação de membros (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.12). Nos EUA, já em 2008, estimava-se que 40% dos custos gastos com DM2 eram devido aos cuidados e às internações hospitalares necessárias para o tratamento das complicações diabéticas (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1256). Esses valores correspondiam a uma taxa diária de 231 indivíduos que tinham um dos membros amputados, 120 submetidos a diálise de cateter e 55 que perdiam a visão (RICH; NORRIS; ROTER, 2008, p. 2915).

De acordo com os dados do DATASUS, entre o período de 2002 a 2013, no Brasil, 11.074 indivíduos com DM2 evoluíram com pé diabético e 4.515 tiveram pelo menos um dos membros amputados. No Pará, durante esse mesmo período, 650 indivíduos foram diagnosticados com pé diabético e 282 sofreram amputação de um dos membros (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A hiperglicemia é tóxica ao organismo e tem como consequência alterações orgânicas irreversíveis que afetam os olhos, os rins, os nervos, a circulação e a coagulação sanguínea. Os mecanismos responsáveis por essas lesões são: promoção da glicação de proteínas, hiperosmolaridade e aumento dos níveis de sorbitol dentro das células (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 20).

O DM2 é um fator de risco isolado para o desenvolvimento de complicações que podem ser divididas em alterações microvasculares e macrovasculares (ADA, 2010, p. 62). As complicações também apresentam causas multifatoriais e são poligênicas (RANI *et al.*, 2017, p.2). Vários genes já foram associados a essas complicações como o *ACE* (*angiotensin I-converting enzyme*) e o *AKR1B1* (*aldo-keto reductase Family 1 member B*) na nefropatia, o *VEGF* (*vascular endothelial growth factor*) e o *AKR1B1* na retinopatia e o *ADIPOQ* (*adinoponectin gene*) e o *GLUL* (*glutamate-ammonia ligase*) nas doenças cardiovasculares (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 859).

As alterações microvasculares estão relacionadas às modificações funcionais ocasionadas pela hiperglicemia no endotélio e nas células, provocando oclusão capilar, isquemia e falência dos órgãos (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008, p. 945). Essas alterações incluem retinopatia, nefropatia e neuropatia (DIAZ *et al.*, 2016, p. 6).

As complicações macrovasculares compreendem as DCV (DIAZ *et al.*, 2016, p. 6). Ressalta-se que o desenvolvimento das complicações micro e macrovasculares do DM2 podem iniciar já na fase pré-diabética, o que mostra a importância do diagnóstico e da prevenção precoces para o risco de pré-diabetes (MAGALHÃES; CAVALCANTI; CAVALCANTI, 2010, p. 2).

A prevalência das complicações microvasculares é maior do que a de complicações macrovasculares. Pode ocorrer outras complicações como dentárias, suscetibilidade a quadros infecciosos do trato urinário, respiratório, de pele, e macrosomia fetal (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1257, 1258, 1261). A seguir serão abordadas as complicações do DM2.

2.2.2.1 Nefropatia diabética

A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal em estágio terminal. É caracterizada pelo desenvolvimento da proteinúria (acima de 500mg de proteína ou 300mg de albumina na urina por 24 horas), aumento da pressão sanguínea sistêmica e declínio da função renal (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008, p. 945).

A incidência da nefropatia é baixa durante os 10 a 15 anos iniciais do DM, podendo progredir rapidamente após esse período. Essa complicação é multifatorial com fatores de risco modificáveis e não modificáveis (como o genético). A regulação metabólica é um dos principais fatores de risco modificáveis. Outros exemplos de fatores de risco são: HAS, tabagismo, obesidade e anemia (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1257, 1258).

O rastreamento para nefropatia diabética deve ser iniciado logo ao se diagnosticar o DM2. O controle deve ser anual e se basear na medida de albuminúria e na taxa de filtração glomerular (TFG). Os objetivos do tratamento incluem redução da excreção urinária de albumina, diminuição do declínio da TFG e prevenção dos eventos cardiovasculares (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 150, 152).

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, de 19.302 indivíduos com DM2, 4,71% (910/19.302) evoluíram com doença renal

provocada pelo DM2. Em Belém do Pará, no mesmo período, de 2.782 indivíduos com DM2, 2,91% (527/2.782) evoluíram com nefropatia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

2.2.2.2 Retinopatia diabética

A retinopatia diabética é a complicação mais comum nas pessoas com DM2. Ela está associada à hiperglicemia e pode se desenvolver precocemente, até 7 anos antes do diagnóstico de DM2. O risco da complicação aumenta com a idade (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1259).

É a principal causa da deterioração da visão e da cegueira entre adultos em idade produtiva. O diagnóstico é feito a partir dos sinais oftalmoscópicos como microaneurismas, hemorragias e manchas características que afetam a retina (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008, p. 945).

2.2.2.3 Neuropatia periférica diabética

Os indivíduos com neuropatia diabética podem apresentar dor, sensação de queimação, parestesia e perda da sensibilidade o que aumenta o risco de lesões e de úlceras nos pés. O início é gradual e a doença pode ficar anos sem ser detectada (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1260). É uma das principais causas de morbidade no DM2 e afeta até 50% dos diabéticos.

O diagnóstico inicial é feito pelo histórico de sintomas sensoriais e motores. No exame clínico, deve-se inspecionar os pés e avaliar os reflexos e as respostas sensoriais (TESFAYE; SELVARAJAH, 2012, p. 8). A neuropatia diabética é caracterizada pela desmielinização segmentar e degeneração axonal dos neurônios periféricos, acompanhada de anormalidades funcionais, como redução da condução nervosa e do fluxo sanguíneo (BARBOSA; OLIVEIRA; SEARA, 2008, p. 946).

2.2.2.4 Doenças cardiovasculares

As DCV associadas ao DM2 compreendem a doença coronariana, o acidente vascular cerebral (AVC) e a doença arterial periférica (DAP). Acredita-se que essas doenças sejam responsáveis por cerca que 50 a 80% das mortes nessa população (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 293).

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, de 19.302 indivíduos com DM2, 2,98% (575/19.302) foram diagnosticados com AVC, 1,66% (320/19.302) com doenças coronarianas e 1,81% (350/19.302) com IAM (infarto agudo do miocárdio). Em Belém do Pará, no mesmo período, de 2.782 indivíduos com DM2, 2,91% (81/2.782) foram diagnosticados com AVC, 2,30% (64/2.782) com doenças coronarianas e 1,69% (47/2.782) com IAM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A DAP é causada pelo estreitamento dos vasos sanguíneos que irrigam os órgãos, os membros superiores e inferiores. O risco para a complicação aumenta com a idade, tempo de DM e neuropatia. A DAP é caracterizada por dois sintomas: claudicação intermitente (dor durante caminhada ou exercício, mas que melhora com repouso) e dor em repouso (mais grave). A DAP é fator de risco para a amputação dos membros (DESHPANDE; HAYES; SCHOOTMAN, 2008, p. 1259).

A incidência anual de úlceras dos pés em pacientes com DM é alta, com aumento do número de casos em países em desenvolvimento. Elas são um exemplo de complicações microvasculares. Essas úlceras precedem 85% das amputações dos membros, e todos os anos, um milhão de pessoas com DM são submetidas a amputação de pelo menos uma parte da perna em todo o mundo (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 137).

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, de 19.302 indivíduos com DM2, 1,46% (282/19.302) tiveram ao menos um dos membros amputados. Em Belém do Pará, no mesmo período, de 2.782 indivíduos com DM2, 1,90% (53/2.782) tiveram ao menos um dos membros amputados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

As complicações cardiovasculares são mais comuns em indivíduos com DM2 em comparação aos sem a doença. As anormalidades no metabolismo lipídico dos diabéticos estão entre os principais fatores de risco para as DCV. Uma série de fatores contribuem para essas anormalidades dentre eles tem-se: a resistência insulínica, deficiência insulínica, a hiperglicemia e as adipocitocinas (VERGÈS, 2015, p. 1, 2). O risco cardiovascular piora com a obesidade e a resistência insulínica antes mesmo do início da hiperglicemia laboratorial (SCHOFIELD, 2016, p. 203).

Estudos europeus e indianos mostraram uma alta prevalência de doença arterial coronariana e de IAM em pacientes pré-diabéticos sem síndrome metabólica. Nos pacientes com a SM esses valores foram maiores (MAGALHÃES; CAVALCANTI; CAVALCANTI, 2010, p. 2). A doença coronariana ocorre quando as artérias que fornecem sangue ao músculo cardíaco são bloqueadas (RANI *et al.*, 2017, p.6).

2.3 Doenças Associadas ao Diabetes *Mellitus* Tipo 2

O DM2 pode ser prevenido ou retardado na fase pré-diabética com mudanças no estilo de vida, adotando hábitos alimentares saudáveis, praticando atividade física e perda de peso caso apresente sobrepeso ou obesidade, com redução do risco de 5% a 10% nesses casos (SBD¹, 2017, p. 8).

É muito comum também o DM2 está associado a outras doenças como obesidade, HAS, dislipidemia, portanto a prevenção também deve abranger essas comorbidades (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 4). A seguir serão abordadas as doenças associadas ao DM2.

2.3.1 Obesidade

A obesidade é uma doença complexa onde a predisposição genética interage com exposições ambientais para produzir um fenótipo heterogêneo. O acúmulo de tecido adiposo visceral é um fator preditivo de distúrbios lipídicos, glicêmicos e aterogênicos (BOADA; MORENO, 2013, p. 81). A perda de peso está associada a melhora do perfil lipídico, diminuição dos riscos cardiovasculares e de DM2 (SCHOFIELD, 2016, p. 206).

Essa doença complexa promove a ativação da imunidade inata, inflamação crônica de baixo grau, e é o principal fator de risco associado ao DM2 devido à resistência à insulina (ITARIU; STULNING, 2014, p. 190). Essa resistência gera um aumento da demanda por insulina nos tecidos com receptores para a mesma, provocando a destruição gradual das células β (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 853).

A influência genética na obesidade pode ser observada através de alguns fatores como: início precoce da obesidade na infância ou na adolescência; histórico familiar de obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$) ou moderada ($IMC \leq 40 \text{Kg/m}^2$). Existem também efeitos genéticos que podem ocorrer no útero ou até mesmo em gerações passadas quando os oócitos foram formados na avó. Essas influências acontecem por meio da epigenética, através da metilação do DNA (ABESO, 2016, p. 37).

A metilação do DNA é a adição de um grupamento CH_3 predominantemente nas citosinas do DNA. Os genes que estão sendo expressos em determinada célula apresentam sua região promotora desmetilada, enquanto genes não expressos apresentam as citosinas de dinucleotídeos CpG (citosina localizada ao lado de uma guanina) na região promotora

metiladas, impedindo a síntese de RNA (*ribonucleic acid*) mensageiro e consequentemente a síntese protéica (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 119).

Atualmente, o diagnóstico de obesidade se faz através do cálculo do IMC (DIAS *et al.*, 2017, p. 3). Contudo, o IMC não diferencia massa gorda de magra, por isso é importante associar esta medida a outros parâmetros antropométricos como a CC (WANNMACHER, 2016, p. 1). Em alguns estudos, a CC mostrou-se melhor preditor de DCV do que o IMC (SOUZA JR *et al.*, 2016, p.1).

A medida de CC, além de ser um método prático e barato, demonstrou forte associação com fatores de risco cardiovascular e correlação com a gordura visceral (VASQUES *et al.*, 2010, p. 15). A relação circunferência abdominal/ quadril pode ser utilizada para avaliar a obesidade central, porém a CC se mostrou superior para esta avaliação (ABESO, 2016, p. 17).

2.3.2 Dislipidemia

A dislipidemia é prevalente em cerca 72 a 85% dos indivíduos com DM2. A dislipidemia diabética apresenta anormalidades quantitativas, qualitativas e cinéticas. As anormalidades primárias quantitativas das lipoproteínas são os níveis aumentados de triglicerídeos e diminuídos de HDL. As anormalidades qualitativas incluem um aumento dos níveis LDL, os mesmos são mais densos e pequenos, com isso mais aterogênicos, aumento do teor de triaglicerol de LDL e HDL, glicação de apolipoproteínas B (ApoB100) e maior suscetibilidade de LDL à oxidação. As principais anormalidades cinéticas são aumento do VLDL (*very low density lipoprotein*) com diminuição do catabolismo dele e aumento do catabolismo do HDL (VERGÈS, 2015, p. 1, 2, 8, 14).

O aumento do fluxo de ácidos graxos livres do tecido adiposo para o fígado altera o metabolismo da gordura, aumentando o conteúdo dos triglicerídeos hepáticos, que são fortes determinantes da resistência à insulina hepática, com consequente aumento da produção VLDL e triglicerídeos (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 45).

As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação. Elas transportam o colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, removem os lípedes oxidados do LDL, inibem a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimulam a liberação de óxido nítrico. O LDL é capturado por células hepáticas ou periféricas, pelos receptores de LDL. Essas lipoproteínas possuem um conteúdo apenas residual de triglicerídeo e são compostas principalmente de colesterol e uma única ApoB100 (FALUDI *et al.*, 2017, p.2).

Os níveis baixos de HDL, além de fator de risco para doenças cardiovasculares, vêm sendo considerados fator de risco para o desenvolvimento do DM2 (SCHOFIELD, 2016, p. 203). O produto final da glicação avançada do LDL ativa a via de sinalização mediada pelo gene *TLR4* (*Toll 4receptor*), induzindo a produção de citocinas inflamatórias aumentando o risco de aterosclerose em diabéticos (RANI *et al.*, 2017, p.6).

A associação entre a CC e triglicerídeos aumentados, conhecida como cintura hipertrigliceridêmica, aumenta o risco de DCV. A CC está relacionada aos níveis de ApoB100 e insulina, e o triglicerídeo com a concentração de partículas pequenas e densas de colesterol do LDL (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 45).

2.3.3 Hipertensão arterial sistêmica

A HAS é uma condição clínica caracterizada por valores da PA ≥ 140 e/ou 90 mmHg. Esta condição é agravada pela presença de dislipidemia, obesidade, pré-diabetes e DM. É comum estar associada a distúrbios metabólicos, às DCV e às alterações funcionais ou estruturais de órgão-alvo, como rins e coração (MALACHIAS *et al.*, 2016, p.1). As evidências de DCV e de alteração em órgão-alvo são: hipertrofia ventricular esquerda (visualizado em ecocardiograma), retinopatia, nefropatia, angina do peito ou IAM prévio, insuficiência cardíaca, *ictus* isquêmico transitório, AVC e DAP (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013, p. 43).

O DM2 e a HAS associados são os responsáveis pela principal causa de hospitalização no sistema público de saúde e potencializam a morbidade e a mortalidade cardiovascular (SILVA *et al.*, 2015, p. 627). A associação de ambas aumenta o risco de AVC, doença arterial coronariana, insuficiência renal crônica e DAP (SESA, 2016, p. 19). Entre o período de 2006 a 2016, houve um aumento de 14,2% de pessoas com diagnóstico de HAS, com um aumento de 22,5% dos casos em 2006 para 25,7% em 2016 (BRASIL, 2017).

A resistência insulínica está presente no DM2 e na HAS, sendo considerada o *link* fisiológico entre as duas doenças. A hiperinsulinemia em resposta à resistência insulínica exacerba o sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) contribuindo para a HAS no indivíduo com DM2 (FERREIRA; PITITTO, 2015, p.2). A resistência insulínica e a HAS são componentes que podem estar presentes na SM, que se caracteriza por um conjunto de alterações metabólicas tais como obesidade, dislipidemia, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, resistência insulínica e HAS (IDF, 2006, p. 10).

Isoladamente, cada uma dessas alterações representa fator de risco para as DCV, todavia, quando ocorrem simultaneamente o risco aumenta. A SM eleva 2,5 vezes a taxa de mortalidade por DCV e 1,5 vezes a taxa de mortalidade geral (FREITAS *et al.*, 2008, p. 404).

2.4 As Consequências do Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e a Importância da Prevenção

O DM2 é responsável pela alta morbidade e mortalidade devido às complicações como insuficiência renal, DCV, eventos cerebrovasculares, perda da visão e amputação de membros (CHAPA *et al.*, 2017, p. 1). Estima-se que 14,5% das mortes no mundo sejam em decorrência do DM e suas complicações, superando as causas infecciosas (1,5 milhão por HIV/AIDS, 1,5 milhão por tuberculose e 0,6 milhão por malária) (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.14).

Calcula-se que, no Brasil, os custos diretos devido ao DM são de aproximadamente 3,9 bilhões de dólares. O tratamento ambulatorial dos pacientes com DM pelo Sistema Único de Saúde (SUS) custa em torno de US\$2.108,00 por paciente. O custo anual atinge aproximadamente R\$40,3 milhões, sendo 91% destinados às internações hospitalares. Há ainda o custo social, devido à perda da capacidade laboral. No entanto, é mais difícil calcular esse valor (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 4). O DM2 também gera um alto custo de vida para o paciente, para os familiares e para o sistema de saúde, devido à associação com DCV e às alterações renais, neurológicas, entre outras. Com isso, boa parte dos recursos destinados à saúde são usados para o tratamento das complicações dessa doença (MONTIEL *et al.*, 2015, p. 329).

Todos esses gastos, bem como a alta incidência de complicações, incapacitação e morte, poderiam ser evitados se houvesse acesso de qualidade à assistência à saúde e à prevenção (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 4). Apesar de ser um desafio colocar em prática as estratégias preventivas, estudos como o realizado através do programa de prevenção do DM na Índia mostraram a importância da prevenção para a redução dos gastos com a saúde (FLOREZ, 2016, p. 1).

A prevenção pode ser primária, protegendo os indivíduos suscetíveis de desenvolver DM2, ou secundária, com o intuito de evitar as complicações agudas e crônicas nos pacientes que já tem a doença. Isso geraria um grande impacto econômico e social, reduzindo ou retardando a necessidade de atendimento à saúde e de internação hospitalar (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 4).

A informação e as novas tecnologias são ferramentas importantíssimas para implementar a prevenção. A literatura científica incentiva o desenvolvimento de tecnologias associadas aos cuidados primários para o DM2, com o intuito de estimular e melhorar a prevenção e com isso reduzir os encargos sociais e financeiros para os pacientes, familiares, sistema de saúde e sociedade (MONTIEL *et al.*, 2015, p. 329).

Uma alternativa que vem se cogitando como forma de prevenção é utilizar a informação genética como um meio de modificar o comportamento do indivíduo. Richard Grant (*apud* BILLINGS; FLOREZ, 2010, p. 12) e equipe examinaram como a informação genética pode influenciar na mudança do estilo de vida. Os pacientes foram questionados sobre como eles reagiriam à informação contendo seu risco genético para o DM2. 71% dos entrevistados disseram que os testes os motivariam a mudar o comportamento. A informação genética poderá se tornar uma aliada importante para a prevenção do DM2 (BILLINGS; FLOREZ, 2010, p. 12).

2.5 Genética do Diabetes *Mellitus* Tipo 2

A epidemiologia genética tem como objetivo estudar a biologia humana, desenvolver e formular hipóteses sobre causas das doenças e auxiliar na identificação dos riscos para melhorar a atenção à saúde. (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 342). Há algumas décadas, iniciou-se a procura por genes de suscetibilidade ao DM2. Durante esse período, as pesquisas evoluíram como resultado do progresso tecnológico, na compreensão dos padrões de variação da sequência do genoma humano e na disponibilidade de amostras adequadamente determinadas (MCCARTHY; ZEGGINI, 2009, p. 164).

O Projeto Genoma Humano teve como um dos seus objetivos fazer detecção precoce da predisposição genética às doenças. Inicialmente, o foco das pesquisas foram as doenças monogênicas ou mendelianas, com o avançar dos estudos passou-se a observar componentes genéticos de doenças complexas como alguns tipos de câncer, obesidade, cardiopatias e DM (DUCAN; BROWN; SHORE, 2014, p. 795).

Ao contrário das doenças monogênicas, as doenças complexas possuem causas multifatoriais, por isso, a análise genética moderna necessita ser estudada em conjunto com outros aspectos relacionados aos riscos individuais e populacionais (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 342). Outra diferença é que as doenças monogênicas são causadas por um erro na sequência de DNA de um único gene, enquanto que, nas doenças complexas, ocorre uma interação de dois ou mais genes. Identificar os genes de efeito nas doenças complexas tem sido

um grande desafio (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 2, 15; MAHDIEH; RABBANI, 2013, p. 376).

O DM2 é um exemplo perfeito das complexas interações entre fatores genéticos e ambientais (QIU *et al.*, 2014, p.2). Apesar de haver a possibilidade do DM2 ser evitado através de medidas preventivas comportamentais, o ambiente facilitador do sedentarismo e da dieta hipercalórica dificulta as tentativas de mudanças. A identificação precoce de pessoas com risco aumentado para o DM2 é um dos objetivos das pesquisas genéticas (VASSY; MEIGS; 2012, p. 1).

A importância da genética no DM2 é demonstrada pela hiperinsulinemia em indivíduos não diabéticos, mas que têm parentes de primeiro grau com DM2, pela maior taxa de concordância de DM2 em gêmeos monozigóticos quando comparados com dizigóticos e pela alta prevalência de DM2 em determinados grupos étnicos (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 1).

Com relação aos gêmeos monozigóticos, vale lembrar que os efeitos intrauterinos também podem afetar as estimativas da herdabilidade, pois geralmente os mesmos são monocoriônicos, resultando em retardo do crescimento quando comparado com os gêmeos dizigóticos. O baixo peso ao nascer está associado ao aumento do risco de DM2 (PRASAD; GROOP, 2015, p. 106). O risco de desenvolver DM2 é de aproximadamente 40% para os indivíduos que têm um dos pais com DM2 e sobe para 70% quando ambos os pais são afetados. Parentes de primeiro grau de indivíduos com DM2 apresentam um risco 3 vezes maior para desenvolver o DM2 do que indivíduos sem história familiar para a doença (ALI, 2013, p. 115).

Uma grande variedade de *SNP* e mutações que participam do metabolismo da glicose, do desenvolvimento, do controle e da função das células β já foram descobertos, porém, os mecanismos do desenvolvimento do DM2 e das complicações da doença ainda não foram esclarecidos, por isso é necessário continuar as pesquisas (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 850).

A arquitetura genética do DM2 é definida pelo número, frequências e tamanhos dos efeitos causais dos alelos (PRASAD; GROOP, 2015, p. 103). Os padrões de herança demonstram que o DM2 é poligênico e heterogêneo, ou seja, há múltiplos genes envolvidos com variadas possibilidades de combinações gerando respostas diferentes em cada indivíduo (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 2). As origens étnicas interferem nos estudos dos genes uma vez que apresentam distribuições diferentes de alelos (QIU *et al.*, 2014, p.2).

A interação entre as variantes genéticas e fatores ambientais, como a nutrição, é uma provável fonte de variação da apresentação do DM entre os indivíduos (IVARSDOTTIR

et al., 2017, p. 1399). Acredita-se que existam diferentes formas de DM2 e com o conhecimento genético, ocorrerá uma mudança da classificação do DM2 para outros tipos mais específicos (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p.8).

Os poligenes do DM2 estão presentes em tecidos do fígado, adipócitos, células β , musculatura esquelética, entre outros. Esses órgãos são importantes para a manutenção da euglicemia. Esses genes desfavoráveis transmitidos de forma não mendeliana influenciam na homeostase glicídica como massa gorda, sensibilidade à insulina e padrão secretório da insulina (REIS; VELHO, 2002, p. 428). Os genes identificados afetam a suscetibilidade ao DM2 através da disfunção celular (GLOYN; BRAUN; RORSMAN, 2009, p. 800).

As pesquisas com genes candidatos se concentraram em 2 tipos de genes. O primeiro tipo foram os funcionais, cujos produtos eram conhecidos por desempenhar um papel na homeostase da glicose. Esta abordagem serviu para confirmar o papel dos genes no DM, todavia não descobriu novos genes. O segundo tipo, genes candidatos posicionais, teve maior potencial para descobrir novos genes, contudo esta técnica era limitada pela baixa sensibilidade dos estudos de desequilíbrio de ligação (DL) multifatoriais e pelo grande tamanho dos intervalos genéticos vinculados (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 3).

A busca dos genes candidatos é a seleção de um conjunto de genes para genotipagem. A abordagem pode ser considerada tendenciosa, pois se assume que um *locus* específico está associado à doença antes do teste. As variantes do gene candidato são identificadas por sequenciamento e avaliadas por genotipagem em um grande número de casos *versus* controle. Se uma variante estiver representada excessivamente, é considerado que ela está associada com o fenótipo. Esse mecanismo permite identificar associações de efeito moderado (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 2).

A abordagem com o gene candidato apresentou alguns problemas, dentre esses pode-se citar: poder estatístico limitado devido ao pequeno tamanho da amostra, inadequado para detectar qualquer efeito exercido pelos genes; seleção dos genes candidatos com base no conhecimento limitado da etiopatologia da doença; e a falta de compreensão da arquitetura da variação genética, juntamente com a técnica de genotipagem da época que dificultou a realização de avaliações abrangentes das variantes nas regiões de interesse (MCCARTHY; ZEGGINI, 2009, p. 2).

As pesquisas para investigar o DM2 utilizando genes candidatos optaram por genes já conhecidos por estarem envolvidos no metabolismo da glicose, na secreção da insulina, nos receptores de insulina, na sinalização pós-receptor e no metabolismo lipídico. Foi observado

que a maioria dos genes envolvidos na secreção e na ação da insulina não foram associados ao DM2 (ALI, 2013, p. 116).

Apesar dos problemas apresentados, essas abordagens tiveram algum sucesso. A substituição comum de aminoácidos foi identificada no receptor nuclear e no fator de transcrição adipogênico *PPAR γ* , que tem efeito modesto e amplamente replicado sobre o risco de DM2. Este gene codifica o alvo molecular das tiazolidinedionas, que são uma classe muito usada de hipoglicemiantes. A variante Glu23Lys, associada ao DM2, foi identificada no gene *KCNJ11* que codifica o Kir6.2, um dos componentes do canal de potássio, essencial para a secreção normal da insulina estimulada pela glucose (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 3).

Convém lembrar o gene *CAPN10* (*Calpain 10*). Ele foi o primeiro gene associado ao DM2 a ser descoberto por análise de ligação em 1996. Ele codifica uma cisteína protease, da família da calpaína, uma família de genes que atuam na remodelação intracelular e na sinalização pós-receptor. A função deste gene no metabolismo da glicose e como ele atua no DM2 permanece desconhecida, entretanto a associação com o DM2 já foi confirmada em várias populações e estudos (ALI, 2013, p. 115).

A análise de ligação modela a transmissão de marcadores e traços dentro de uma família, levando em conta os modelos de suposta frequência alélica, a penetrância e o modo de herança especificado. Existe outro método de análise de ligação que utiliza regressão e abordagem com componente de variância (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 346). Com os avanços da engenharia genética e de sequenciamento, diminuição dos custos de pesquisa e colaboração internacional entre equipes de pesquisadores foram identificadas mais de 100 variantes genéticas relacionadas ao DM2 (FLOREZ, 2016, p. 1).

Em 2003 foi desenvolvido o projeto *HapMap*, para mapear as estruturas de DL ao longo do genoma humano em populações de 3 regiões geográficas principais: africana, europeia e asiática. Com o estudo desses blocos de DL, os *SNP* selecionados dessas regiões serviram como etiquetas (*tag*) e reduziram o número de marcadores requeridos para investigar o genoma inteiro (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 347). Inicialmente, o *HapMap* genotipou 3,9 milhões de *SNP* em 270 amostras de DNA e definiu os padrões subjacentes à herança de variação genética (BILLINGS; FLOREZ, 2011, p. 2). Com o *HapMap*, a limitação da cobertura genômica foi contornada. Os reagentes estão disponíveis para cobrir o genoma humano em uma resolução de 5Kb e as estruturas dos genes candidatos podem ser caracterizadas (RICH; NORRIS; ROTER, 2008, p. 2915).

As técnicas de mapeamento genético vêm acompanhando a evolução dos mecanismos para identificação dos marcadores. Com os recentes desenvolvimentos dos *SNP*,

da informação sobre o DL no genoma humano e do *GWA* para investigar genes suscetíveis às doenças, muitos *loci* em vários genes foram identificados para doenças como DM2 e obesidade (WEI *et al.*, 2015, p. 15472). Os estudos com *GWA* baseiam-se na hipótese de doença comum/variante comum, com isso, acredita-se que a predisposição genética para doenças comuns é determinada por variantes genéticas comuns com efeitos pequenos a moderados (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 15).

Dessa forma, o *GWA* não identifica os genes em um *locus*, uma vez que os *SNP* mais fortemente associados, na maioria das vezes, são apenas marcadores para a variante responsável pelo efeito genético observado, e a maioria das regiões hospeda vários genes, sendo necessário realizar um mapeamento fino adicional dos *loci* (PRASAD; GROOP, 2015, p. 92).

O padrão de herança é quantificado pelo DL, que representa a probabilidade dos alelos dos *SNP* permanecerem juntos e preservarem seu arranjo linear em um haplótipo durante a meiose. Essa probabilidade é dependente das taxas de recombinação, com eventos mais propensos a separar alelos que se distanciam (BILLINGS; FLOREZ, 2010, p. 2).

O DL é uma associação estatística entre alelos e *loci* separados, porém ligados, geralmente resultantes de um haplótipo ancestral. Esse fenômeno faz com que os polimorfismos adjacentes sejam correlacionados ao ponto de serem fortes entre si. Com o DL foi possível selecionar um conjunto de trezentos mil a um milhão de *SNP* que representam cerca dos dez milhões comuns que se acredita pertencerem ao genoma humano (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 4).

O *SNP* representa uma mudança de base única na sequência do genoma humano que difere entre membros da mesma espécie. Ele é a forma mais comum do genoma humano e ocorre a cada 100 a 300 pares de base (ZEGGINI, 2007, p. 1185). Ele tem uma baixa taxa de mutação recorrente, e na maioria das vezes, é de natureza binária. Milhões de *SNP* foram descobertos e depositados em bases de dados públicos (BILLINGS; FLOREZ, 2010, p. 2).

Com o advento de técnicas utilizando *SNP*, coleta de informações sobre DL e *GWA*, aumentou-se a possibilidade de identificar mais genes associados ao DM2. Todavia esses mecanismos também apresentam limitações (BAZZI *et al.*, 2014, p. 10195). Uma das limitações está relacionada às variantes genéticas que possuem frequências de alelos comuns na população e exercem efeitos de grau pequeno a moderado nos riscos do DM. Essas características limitam o potencial do prognóstico e do diagnóstico das variantes (MCCARTHY; ZEGGINI, 2009, p. 1).

Um outro ponto é que o DM2 está intimamente ligado a outros fenótipos metabólicos e possui patogênese progressiva, começando com a resistência insulínica e

disfunção das células β evoluindo para hiperglicemia. Como não há marcadores específicos para cada estágio, os estudos são realizados em casos com DM2 clinicamente definidos (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 5).

É importante lembrar que a obesidade, um dos principais condicionantes do DM2 em todas as etnias, pode gerar um fator de confusão. As variantes genéticas na verdade podem estar relacionadas à obesidade e não propriamente ao DM2. Alguns dos genes associados ao DM2 parecem estar ligados à dislipidemia e à DCV. Espera-se que as pesquisas genéticas tragam maior conhecimento do DM2 e de outros componentes da SM (ALI, 2013, p. 115, 118).

O banco de dados *T2DiACoD (Gene Atlas of Type 2 Diabetes Mellitus Associated Disorders)* guarda 650 genes e 34 *microRNA* associados às complicações do DM2. Foram encontrados 403 genes relacionados a nefropatia diabética, 172 genes associados às DCV, 161 genes na retinopatia, 130 genes na neuropatia e 115 genes na aterosclerose (RANI *et al.*, 2017, p.1, 2).

O primeiro GWA para DM2 foi realizado por um estudo francês e publicado em 2007. Replicaram a associação conhecida de *TCF7L2* e descobriram um *SNP* em *SLC30A8 (solute carrier family 30)*, codificando uma proteína transportadora de zinco expressada nas células β . Logo depois, pesquisadores do *deCODE*, localizado na Islândia, publicaram um GWA confirmando as associações *HHEX (hematopoietically expressed homeobox)* e *SLC30A8*, além de identificaram o *CDKAL1 (cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit-associated protein 1-like)*. Outros estudos confirmaram as associações com *TCF7L2*, *KCNJ11*, *PPAR γ* , *HHEX* e *SLC30A8*, *CDKAL1*, também descobriram associações adicionais com o *IGF2BP2 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2)*, proteína de ligação ao fator de crescimento da insulina (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 3). A associação do *TCF7L2*, *PPAR γ* e *KCNJ11* com DM2 foi observada em várias populações e as proteínas do *PPAR γ* e do *KCNJ11* são atualmente alvos dos fármacos utilizados no DM2 (RANI *et al.*, 2017, p.1).

O GWA trans-étnico tem se mostrado eficaz na descoberta de *loci* de traços complexos e vem fornecendo informações importantes sobre a arquitetura genética do DM2 em populações diversas. Ele permitiu o mapeamento fino aproveitando as diferenças do DL genômico em diversas etnias, facilitando a busca dos genes candidatos. Entretanto, as frequências de alelos podem sofrer variações entre as populações (PRASAD; GROOP, 2015, p. 101).

O poder estatístico limitado do tamanho geralmente pequeno da amostra nos estudos individuais de associação genética em DM2 é um problema que vem sendo contornado com o posterior agrupamento de dados desses estudos através da meta-análise, uma abordagem

eficaz para aumentar o tamanho amostral e, com isso, o poder estatístico dos resultados, contribuindo para as informações sobre os efeitos genéticos (QIU *et al.*, 2014, p.2).

Atualmente, vem se percebendo que a informação genética vai muito além de mutações nas regiões regulatórias ou codificantes de um gene, ela é influenciada pelo número de variantes, conformação do DNA, modificações químicas, bem como a metilação. Os avanços tecnológicos buscam entender as interações gene-gene e gene-ambiente (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 349). Os cientistas estão utilizando a bioinformática para compreender essas interações. No caso das interações gene-gene (conhecida como epiepistasia), duas variantes, por exemplo, podem afetar individualmente o risco genético para DM2; todavia, quando em conjunto, podem aumentar significativamente o risco. As observações sobre as interações gene-ambiente (epigenética) também podem levar à maior compreensão sobre as ações de sinergismo e de antagonismo (BILLINGS; FLOREZ, 2010, p. 11).

De modo geral, aceita-se que a origem das doenças metabólicas envolve fatores epigenéticos e ambientais (INDIAS *et al.*, 2014, p. 3). Acredita-se que o meio ambiente embrionário possa explicar aumento da prevalência do DM2 e das doenças metabólicas (FLOREZ, 2016, p. 1). No caso do DM2, não se tem o total conhecimento de até que ponto os efeitos epigenéticos, como a influência do ambiente uterino materno, podem ser confundidos como predisposição genética, o que pode superestimar a questão da herdabilidade (MCCARTHY; ZEGGINI, 2009, p. 168).

Foi observado, nas pesquisas com *GWA*, que o DM2, sob o ponto de vista genético, representa uma grande quantidade de distúrbios diferentes, porém, questiona-se o significado clínico dessas diferentes formas genéticas do DM2. A segunda descoberta foi a alta frequência das variantes de risco na população juntamente com a não expressão fenotípica do DM2, pois muitos indivíduos que carregam variantes da doença não a desenvolveram. Essa baixa penetrância genética está em acordo com o efeito leve das variantes que pode ser explicado por suas localizações em regiões não codificantes do gene, produzindo com isso apenas diferenças sutis na regulação da expressão (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 11, 12).

Acredita-se que muitas formas de DM representem etiologias genéticas contidas entre as variantes *MODY* e o DM2. O projeto suíço *ANDIS* (*All New Diabetics in Scania*) tem como objetivo registrar todos os novos casos de DM e melhorar o diagnóstico numa tentativa de reclassificar o DM em subgrupos com base em marcadores genéticos (PRASAD, R. B., GROOP, L., 2015, p. 90). A classificação da etiologia genética do DM permitirá um tratamento mais adequado, um melhor prognóstico e aconselhamento (KHARROUBI; DARWISH, 2015, p. 854).

A compreensão da base genética do DM orientou a prática clínica e beneficiou pacientes com DM monogênico, todavia, ainda existe uma lacuna de conhecimentos a ser preenchida no DM2 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 7). Apesar da identificação de marcadores por *GWA* ainda ter um uso clínico diagnóstico limitado, ela pode ser útil na compreensão da fisiopatologia da doença (LOTTA *et al.*, 2016, p. 1390). As buscas por novos *loci* devem continuar para se ampliar o conhecimento sobre o DM2 e melhorar as medidas de prevenção e de tratamento. O entendimento da genética do DM2 afetará a nosologia, a predição de risco e a farmacogenética da doença (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 3).

2.5.1 Marcadores Genéticos

Os marcadores genéticos são sequências de DNA que podem ser identificadas, mapeadas e utilizadas para localizar e identificar *loci* específicos nos cromossomos. As heranças genéticas das sequências devem ser rastreáveis, de forma viável e eficiente utilizando métodos laboratoriais, como a genotipagem (LIMA; ORLANDELLI; PAMPHILE, 2017, p. 86).

Para um marcador ser útil, ele deve ser polimórfico, estar próximo a um gene ou *locus*, ou ser abundante o suficiente como uma classe em que um ou muitos marcadores estarão próximos de regiões funcionais por força da densidade e do acaso. O *SNP* é um exemplo de marcador genético (BLANTON; SILVA; MELO, 2017, p. 345).

Este trabalho irá pesquisar 6 *SNP* em 5 genes já previamente associados ao DM2 através de pesquisas realizados na Europa, África, Ásia e EUA, mas que foram pouco estudados no Brasil e principalmente na região Norte. A seguir serão abordados os marcadores genéticos que serão investigados (Quadro 7).

Quadro 7 - Marcadores genéticos

Genes	<i>SNP</i>
<i>KCNJ11</i>	rs5219
<i>TCF7L2</i>	rs7901695
<i>PPARγ</i>	rs1801282
<i>ABCA1</i>	rs9282541
<i>FTO</i>	rs8050136
	rs9939609

Fonte: Autoria própria.

2.5.1.1 *KCNJ11*

O gene *KCNJ11* codifica o canal de potássio sensível a ATP de Kir6.2 (ALI, 2013, p. 116). Esse canal desempenha papel importante na recuperação da insulina reguladora a partir das células β (NESSA, A., 2015, p. 5142). Esse gene possui cerca de 219 *SNPS* e seis deles já foram associados ao DM (rs5219, rs5215, rs5210, rs5218, rs886288 e rs2285676) (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2014, p. 2). No *KCNJ11* rs5219, ocorre substituição do aminoácido glutamina pela lisina contribuindo para a diminuição da sensibilidade do canal de potássio relacionado à resposta da insulina encontrados nas células β - pancreáticas, aumentando também a suscetibilidade ao DM2 (LIU *et al.*, 2015, p. 2).

A substituição da glutamina pela lisina promove a abertura permanente dos canais de potássio na presença de glicose, reduzindo a secreção de insulina (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 12). Essas mutações no *KCNJ11* em heterozigose são responsáveis por 30 a 40% dos casos de DM neonatal permanente e por menos de 10% de DM neonatal transitório (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p.23). A identificação da mutação nesse gene em lactentes com DM neonatal permitiu que essas crianças fossem tratadas com sulfonilurêias via oral ao invés de insulina via subcutânea (DORIA; PATTI; KAHN, 2009, p. 3). Contudo, ao avaliar respostas das sulfonilureias em indivíduos diabéticos portadores do *SNP* rs5219, os pesquisadores perceberam que esses indivíduos apresentaram maior risco de falha de tratamento em comparação aos que não possuíam esse polimorfismo (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 6).

Alguns estudos de meta-análise, realizados no continente europeu com caucasianos e com algumas populações asiáticas, demonstraram que o alelo A do *KCNJ11* rs5219 seria o responsável pela mutação ao ser encontrado com maior frequência nos indivíduos com DM2 do que nos sem a doença, e a presença alelo G estaria relacionada ao maior risco de falha de tratamento com as sulfonilurêias (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2014, p. 2, 3).

Um estudo realizado na Rússia pelo Centro de Pesquisa de Endocrinologia de Moscou e pela Universidade Médica de Tyumen, pesquisando a frequência do *KCNJ11* rs5219 em um grupo de 862 indivíduos com DM2 e um grupo controle de 443 indivíduos, encontrou uma diferença significativa de 23% da presença do genótipo AA em indivíduos com DM2 e 16% no grupo controle ($p < 0,0007$) (NIKITIN *et al.*, 2017, p. 3, 6).

Uma meta-análise sistemática envolvendo 48 estudos publicados com um total de 56.860 casos de DM2, 81.800 controles e 483 trios familiares na população asiática, pesquisou

a associação entre o gene *KCNJ11* e o DM2, encontrando resultado positivo significativo para a associação tanto nos AA quanto GA da variante rs5219 (QIU *et al.*, 2014, p. 2).

Por outro lado, um estudo realizado em Curitiba/PR, com 139 indivíduos com DM2 e 217 controles, para observar a frequência dos genótipos do *KCNJ11* rs5219, em indivíduos com e sem DM2, não mostrou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,771$). A frequência dos genótipos AA, GA e GG encontrados, respectivamente, nos indivíduos com DM2 foi 12,9%, 48,9% e 32,8% e no grupo controle foi 11,6%, 50,2% e 38,2%. Esse mesmo estudo comparou os valores encontrados com os de outros estudos, mostrando que os resultados foram diferentes para cada população (SOUZA, 2017, p. 1,5).

2.5.1.2 *TCF7L2*

O gene *TCF7L2* é considerado um dos genes mais importantes na determinação da suscetibilidade genética para o DM2 em europeus, africanos, mexicanos, americanos, sul asiáticos e chineses (DOU *et al.*, 2013, p. 1). No banco de dados do Centro Nacional de Informação em Biotecnologia há 5501 SNPs de *TCF7L2* e cinco deles já foram associados ao DM2 (rs12255372, rs7903146, rs7901695, rs11196205 e rs7895340) (YAO *et al.*, 2015, p. 1798, 1800). Este gene codifica um fator de transcrição na via de sinalização Wnt e é conhecido por ser ativo nas células β . A sinalização de Wnt é crítica para a proliferação celular e está envolvida na embriogênese, na adipogênese, na miogênese e no desenvolvimento das ilhotas pancreáticas (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 6).

Devido a essa função, o *TCF7L2* promove a neovascularização da retina através da regulação e do aumento do estresse no retículo endoplasmático, tendo como consequência a retinopatia diabética (RANI *et al.*, 2017, p. 7). Esse gene também codifica um fator de transcrição nos genes de proglucagon e secreção do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (*GLP1* acrônimo de *glucagon-like peptide-1*) pelas células endócrinas intestinais (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 2).

O produto do gene *TCF7L2* está diretamente implicado na homeostase da glicemia (WEI *et al.*, 2015, p. 15477). O *GLP1* tem um papel importante na secreção da insulina, com isso, variantes polimórficas do gene podem induzir a uma alteração na sinalização da via Wnt, provocando déficit na secreção de insulina (LIMA; ORLANDELLI; PAMPHILE, 2017, p. 88).

O aumento de proteínas *TCF7L2* em células β foi associado à secreção prejudicada de insulina, à anormalidade na ação das incretinas e ao aumento da produção de glicose hepática (ALI, 2013, p. 117). Todavia, a secreção de insulina desencadeada pelo potássio

extracelular não é afetada (GLOYN; BRAUN; RORSMAN, 2009, p. 800). As incretinas promovem a função celular pancreática, potencializando a secreção da insulina e a proliferação celular (PRASAD; GROOP, 2015, p. 105).

Em um estudo realizado na China com uma população de 1748 indivíduos (1104 homens e 644 mulheres), dos quais 542 homens e 335 mulheres tinham DM2 e 562 homens e 309 mulheres do grupo controle, para observar a frequência dos genótipos do *TCF7L2* rs7901695. O alelo C foi estatisticamente significativo no grupo dos homens com DM2 em relação ao grupo controle dos homens (23,1% e 17,2%, $p < 0.05$). Não houve significância estatística entre a amostra e o grupo controle das mulheres ($p > 0.05$). A distribuição da frequência genotípica TT, TC e CC ficou respectivamente distribuída: nos homens com DM2 (60,0%; 33,9%; 6,1%), nos homens do grupo controle (67,6%; 30,4%; 2,0%), nas mulheres com DM2 (62,7%, 33,1%, 4,2%) e nas mulheres do grupo controle (66,7%; 29,4%; 3,9%) (YAO *et al.*, 2015, p. 1799, 1803, 1805).

No Japão, um estudo de meta-análise realizado com *TCF7L2* rs7901695 com diversas populações do Japão sem levar em consideração o gênero, o alelo T mostrou-se o responsável pela mutação ao ser encontrado com maior frequência nos indivíduos com DM2 do que nos sem a doença (KUNIKA *et al.*, 2008, p. 980).

2.5.1.3 *PPAR* γ

Os *PARS* (*Peroxisome proliferator-activated*) são fatores de transcrição de receptores nucleares caracterizados por seu padrão de distribuição no tecido e por sua função metabólica. Este grupo apresenta três proteínas (*PPAR* α , *PPAR* β e *PPAR* γ) codificadas por diferentes genes, localizados em cromossomos diferentes (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007, p. 527). Um dos principais fatores é o *PPAR* γ , que forma um heterodímero que ativa a proliferação de peroxissoma dos genes alvos nas células precursoras e ativa a diferenciação em adipócitos de tamanho pequeno que secretam leptina ou adiponectina, fatores que aumentam a sensibilidade à insulina (TAKENAKA *et al.*, 2012, p.2).

A desregulação na expressão do *PPAR* γ altera a resposta inflamatória e o comportamento dos lipídios nas artérias, contribuindo para a aceleração da aterosclerose no DM2 (RANI *et al.*, 2017, p. 4). Defeitos no *PPAR* γ e alguns *SNPS* podem aumentar o risco da SM, resistência insulínica, obesidade, dislipidemia, HAS e DM2 (APRILE, M. *et al.*, 2014, p. 1).

A primeira variante genética do *PPAR γ* estudada e altamente prevalente em várias etnias foi o *Pro12ala* (rs 1801282), cujo os alelos são o C (Pro) e o G (Ala). Percebeu-se que alterações nesse gene provoca a substituição do aminoácido alanina pelo prolina no códon 12 (LIMA; ORLANDELLI; PAMPFILE, 2017, p. 88).

Em um estudo com 3000 indivíduos caucasianos, demonstrou-se que o aminoácido prolina ofereceu um risco aumentado para o DM2 ao promover a redução da sensibilidade à insulina. O alelo alanina oferece um efeito protetor contra o DM2 ao aumentar a sensibilidade à insulina (REIS; VELHO, 2002, p. 430).

Em um grande estudo de meta-análise realizado pelos consórcios *WTCCC* (*Wellcome Trust Case Control Consortium*), *FUSION* (*Finland-United States Investigation of NIDDM Genetics*) e *DGI* (*Diabetes Genetics Initiative*), cujas populações estudadas eram da França, Reino Unido, Escandinávia, Estados Unidos, Finlândia, e Islândia, os indivíduos homocigotos para o alelo C do *PPARG* rs181282 apresentaram aumento da resistência à insulina e um risco 20% maior de terem desenvolvido DM2 (MAJITHIA; FLOREZ, 2009, p. 2).

A presença do alelo G estaria relacionado a uma diminuição de 75% do risco para o DM2, porém, ele é considerado raro. A frequência genotípica dos grupos para os genótipos CC, CG e GG foram respectivamente: 95,6%, 4,4% e 0% nos asiáticos (japoneses e chineses), 77,2%, 21,6% e 1,2% nos indianos, 86,4%, 13,6% e 0% nos europeus, 91,17%, 8,3% e 0% nos americanos com descendência africana e 100%, 0% e 0% nos africanos do Sub-Saara (NAMVARAN; MOGHADDAM; AZARPIRA, 2010, p. 2,8). Por outro lado, estudos demonstraram que portadores do alelo G possuíam um receptor *PPAR γ* deficiente em ligar e ativar genes-alvo e que a redução de massa gordurosa poderia melhorar a sensibilidade à insulina (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007, p. 529).

Uma dieta rica em gordura induz o *PPAR γ* a transformar adipócitos pequenos em grandes, acumulando gordura e secretando fatores de resistência à insulina como o *TNF α* (*tumor necrosis factor α*) e ácidos graxos livres (TAKENAKA *et al.*, 2012, p.2). As tiazolidinedionas, classe de medicamentos hipoglicemiantes, tem atuação comprovada nos receptores do *PPAR γ* . O uso desta classe de hipoglicemiantes tem demonstrado melhorias nos parâmetros cardiovasculares como lipídios e biomarcadores inflamatórios (CHIARELLI; MARZIO, 2008, p. 297).

2.5.1.4 ABCA1

O gene *ABCA1* está presente no transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, denominado transporte reverso do colesterol. A expressão deste gene participa da extração do colesterol das células pelo HDL (FALUDI *et al.*, 2017, p.2). Alterações genéticas nesse gene podem estar relacionadas à gravidade da aterosclerose. Estudos observaram que a presença de adenovírus em algumas células β humanas e de ratos reduziu a expressão do *ABCA1* resultando na diminuição da secreção de insulina e no aumento dos níveis de colesterol (RANI *et al.*, 2017, p. 4, 8).

As mutações nesse gene e alguns *SNPs* foram associadas à diminuição dos níveis séricos de HDL. Esta diminuição tem sido observada com frequência em indivíduos com DM2 e está envolvida no mecanismo de redução da secreção de insulina estimulada pela glicose devido ao acúmulo de colesterol nas ilhotas pancreáticas (ALHARBI *et al.*, 2013, p. 893, 895).

Há três *SNPs* do *ABCA1* relacionados a um maior risco para o DM2: o rs2230806 (R219K), o rs1800977 (C69T) e o rs9282541 (R230C) (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2015, p. 2). O *ABCA1* rs9282541 foi inicialmente encontrado em nativos mexicanos (Oji-Cree), e posteriormente em mestiços mexicanos (miscigenação de mexicanos com espanhóis, ocorrida durante a colonização espanhola no México) (MOLINA *et al.*, 2007, p. 1882).

Percebeu-se que o alelo C era o ancestral do *ABCA1* rs9282541. Para observar a frequência do alelo C, utilizou-se o *HapMap* para investigar 36 grupos de indivíduos nativos da América do Sul e do Norte, e adicionalmente 836 indivíduos da Europa (espanhóis e alemães) e da Ásia (chineses, mongóis, siberianos e esquimós) tiveram o sangue coletado. Este alelo foi encontrado apenas nos nativos americanos, estando ausente nos europeus e asiáticos do grupo investigado (ALONZO *et al.*, 2014, p. 2877).

O *ABCA1* rs928254 é associado à obesidade, hipolipoproteinemia e ao DM2 (VILLICAÑA *et al.*, 2015, p. 129). Na população mexicana, a presença do alelo T estaria associada aos baixos níveis de HDL (COMPARÁN *et al.*, 2017, p. 4). Este alelo estaria também associado à obesidade, SD e DM2 (HERRERA *et al.*, 2013, p. 410).

Em um estudo realizado pelo Instituto Médico e de Nutrição de Salvador Zubiran, no México, a frequência dos genótipos TC + TT do *ABCA1* rs928254 foram muito maiores nos indivíduos com DM2 do que nos sem a doença (41,2% e 11,1%, $p < 0,003$) (MOLINA *et al.*, 2007, p. 1883). Apesar de na população mexicana o alelo T estar associado ao maior risco para DM2, estudos não encontraram a mesma evidência em outras populações (MOLINA *et al.*, 2012, p. 14).

Em um estudo realizado na Malásia com 164 indivíduos com DM2 e 165 controles, o *ABCA1* rs928254 não apresentou diferença estatisticamente significativa entre indivíduos com e sem DM2 ($p < 0.695$). As frequências encontradas para os genótipos CC, CT e TT foram respectivamente nos indivíduos com DM2 (42%, 43,6% e 19,3%) e nos indivíduos sem DM2 (38,7%, 40,6% e 20,6%) (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2015, p. 2, 4).

2.5.1.1 *FTO*

O *FTO* foi o primeiro *locus* de suscetibilidade à obesidade identificado por dois GWA independentes em 2007. De todos os *locus* associados à obesidade, o *FTO* é o que tem o efeito mais pronunciado sobre o IMC, com maior risco para obesidade (LI, H. *et al.*, 2011, p. 983). A função desse gene ainda não está totalmente clara. Em ratos, o *FTO* RNAm (RNA mensageiro) é mais abundante no cérebro, particularmente nos núcleos hipotalâmicos energéticos. No núcleo arqueado, os níveis de *FTO* são regulamentados pela alimentação e pelo jejum (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 10). A obesidade é um dos principais fatores de risco para o DM2, por isso muitos estudos buscam se há associação entre este gene e o DM2 (SABARNEH *et al.*, 2018, p.1).

As variantes desse gene mostraram forte associação entre a obesidade e o DM2 em diferentes populações (BAZZI *et al.*, 2014, p. 10195). Dois dos *SNPS* mais estudados são o rs8050136 e o rs9939609 pela forte associação com a obesidade em ambos (SOUZA JR *et al.*, 2016, p. 1). Para verificar a associação entre o *FTO* rs8050136 e o DM2, foi realizado um estudo na Bósnia com 638 pacientes com DM2 e 360 pessoas sem DM2. Os resultados não mostraram diferença significativa da presença do alelo A (considerado como o de risco) entre os indivíduos com DM2 e o grupo controle ($p = 0,224$). As frequências dos genótipos AA, AC e CC foram respectivamente nos indivíduos com DM2 (24,7%, 50,1% e 25,2%) e nos indivíduos sem DM2 (26,0%, 46,4% e 27,6%) (BEGO *et al.*, 2019, p. 154, 157).

Um estudo de meta-análise realizado na Escandinávia em 2010, com 41.504 indivíduos, sendo 4.317 diabéticos e 37.187 do grupo controle, observou que *FTO* rs9939609 aumentou o risco de DM2 independente do efeito observado no IMC. Ficou demonstrado que a associação entre o alelo A (considerado o de risco) e o DM2 foi forte após ajuste para idade e sexo (OR 1,13) e se manteve significativa após ajuste para o IMC (OR 1,09) (HERTEL *et al.*, 2011, p. 1637, 1638, 1640).

Em um outro estudo na Palestina, com 281 pacientes com DM2 e 118 controles, houve uma associação estatisticamente significativa entre o *FTO* rs9939609 e DM2 ($p < 0,003$).

As frequências dos genótipos TT, AT e AA foram respectivamente nos indivíduos com DM2 (18,15%, 45,91% e 35,94%) e nos indivíduos sem DM2 (38,14%, 45,76% e 16,1%) (SABARNEH *et al.*, 2018, p. 3). A seguir, para uma melhor visualização será mostrado na Tabela 2 uma comparação das frequências alélicas entre os ameríndios brasileiros e a população do *1000 Genomes Project*, o banco de dados do *HapMap* (www.genome.gov).

Tabela 2- Comparação das frequências alélicas entre os ameríndios brasileiros e a população do *1000 Genomes Project*.

Gene/ SNP	Alelos	ARL (%)	ARW (%)	ASN (%)	XIK (%)	PRK (%)	GAK (%)	EUR (%)	EAS (%)	AFR (%)	SAS (%)	AMR (%)
KCNJ11 rs5219	A	16,20	53,30	41,90	33,80	59,30	52,00	35,00	34,00	2,00	40,00	34,00
	G	83,80	46,70	58,10	66,20	40,70	48,00	65,00	66,00	98,00	60,00	66,00
TCF7L2 rs7901695	T	95,60	99,30	100,00	83,80	97,30	88,00	66,00	98,00	56,00	70,00	74,00
	C	4,40	0,70	0,00	16,20	2,70	12,00	34,00	2,00	44,00	30,00	26,00
PPARγ rs1801282	C	85,30	88,50	79,70	73,50	74,20	63,00	88,00	97,00	99,00	88,00	88,00
	G	14,70	11,50	20,30	26,50	25,80	37,00	12,00	3,00	1,00	12,00	12,00
ABCA1 rs9282541	C	85,30	77,70	95,90	83,00	99,60	95,40	100,00	100,00	100,00	100,00	96,00
	T	14,70	22,30	4,10	17,00	0,40	4,60	0,00	0,00	0,00	0,00	4,00
FTO rs8050136	C	100,00	100,00	95,90	85,80	100,00	99,00	59,00	83,00	51,00	71,00	74,00
	A	0,00	0,00	4,10	14,20	0,00	1,00	41,00	17,00	49,00	29,00	26,00
FTO rs9939609	T	-	-	-	-	-	-	59,00	83,00	57,00	71,00	74,00
	A	-	-	-	-	-	-	41,00	17,00	43,00	29,00	26,00

Fonte: <http://www.ensembl.org>

Observação: ARL (Arara); ARW (Araweté); ASN (Asurini); XIK (Xikrin); PRK (Parakanã); GAK (Gavião); EUR (Europeu); EAS (Asiático do leste); AFR (Africano); SAS (Sul-asiático); AMR (Americano).

3 RESULTADOS

As características gerais da população encontram-se na Tabela 3. Da população estudada, 44,90% (66/147) indivíduos eram homens e 55,10% (81/147) mulheres totalizando 147 indivíduos. Dos homens 74,24% (49/66) tinham DM2 e 25,76% (17/66) não possuíam a doença. Das mulheres 66,67% (54/81) tinham DM2 e 33,33% (27/81) não. A média de idade entre os homens da população foi de 60,43 (DP= ± 10,07) e entre as mulheres 60,20 (DP=± 9,78) (Tabela 4).

Tabela 3 - Características gerais da população estudada

Variável	Homens (%)	n	Mulheres (%)	n
Grupo etário (anos)		n=66		n=81
45-54	27,27	18	37,03	30
55-64	40,91	27	38,27	31
65-74	22,73	15	13,58	11
74-89	9,09	6	11,12	9
DM2		n=66		n=81
Diabético	74,24	49	66,67	54
Não diabético	25,76	17	33,33	27
Cor/Raça		n=66		n=81
Branco	16,67	11	17,28	14
Negro	28,79	19	16,05	13
Pardo	54,54	36	66,67	54
Classe econômica		n=66		n=81
D	19,70	13	17,28	14
C2	50,00	33	39,51	32
C1	16,67	11	17,28	14
B2	13,63	9	25,93	21
Escolaridade		n=66		n=81
Fundamental I incompleto	9,09	6	11,11	9
Fundamental I completo	0	0	2,47	2
Fundamental II incompleto	9,09	6	7,41	6
Fundamental II completo	10,61	7	2,47	2
Médio incompleto	10,61	7	7,41	6
Médio completo	34,85	23	40,74	33
Superior incompleto	4,54	3	0	0
Superior completo	19,70	13	22,22	18
Pós-graduação completo	1,51	1	6,17	5

(Cont.)

Variável	Homens (%)	n	Mulheres (%)	n
Atividade física				
Sim		n=66		n=81
Não	31,82	21	24,69	20
	68,18	45	75,31	61
Tabagismo				
Ex		n=66		n=81
Sim	25,76	17	7,41	6
Não	7,57	5	6,17	5
	32,67	44	86,42	70
Etilismo				
Ex		n=66		n=81
Sim	27,27	18	4,94	4
Não	43,94	29	11,11	9
	28,79	19	83,95	68
Histórico de HAS (autorreferida)				
Sim		n=66		n=81
Não	53,03	35	53,09	43
	46,97	31	46,91	38
Comorbidades				
Sim		n=66		n=81
Não	7,57	5	6,17	5
	92,43	61	93,83	76
Síndrome Metabólica				
Sim		n=66		n=81
Não	75,76	50	76,54	62
	24,24	16	23,46	19
Classificação de PA aferida no consultório				
Normal		n=66		n=81
Pré-HAS	34,85	23	39,51	32
HAS	27,27	18	27,16	22
	37,88	25	33,33	27

Fonte: Autoria própria.

Tabela 4- Valores da média e do desvio padrão do grupo etário e do IMC

Variável	Homens (Média ± DP)	Mulheres (Média ± DP)
Grupo etário	60,43 ± 10,07	60,20 ± 9,78
IMC	29,44 ± 4,63	31,29 ± 9,96

Fonte: Autoria própria

Com relação à raça, houve um predomínio da raça parda. Na população, entre os homens 54,54% (36/66) se disseram pardos, 28,79% negros (19/66) e 16,67% (11/66) brancos. Entre as mulheres 66,67% (54/81) se disseram pardas, 17,28% (14/81) brancas e 16,05% (13/81) negras (Tabela 3).

Na Tabela 5, encontram-se as frequências das variáveis estudadas entre os indivíduos com DM2 (a amostra) e os sem DM2 (o grupo controle). A variável raça não apresentou significância estatística em ambos os gêneros, como o $p=0,098$ para o grupo dos homens e $p=0,132$ para o das mulheres (Tabela 5).

Nos homens com DM2, 46,94% (23/49) se autorreferiram pardos, 34,69% (17/49) negros e 18,37% (9/49) brancos. Nos homens sem DM2, 76,48% (13/17) se autorreferiram pardos, 11,76% (2/17) negros e 11,76% (2/17) brancos. Nas mulheres com DM2, 74,08% (40/54) se autorreferiram pardas, 12,96% (7/54) negras e 12,96% (7/54) brancas. Nas mulheres sem DM2, 51,86% (14/27) se autorreferiram pardas, 25,92% (7/27) brancas e 22,22% (6/27) negras (Tabela 5).

Com relação à classe econômica da população do estudo, 50,00% (33/66) dos homens e 39,51% das mulheres (32/81) pertenciam à classe C2. Com relação à escolaridade, 34,85% (23/66) dos homens e 40,74% (33%) das mulheres concluíram o ensino médio completo (Tabela 3).

A variável classe econômica mostrou significância estatística entre as mulheres com e sem DM2 ($p=0,037$). Entre as mulheres com DM2, 31,48% (17/54) pertenciam à classe C2, 29,63% (16/54) à classe B2, 24,07% (13/54) à classe D e 14,81% (8/54) à classe C1. Entre as mulheres sem DM2, 55,55% (15/27) pertenciam à classe C2, 22,22% (6/27) à classe C1, 18,53% (5/27) à classe B2 e 3,70% (1/27) à classe D (Tabela 5).

Entre os homens, o resultado não mostrou significância estatística ($p=0,327$). Nos homens com DM2, 55,10% (27/49) pertenciam à classe C2, 18,37% (9/49) à classe D, 14,29% (7/49) à classe B2 e 12,24% (6/49) à classe C1. No grupo sem DM2, 35,29% (6/17) pertenciam à classe C2, 29,41% (5/17) à classe C1, 23,53% (4/17) à classe D e 11,77% (2/17) à classe B2 (Tabela 5).

A variável escolaridade mostrou significância estatística entre os homens com e sem DM2 ($p=0,024$). Entre os homens com DM2, 40,81% (20/49) concluíram o ensino médio completo, 20,43% (10/49) o ensino superior, 12,24% (6/49) o ensino fundamental II completo, 10,20% (5/49) o ensino médio incompleto, 6,12% (3/49) ensino fundamental I incompleto, 6,10% (3/49) ensino superior incompleto e 2,04% (1/49) pós-graduação completa (Tabela 5).

Tabela 5- Frequência das variáveis estudadas na população

Variável	Grupo					
	Homens (n= 66)		Valor de p	Mulheres (n= 81)		Valor de p
	Com DM2 (%) n= 49	Sem DM2 (%) n= 16		Com DM2 (%) n= 54	Sem DM2 (%) n= 27	
Raça						
Branco	9 (18,37)	2 (11,76)	0,098	7 (12,96)	7 (25,92)	0,132
Negro	17 (34,69)	2 (11,76)		7 (12,96)	6 (22,22)	
Pardo	23 (46,94)	13 (76,48)		40(74,08)	14 (51,86)	
Escolaridade						
F. I incompleto	3 (6,12)	3 (17,65)	0,024	8 (14,81)	1 (3,70)	0,158
F. I completo	0 (0)	0 (0)		2 (3,70)	0 (0)	
F. II incompleto	1 (2,04)	5 (29,41)		5 (9,26)	1 (3,70)	
F. II completo	6 (12,24)	1 (5,88)		0 (0)	2 (7,41)	
Médio incompleto	5 (10,20)	2 (11,76)		4 (7,41)	2 (7,41)	
Médio Completo	20 (40,81)	3 (17,65)		18 (33,33)	15 (55,55)	
Sup. Incompleto	3 (6,12)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Sup. Completo	10 (20,43)	3 (17,65)		13 (24,07)	5 (18,53)	
Pós graduação completa	1 (2,04)	0 (0)		4 (7,41)	1 (3,70)	
Classe econômica						
D	9 (18,37)	4 (23,53)	0,327	13 (24,07)	1 (3,70)	0,037
C2	27 (55,10)	6 (35,29)		17 (31,48)	15 (55,55)	
C1	6 (12,24)	5 (29,41)		8 (14,81)	6 (22,22)	
B2	7 (14,29)	2 (11,77)		16 (29,63)	5 (18,53)	
Atividade Física						
Sim	18 (36,73)	3 (17,65)	0,145	16 (29,63)	4 (14,81)	0,145
Não	31 (63,27)	14 (82,35)		38 (70,37)	23 (85,19)	
Tabagismo						
Sim	2 (4,08)	3 (17,65)	0,160	5 (9,26)	0 (0)	0,262
Não	33 (67,35)	11 (64,70)		45 (83,33)	25 (92,59)	
Ex	14 (28,57)	3 (17,65)		4 (7,41)	2 (7,41)	

(Cont.)

Variável	Grupo					
	Homens (n= 66)		Valor de <i>p</i>	Mulheres (n= 81)		Valor de <i>p</i>
	Com DM2 (%) n= 49	Sem DM2 (%) n= 17		Com DM2 (%) n= 54	Sem DM2 (%) n= 27	
Etilismo						
Sim	21 (42,86)	8 (47,06)	0,918	5 (9,26)	4 (14,81)	0,721
Não	14 (28,57)	5 (29,41)		46 (85,18)	22 (81,49)	
Ex	14 (28,57)	4 (23,53)		3 (5,56)	1 (3,70)	
Histórico de HAS (autorreferida)						
Sim	26 (53,06)	9 (52,94)	0,993	30 (55,55)	13 (48,15)	0,529
Não	23 (46,94)	8 (47,06)		24 (44,45)	14 (51,85)	
PA						
Normal	16 (32,65)	7 (41,18)	0,454	18 (33,33)	14 (51,85)	0,362
Pré-HAS	13 (26,53)	5 (29,41)		16 (29,63)	6 (22,22)	
HAS estágio 1	15 (30,61)	2 (11,76)		13 (24,07)	4 (14,81)	
HAS estágio 2	5 (10,21)	3 (17,65)		7 (12,97)	3 (11,12)	
IMC						
Normal	6 (12,24)	5 (29,41)	0,442	9 (16,67)	3 (11,11)	0,639
Sobrepeso	25 (51,02)	7 (41,18)		15 (27,78)	12 (44,44)	
Obesidade 1	14 (28,57)	4 (23,53)		18 (33,33)	8 (29,63)	
Obesidade 2	4 (8,17)	1 (5,88)		8 (14,81)	3 (11,11)	
Obesidade 3	0 (0)	0 (0)		4 (7,41)	1 (3,71)	
Comorbidade						
Sim	5 (10,20)	0 (0)	0,171	5 (9,26)	0 (0)	0,103
Não	44 (89,80)	17 (100,00)		49 (90,74)	27 (100)	
Cir. Cin.						
Normal	4 (8,16)	3 (17,65)	0,274	1 (1,85)	3 (11,11)	0,070
Alterado	45 (91,84)	14 (82,35%)		53 (98,15)	24 (88,89)	
Síndrome Metabólica						
Sim	44 (89,80)	6 (35,29)	<0,001	49 (97,74)	13 (48,15)	<0,001
Não	5 (10,20)	11 (64,71)		5 (9,26)	14 (51,85)	

Observação: F. I incompleto (Fundamental I incompleto); F. I completo (Fundamental I completo); F. II incompleto (Fundamental II incompleto); F. II completo (Fundamental II completo). Teste utilizado: exato de Fisher. Considerado $p < 0,05$ (relação entre indivíduos com DM2 e sem DM2).

Fonte: Autoria própria.

Entre os homens sem DM2, 29,41% (5/17) cursaram o ensino fundamental II incompleto, 17, 65% (3/17) o ensino fundamental I incompleto, 17, 65% (3/17) o ensino médio completo, 17, 65% (3/17) o ensino superior completo, 11,76% (2/17) o ensino médio incompleto e 5,88% (1/17) o ensino fundamental II completo (Tabela 5).

Entre as mulheres o resultado não mostrou significância estatística ($p=0,158$). Nas mulheres com DM2, 33,33% (18/54) concluíram o ensino médio completo, 24,07% (13/54) o ensino superior completo, 14,81% (8/54) o ensino fundamental I incompleto, 9,26% (5/54) o ensino fundamental II incompleto, 7,41% (4/54) o ensino médio incompleto, 7,41% (4/54) pós-graduação completa e 3,70% (2/54) o ensino fundamental I completo (Tabela 5).

Nas mulheres sem DM2, 55,55% (15/27) concluíram o ensino médio completo, 18,53% (5/27) o ensino superior completo, e tanto para o ensino fundamental II completo quanto para o ensino médio incompleto, o valor foi de 7,41% (2/27) para cada um. Para o ensino fundamental I incompleto, ensino fundamental I incompleto e a pós-graduação completa o valor foi de 3,70% (1/27) cada (Tabela 5).

Com relação à variável atividade física na população estudada, 68,18% (45/66) dos homens e 75,31% (61/81) das mulheres não praticavam atividade física (Tabela 3). O resultado encontrado para atividade física não teve significância estatística ($p=0,145$) para ambos os gêneros. Nos homens com DM2, 63,27% (31/49) não praticavam atividade física. Nos sem DM2, 82,35% (14/17) dos homens não praticavam atividade física. Nas mulheres com DM2, 70,37% (38/54) não praticavam a atividade física. Nas sem DM2, 85,19% (23/27) das mulheres não praticavam atividade física (Tabela 5).

Com relação a variável tabagismo, 32,67% (44/66) dos homens e 86,42% (70/81) das mulheres se classificaram como não tabagistas (Tabela 3). Os resultados para essa variável não foram estatisticamente significantes. Entre os homens com DM2 se disseram não tabagistas 67,35% (33/49), ex-tabagistas 28,57% (14/49) e tabagistas 4,08% (2/49). Entre os homens sem DM2, 64,70% (11/17) se disseram não tabagistas, e 17,65% (3/17) se disseram ex-tabagistas e não tabagistas cada grupo ($p=0,160$). Entre as mulheres com DM2, se disseram não tabagistas 83,33% (45/54), 7,41% (4/54) se disseram ex-tabagistas e 9,26% (5/54) não tabagistas. Entre as sem DM2, 92,59% (25/27) se disseram não tabagistas, 7,41% (2/27) ex-tabagistas e nenhuma tabagista ($p=0,262$) (Tabela 5).

Com relação a variável etilismo, 43,94% (29/66) dos homens se disseram etilistas e 83,95% (68/81) das mulheres não etilistas (Tabela 3). A variável etilismo não mostrou significância estatística para ambos os gêneros (nos homens $p=0,918$ e nas mulheres $p=0,721$). Entre os homens com DM2, 42,86% (21/49) se disseram etilistas, e para ambas as opções ex-

etilista e não etilista o resultado foi de 28,57% (14/49). No grupo sem DM2, 47,06% (8/17) referiram etilismo, 29,41% (5/17) se disseram não etilistas e 23,53% (4/17) ex-etilista (Tabela 5).

Nas mulheres com DM2 85,18% (46/54) se disseram não etilistas, 9,26% (5/54) etilistas e 5,56% (3/54) ex-etilistas. No grupo controle, 81,49% (22/27) se disseram não etilistas, 14,81% (4/27) etilistas e 3,70% (1/27) etilista (Tabela 5).

Com relação ao histórico de HAS, 53,03% (35/66) dos homens e 53,09% (43/81) das mulheres da população estudada tinham HAS (Tabela 3). 53,06% (26/49) dos homens com DM2 se disseram hipertensos e nos sem DM2 esse valor foi de 52,94% (9/17) ($p=0,993$). Nas mulheres com DM2, 55,55% (30/54) se disseram hipertensas. Nas sem DM2 esse valor foi de 48,15% (13/27) ($p=0,529$) (Tabela 5).

A classificação da PA aferida durante a pesquisa apresentou os seguintes resultados: dos homens, 34,85% (23/66) apresentaram valores aferidos normais, 27,27% (18/66) pré-hipertensão e 37,88% (25/66) HAS; das mulheres, 39,51% (32/81) apresentaram valores normais, 27,16% (22/81) pré-hipertensão e 33,33% (27/81) HAS (Tabela 3).

Os resultados da PA aferida durante a pesquisa não apresentaram significância estatística (nos homens $p=0,454$ e nas mulheres $p=0,362$). Nos homens com DM2, 32,65% (16/49) foram classificados como normal, 30,61% (15/49) HAS estágio 1, 26,53% (13/49) pré-HAS e 10,21% (5/49) HAS estágio 2. No grupo sem DM2, 41,18% (7/17) foram classificados como normal, 29,41% (5/17) pré-HAS, 17,65% (3/17) HAS estágio 2 e 11,76% (2/17) HAS estágio 1 (Tabela 5).

Nas mulheres com DM2, 33,33% (18/54) foram classificadas como normal, 29,63% (16/54) pré-HAS, 24,07% (13/54) HAS estágio 1 12,97% (7/54) HAS estágio 2. No grupo sem DM2, 51,85% (14/27) foram classificadas como normal, 22,22% (6/27) pré-HAS, 14,81% (4/27) HAS estágio 1 e 11,12% (3/27) HAS estágio 2 (Tabela 5).

A variável IMC não foi estatisticamente significativa para ambos os gêneros (nos homens $p=0,442$ e nas mulheres $p=0,639$). Os resultados para os homens com DM2 foram: 51,02% (25/49) com sobrepeso, 28,57% (14/49) com obesidade grau I, 12,24% (6/49) normais e 8,17% (4/49) com obesidade grau II. No grupo sem DM2, 41,18% (7/17) apresentaram sobrepeso, 29,41% (5/17) estavam dentro do normal, 23,53% (4/17) apresentaram obesidade grau I e 5,88% (1/17) obesidade grau II (Tabela 5). A média do IMC dos homens da população de estudo foi de 29,44 Kg/m² (DP= \pm 4,64) (Tabela 4).

Os resultados para as mulheres com DM2 foram: 33,33% (18/54) com obesidade grau I, 27,78% (15/54) com sobrepeso, 16,67% (9/54) normais, 14,81% (8/54) com obesidade

grau II e 7,41% (4/54) com obesidade grau III. No grupo sem DM2, 44,44% (12/27) apresentaram sobrepeso, 29,63% (8/27) obesidade grau I, 11,11% (3/27) estavam dentro do normal, 11,11% (3/27) apresentaram obesidade grau II e 3,71% (1/27) obesidade grau III (Tabela 5). A média do IMC das mulheres da população de estudo foi de 31,29 Kg/m² (DP=± 9,96) (Tabela 4).

Na variável CC, 91,84% (45/49) dos homens com DM2 apresentaram perímetro \geq 90cm. Nos homens sem DM2, esse valor foi de 82,35% (14/17) ($p=0,274$). Nas mulheres com DM2, 98,15% (53/54) apresentaram perímetro \geq 80cm. Nas mulheres sem DM2, esse valor foi de 88,89% (24/27) ($p=0,070$) (Tabela 5).

Com relação à SM na população do estudo, a variável apresentou os seguintes valores: 75,76% (50/66) dos homens e 76,54% (62/81) das mulheres preencheram os critérios para a síndrome (Tabela 3). A variável apresentou significância estatística em ambos os gêneros ($p=0,01$) (Tabela 5).

Nos homens com DM2, 89,80% (44/49) fecharam critérios para a SM. Nos homens sem DM2, esse valor foi de 35,29% (6/17). Nas mulheres com DM2, 90,74% (49/54) apresentaram critérios para SM. No grupo sem DM2, esse valor foi de 48,15% (13/27) (Tabela 5).

A variável comorbidades refere-se ao histórico de nefropatia, retinopatia, neuropatia, pé diabético, amputação de membro, AVC, IAM, ou outras doenças cardiovasculares ou circulatórias. 7,57% (5/66) dos homens e 6,17% (5/81) das mulheres tiveram histórico positivo (Tabela 3). Apenas os homens e as mulheres com DM2 apresentaram histórico de comorbidades, porém, o valor não foi estatisticamente significativo com valores respectivos de $p= 0,171$ e $p= 0,103$ (Tabela 5).

A proporção dos homens foi de 10,20% (5/49) (Tabela 5). Dois indivíduos referiram histórico de AVC, dois referiram amputação de uma das partes dos membros inferiores e um retinopatia. Das mulheres, 9,26% (5/54) referiram comorbidades (Tabela 5). Duas AVC, duas IAM e uma polineuropatia diabética. Todos os pacientes que apresentaram comorbidades também tinham SM. O resultado para DM gestacional e macrossomia fetal foi de 0% tanto para as mulheres com DM2 quanto para as do grupo controle.

Os *SNPS* estudados foram: *KCNJ11* (*SNP* rs5219), *FTO* (*SNP* rs8050136 e rs9939609), *ABCA1* (*SNP* rs92825410), *TCF7L2* (*SNP* rs7901695) e o *PPAR γ* (*SNP* rs181282). A Tabela 6 mostra a frequência com que esses genes foram encontrados. O valor do *n* variou para cada *SNP*, porque em alguns indivíduos os resultados foram inconclusivos. Assim sendo, esses indivíduos foram excluídos.

Tabela 6 - Frequência dos marcadores genéticos estudados na população

Genes SNP	Diabéticos	Não diabéticos	Valor de p
<i>KCNJ</i> rs5219	n=100	n=43	
GG	62 (62,00%)	21 (48,84%)	0,220
GA	29 (29,00%)	19 (44,19%)	
AA	9 (9,00%)	3 (6,97%)	
<i>TCF7L2</i> rs7901695	n=94	n=42	
TT	7 (7,45%)	2 (4,76%)	0,120
TC	79 (84,04%)	40 (95,24%)	
CC	8 (8,51%)	0	
<i>PPARγ</i> rs1801282	n=95	n=40	
CC	85 (89,47%)	34 (85,00%)	0,560
CG	10 (10,53%)	6 (15,00%)	
GG	0	0	
<i>ABCA1</i> rs9282541	n=103	n=44	
CC	94 (91,26%)	41 (93,18%)	0,100
CT	9 (8,74%)	3 (6,82%)	
TT	0	0	
<i>FTO</i> rs8050136	n=92	n=41	
CC	9 (9,78%)	4 (9,76%)	0,97
CA	40 (43,48%)	17 (41,46%)	
AA	43 (46,74%)	20 (48,78%)	
<i>FTO</i> rs9939609	n=99	n=42	
TT	52 (52,52%)	24 (57,14%)	0,560
TA	39 (39,39%)	13 (30,95%)	
AA	8 (8,09%)	5 (11,91%)	

Observação: (1) Teste utilizado: exato de Fisher. Considerado $p < 0,05$; (2) *KCNJ11* (potassium voltage-gated channel subfamily J member 11), SNP rs5219; *TCF7L2* (Transcription fator 7- like 2), SNP rs7901695; *PPAR γ* (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma), SNP rs181282; *ABCA1* (adenosine binding cassette transporter proteins 1), SNP rs9282541; *FTO* (fat mass and obesity associated), SNP rs8050136 e rs9939609; (3) Bases púricas: Adenina (A) e Guanina (G); (4) Bases pirimídicas: Citosina (C) e Timina (T).

Fonte: Autoria própria.

As frequências dos genótipos do *KCNJ* rs5219 no grupo com DM2 foram de 62,00% (62/100) para o genótipo GG, 29,00% (29/100) para o GA e 9,00% (9/100) para o AA. No grupo sem DM2 os valores foram: 48,84% (21/43) para o genótipo GG, 44,19% (19/43) para o GA e 6,97% (3/43) para o AA ($p=0,220$) (Tabela 6).

Os valores foram estatisticamente significantes nas mulheres para o gene *KCNJ* rs5219 ($n=81$, $p=0,025$) (Tabela 7). Nas mulheres com DM2, as frequências dos genótipos do *KCNJ* rs5219 foram: 45,68% (37/81) para o genótipo GG, 14,81% (12/81) para o GA e 6,17% (5/81) para o AA. Nas mulheres do grupo controle, 13,58% (11/81) apresentaram genótipo GG, 17,28% (14/81) GA e 2,48% (2/81) AA (Tabela 7).

Nos homens não houve significância estatística para o gene *KCNJ* rs5219 ($n=62$, $p=0,845$). As frequências dos genótipos do *KCNJ* rs5219 foram: nos homens com DM2, 40,32% (25/62) apresentaram genótipo GG, 27,42% (17/62) GA e 6,45% (4/62) AA; nos homens sem DM2, 16,3% (10/62) apresentaram genótipo GG, 8,06% (5/62) GA e 1,62% (1/62) AA (Tabela 7). Nos demais genes não houve significância estatística como poderá ser visto a seguir. As frequências alélicas do *KCNJ* rs5219 foram de 74,82% (214/286) para o alelo G e 25,18% (72/286) para o alelo A (Tabela 8).

As frequências dos genótipos do *TCF7L2* rs7901695 no grupo com DM2 foram de 7,45% (7/94) para o genótipo TT, 84,04% (79/94) para o TC e 8,51% (8/94) para o CC. No grupo sem DM2 os valores foram: 4,76% (2/42) para o genótipo TT, 95,24% (40/42) para o TC e 0% para o AA ($p=0,120$) (Tabela 6).

O gene *TCF7L2* rs7901695 apresentou os seguintes valores ($n=60$, $p=0,570$): nos homens com DM2, 5,00% (3/60) apresentaram genótipo TT, 63,34% (38/60) TC, e 3,33% (2/60) CC; nos homens sem DM2, 3,33% (2/60) apresentaram genótipo TT, 25,00% (15/60) TC e 0% genótipo CC (Tabela 7).

Nas mulheres com DM2, as frequências dos genótipos do *TCF7L2* rs7901695 foi ($n=76$, $p=0,059$): 5,26 (4/76) % para o genótipo TT, 53,95% (41/76) para o TC e 7,89% (6/76) para o CC. Nas mulheres sem DM2, 0% apresentaram genótipo TT, 32,90% (25/76) TC e 0% genótipo CC (Tabela 7). As frequências alélicas do *TCF7L2* rs7901695 foram de 50,37% (137/272) para o alelo T e 49,63% (135/272) para o alelo C (Tabela 8).

A frequência dos genótipos do *PPAR γ* rs1801282 no grupo com DM2 foram de 89,47% (85/95) para o genótipo CC, 10,53% (10/95) para o CG e 0% para o GG. No grupo sem DM2 os valores foram: 85,00% (34/40) para o genótipo CC, 15,00% (6/40) para o CG e 0% para o CC ($p=0,560$) (Tabela 6).

Tabela 7 - Frequência dos marcadores genéticos estudados na população de acordo com o gênero

GENE (SNP)	GRUPO				Valor de <i>p</i>
	Homens [n(%)]		Mulheres[n(%)]		
	Com DM2	Sem DM2	Com DM2	Sem DM2	
KCNJ RS5219	n total= 62		n total= 81		0,845
GG	25 (40,32)	10 (16,13)	37 (45,68)	11 (13,58)	
GA	17 (27,42)	5 (8,06)	12 (14,81)	14 (17,28)	
AA	4 (6,45)	1 (1,62)	5 (6,17)	2 (2,48)	
TCF7L2 RS7901695	n total= 60		n total= 76		0,570
TT	3 (5,00)	2 (3,33)	4 (5,26)	0 (0)	
TC	38 (63,34)	15 (25,00)	41 (53,95)	25 (32,90)	
CC	2 (3,33)	0 (0)	6 (7,89)	0 (0)	
PPARγ RS1801282	n total= 60		n total= 76		0,191
CC	39 (65,00)	12 (20,00)	46 (60,53)	22 (28,95)	
CG	5 (8,33)	4 (6,67)	5 (6,58)	2 (3,94)	
GG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ABCA1 RS928541	n total= 66		n total= 81		0,971
CC	46 (69,70)	16 (24,24)	48 (59,26)	25 (30,86)	
CT	3 (4,54)	1 (1,52)	6 (7,41)	2 (2,47)	
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
FTO RS8050136	n total= 58		n total= 75		0,530
CC	6 (10,34)	1 (1,72)	3 (4,00)	3 (4,00)	
CA	18 (31,03)	5 (8,62)	22 (29,33)	12 (16,00)	
AA	19 (32,76)	9 (15,53)	24 (32,00)	11 (14,67)	
FTO RS9939609	n total= 63		n total= 78		0,818
TT	23 (36,51)	10 (15,87)	29 (37,1)	14 (17,95)	
TA	17 (26,98)	5 (7,94)	22 (28,20)	8 (10,26)	
AA	6 (9,52)	2 (3,18)	2 (2,56)	3 (3,85)	

Observação: Teste utilizado: exato de Fisher. Considerado $p < 0,05$ (relação entre indivíduos com DM2 e sem DM2). O n total refere-se ao grupo dos homens e das mulheres que tiveram os marcadores genotipados.

Fonte: Autoria própria.

O gene *PPAR γ* rs1801282 apresentou os seguintes valores ($n=60$, $p=0,191$): nos homens com DM2, 65,00% (39/60) apresentaram o genótipo CC, 8,33% (3/66) o CG e 0% GG; nos homens sem DM2, 20,00% (12/60) apresentaram genótipo CC, 6,67% (4/60) o CG e 0% o GG (Tabela 7).

Nas mulheres os valores encontrados para o gene *PPAR γ* rs1801282 foram ($n=76$, $p=0,837$): nas mulheres com DM2, 60,53% (46/76) apresentaram o genótipo CC, 6,58% (5/76) o CG e 0% o GG; nas mulheres sem DM2, 28,95% (22/76) apresentaram o genótipo CC, 3,94% (2/76) o CG e 0% o GG (Tabela 7). As frequências alélicas do *PPAR γ* rs1801282 foram de 94,07% (254/270) para o alelo C e 5,93% (16/270) para o alelo G (Tabela 8).

As frequências dos genótipos do *ABCA1* rs928541 no grupo com DM2 foram de 91,26% (94/103) para o genótipo CC, 0% para o CT e 8,74% (9/103) para o TT. No grupo sem DM2 os valores foram: 93,18% (41/44) para o genótipo CC, 0% para o CT e 6,82% (3/44) para o TT ($p=0,100$) (Tabela 6).

O gene *ABCA1* rs928541 apresentou os seguintes valores ($n=66$, $p=0,971$): nos homens com DM2, 69,70% (46/66) apresentaram o genótipo CC, 4,54% (3/66) o CT e 0% TT; nos homens sem DM2, 24,24% (16/66) apresentaram genótipo CC, 1,52% (1/66) o CT e 0% o TT (Tabela 7).

Nas mulheres os valores encontrados para o gene *ABCA1* rs928541 foram ($n=81$, $p=0,598$): nas mulheres com DM2, 59,26% (48/81) apresentaram o genótipo CC, 7,41% (6/81) o CT e 0% o TT; nas mulheres sem DM2, 30,86% (25/81) apresentaram o genótipo CC, 2,47% (2/81) o TC e 0% o TT (Tabela 7). As frequências alélicas do *ABCA1* rs928541 foram de 95,92% (282/294) para o alelo C e 4,08% (12/294) para o alelo T (Tabela 8).

As frequências dos genótipos do *FTO* rs8050136 no grupo com DM2 foram de 9,78% (9/92) para o genótipo CC, 43,48% (40/92) para o CA e 46,74% (43/92) para o AA. No grupo sem DM2 os valores foram: 9,76% (4/41) para o genótipo CC, 41,46% (17/41) para o CA e 48,78% (20/41) para o AA ($p=0,970$) (Tabela 6).

O gene *FTO* rs8050136 apresentou os seguintes valores ($n=58$, $p=0,530$): nos homens com DM2, 10,34% (6/58) apresentaram o genótipo CC, 31,03% (18/58) o CA e 32,76% (19/58) o AA; nos homens sem DM2, 1,72% (2/58) apresentaram genótipo CC, 8,62% (5/58) o CA, e 15,53% (9/58) o AA (Tabela 7).

Tabela 8 - Frequência dos alelos estudados na população

Genes/ SNP	Alelos	População n (%)	Valor de p^1
KCNJ rs5219	G	n=286 214 (74,82%)	0,192
	A	72 (25,18%)	
TCF7L2 rs7901695	T	n=272 137 (50,37%)	<0,0001
	C	135 (49,63%)	
PPARγ rs1801282	C	n=270 254 (94,07%)	0,464
	G	16 (5,93%)	
ABCA1 rs9282541	C	n=294 282 (95,92%)	<0,0001
	T	12 (4,08%)	
FTO rs8050136	C	n=266 83 (31,20%)	0,984
	A	183 (68,80%)	
FTO rs9939609	T	n=282 204 (72,34%)	<0,0001
	A	78 (27,66%)	

Obs.: (1) Valor de p segundo a lei de *Hardy-Weinberg*
Fonte: Autoria própria.

Nas mulheres os valores encontrados para o gene *FTO* rs8050136 foram (n=75, $p=0,670$): nas mulheres com DM2, 4,00% (3/75) apresentaram o genótipo CC, 29,33% (22/75) o CA e 32,00% (24/75) o AA; nas mulheres sem DM2, 4,00% (3/75) apresentaram o genótipo CC, 16,00% (12/75) o CA e 14,67% (11/75) o AA (Tabela 7). As frequências alélicas do *FTO* rs8050136 foram de 31,20% (83/266) para o alelo C e 68,80% (183/266) para o alelo A (Tabela 8).

As frequências dos genótipos do *FTO* rs9939609 no grupo com DM2 foram de 52,52% (52/99) para o genótipo TT, 39,39% (39/99) para o TA e 8,09% (8/99) para o AA. No grupo sem DM2 os valores foram: 57,14% (24/42) para o genótipo TT, 30,95% (13/42) para o TA e 11,91% (5/42) para o AA ($p=0,560$) (Tabela 6).

O gene *FTO* rs9939609 apresentou os seguintes valores (n=63, $p=0,818$): nos homens com DM2, 36,51% (23/63) apresentaram o genótipo TT, 26,98% (17/63) o TA e 9,52% (6/63) o AA; nos homens sem DM2, 15,87% (10/63) apresentaram genótipo para o TT, 7,94% (5/63) o TA e 3,18% (2/63) o AA (Tabela 7).

Nas mulheres os valores encontrados para o gene *FTO* rs9939609 foram (n=78, $p=0,333$): nas mulheres com DM2, 37,18% (29/78) apresentaram o genótipo TT, 28,20% (22/78) o TA e 2,56% (2/78) o AA; nas mulheres sem DM2, 17,95% (14/78) apresentaram o genótipo TT, 10,26% (8/78) o TA e 3,85% (3/78) o AA (Tabela 7). As frequências alélicas do *FTO* rs9939609 foram de 72,34% (204/282) para o alelo T e 27,66% (78/282) para o alelo A (Tabela 8).

4 DISCUSSÃO

A população do estudo compreendeu indivíduos com DM2 do município de Belém do Pará, Brasil. Participaram do estudo 147 indivíduos que foram divididos em dois grupos: 103 indivíduos com DM2 (amostra) e 44 indivíduos sem DM2, pré-diabetes ou qualquer outro tipo de DM (grupo controle). O tamanho deveu-se ao número de *Kits* disponíveis para a extração do DNA. Apesar do tamanho amostral pequeno, a pesquisa foi justificada pela importância do tema e pela escassez de estudos publicados sobre marcadores genéticos para DM2 na população da Amazônia.

Devido ao alto custo das pesquisas genéticas, é muito comum se realizarem estudos menores e, posteriormente, os mesmos serem agrupados através de meta-análises, aumentando, assim, o poder dos resultados.

Um outro fator que contribuiu para o tamanho amostral foi a impossibilidade de se utilizar exames como o anti-*GAD*, levando-nos a adotar critérios de inclusão e exclusão bem restritivos. Optou-se por aceitar na amostra apenas os indivíduos cujo diagnóstico tivesse sido feito a partir dos 40 anos, apresentassem histórico de sobrepeso antes do diagnóstico de DM2 e possuíssem parentes de primeiro grau com DM, para diminuir os riscos de se ter nas amostras indivíduos com outros tipos de DM que não o DM2. Ainda como medidas de segurança para se ter indivíduos com DM2, foram excluídos indivíduos que utilizassem insulina e indivíduos com doença autoimune.

Com relação ao grupo controle, encontraram-se muitos pacientes que não tinham o diagnóstico laboratorial para o DM2, mas que possuíam ao menos um dos pais ou irmão com DM. Outra situação encontrada foi de indivíduos que negaram ter DM2 ou pré-diabetes, mas apresentaram valores de glicemia em jejum ou de HbA1c compatíveis com pré-diabetes.

Esse fato contribuiu para o reduzido número de indivíduos no grupo controle, contudo, reforçou os dados da literatura que citam o aumento do DM2 e do pré-diabetes denotando a importância de se realizar o diagnóstico precoce como forma de prevenção (MAGALHÃES; CAVALCANTI; CAVALCANTI, 2010, p. 1; PAMUNGKAS; CHAMROONSAWASDI; VATANASOMBOON, 2017, p. 1). Como visto na literatura, o pré-diabetes pode iniciar até 10 anos antes do diagnóstico clínico de DM2 e esta fase já é fator de risco para doenças cardiovasculares (MAGALHÃES; CAVALCANTI; CAVALCANTI, 2010, p. 1)

O histórico de doença autoimune, de sobrepeso ou de obesidade antes do diagnóstico de DM2, idade do diagnóstico do DM2 e antecedente familiar foram utilizados

apenas como critérios de inclusão ou exclusão para amostra e para o grupo controle. O uso de medicamentos como estatinas, fibratos, e anti-hipertensivos não foram utilizados como critério de exclusão, pois isso restringiria ainda mais a amostra e o grupo controle. Desta forma, não foram realizadas as análises estatísticas para os parâmetros laboratoriais, uma vez que o uso dessas medicações modificam os resultados dos exames laboratoriais.

Todos os indivíduos com DM2 se disseram em uso de anti-diabetogênicos orais, bem como todos os que apresentaram histórico de HAS estavam em uso de anti-hipertensivos. Dos 103 indivíduos da amostra, 39,81% (41/103) estavam em uso de estatinas ou fibratos. Dos 44 indivíduos do grupo controle, 25% (11/44) estavam em uso de estatinas ou fibratos. De acordo com a literatura, a dislipidemia é prevalente em cerca 72 a 85% dos indivíduos com DM2 (VERGÈS, 2015, p. 1, 2, 8, 14).

O número de homens com DM2 (74,24%) foi maior do que o de mulheres (66,67%) (Tabela 3). De acordo com a literatura, há uma maior prevalência do DM2 no sexo feminino (NETA; SILVA; SILVA, 2015, p. 114). A OMS estimou que no Brasil, em 2016, 7,4% dos homens e 8,8% das mulheres tinham DM2. Contudo, na pesquisa realizada pelo VIGITEL em 2016, o número de homens foi discretamente maior 8,6% em comparação com o das mulheres em Belém do Pará que foi 8,0% (BRASIL, 2017). Mulheres com antecedente pessoal de DM gestacional apresentam maior risco par desenvolver DM2 (VASSY; MEIGS, 2012, p. 3). Neste estudo nenhuma mulher referiu DM gestacional nem macrosomia fetal.

Com relação à etnia na população do estudo, 54,54% dos homens se disseram pardos, 28,79% negros e 16,67% brancos. Das mulheres, 66,67 se disseram pardas, 16,05% negras e 17,28% brancas (Tabela 3). Segundo dados do IBGE em 2008, no Pará, 73,60% indivíduos se autorreferiram pardos, 20,95% brancos e 5,45% negros (PENA *et al.*, 2011, p. 1, 2, 3). O tamanho amostral pode ter interferido nos resultados, porém observa-se que apesar da raça parda continuar predominante, houve um aumento de indivíduos que se autorreferiram como da raça negra.

A população brasileira é considerada tri-híbrida, formada por 3 raízes ancestrais: ameríndios, europeus e africanos. Em 2010, num estudo realizado em Belém do Pará, dos indivíduos que se classificaram como pardos, 68,6% possuíam ascendência europeia, seguidos por 20,9% de ascendência ameríndia e 10,6% de ascendência africana (PENA *et al.*, 2011, p. 1, 2, 3).

Esta característica poderia influenciar na frequência e expressão dos genes, uma vez que eles variam em cada etnia. Todavia, para se testar essa hipótese e comparar os resultados, seria necessário mais pesquisas com a população do Pará e de outros estados brasileiros,

levando-se em consideração a ancestralidade e marcadores genéticos. Ao se comparar os resultados das frequências alélicas encontradas neste estudo com as do *1000 Genomes Projects* percebe-se que os valores variam em cada etnia.

Neste estudo, as frequências alélicas do *KCNJ* rs5219 foram de 74,82% para o alelo G e 25,18% para o A (Tabela 8). Nos resultados encontrados no *1000 Genomes Projects*, o alelo G foi mais frequente nas tribos Arara, Asurini, Xikrin, nas populações europeia, asiática do leste, africana, sul asiática e americana (EUA). O alelo A foi mais frequente nas tribos Araweté, Parakanã e Gavião (Tabela 2).

O *TCF7L2* rs7901695 apresentou frequências alélicas de 50,37% para o alelo T e 49,63% para o C (Tabela 8). Este resultado foi parecido com o encontrado na população africana, 56% para o alelo T e 44% para o alelo C (Tabela 2). Contudo, nas demais populações o alelo T foi mais prevalente, sendo que na tribo Asurin a frequência do alelo T foi de 100% (Tabela 2). No *PPAR γ* rs1801282 o resultado encontrado foi de 94,07% para o alelo C e 5,93% para o G (Tabela 8). Este resultado também foi observado em todas as populações *1000 Genomes Projects* descritas na Tabela 2.

O *ABCA1* rs928541 apresentou frequências alélicas de 95,92% para o alelo C e 4,08% para o T (Tabela 8). Este resultado também foi observado em todas as populações *1000 Genomes Projects*, sendo que nas populações europeia, asiática do leste, africana e sul asiática a frequência para o alelo C foi de 100% (Tabela 2).

No *FTO* rs8050136, as frequências alélicas foram de 31,20% para o alelo C e 68,80% para o A, ao contrário das encontradas no *1000 Genomes Projects* cujo o alelo C apresentou predominância em todas as populações (Tabela 2). O *FTO* rs9939609 apresentou frequências de 72,34% para o alelo T e 27,66% para o A. Este resultado também foi observado em todas as populações *1000 Genomes Projects*, sendo que nas populações das tribos ameríndias ainda não há resultado para esse *SNP* (Tabela 2).

Os fatores de risco e condições clínicas relacionados ao DM2 já estão bem estabelecidos (VIANA; RODRIGUEZ, 2011, p. 291). Neste estudo os fatores relacionados ao desenvolvimento e evolução da doença como IMC, CC, HAS, sedentarismo, tabagismo e etilismo não apresentaram significância estatística. O tamanho amostral pode ter influenciado no resultado, contudo, é importante ressaltar a alta prevalência do sedentarismo, dos valores elevados para o IMC e CC encontrada em toda a população estudada.

Com relação ao sedentarismo, os resultados foram muito altos na amostra e no grupo controle para ambos os gêneros: 63,27% dos homens e 70,37% das mulheres com DM2 e 82,35% dos homens e 85,19% das mulheres sem DM2 foram classificados como sedentários (Tabela 5). Esses valores foram mais altos do que os encontrados no DATASUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, 39,25% indivíduos foram classificados como sedentários. Em Belém do Pará, no mesmo período, este valor foi de 46,98% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A prática de atividade física é tão importante quanto a alimentação para a prevenção primária do DM2 e de outras doenças como a própria obesidade, além de diminuir o risco de comorbidades do DM2 (MILECH; OLIVEIRA; VENCIO, 2016, p. 91). A faixa etária da população estudada, bem como a classe econômica e a escolaridade podem ter contribuído para os níveis elevados de sedentarismo. Entende-se que a adoção de hábitos saudáveis vai muito além de escolhas individuais e perpassa medidas educacionais e políticas públicas que possibilitem práticas saudáveis e boa qualidade de vida

A variável escolaridade mostrou significância estatística entre os homens com e sem DM2 ($p= 0,024$). Entre os homens com DM2, 40,81% concluíram o ensino médio completo, 20,43% o ensino superior, 12,24% o ensino fundamental II completo, 10,20% o ensino médio incompleto, 6,12% o ensino fundamental I incompleto, 6,10% o ensino superior incompleto e 2,04% pós-graduação completa (Tabela 5).

Entre os homens sem DM2, 29,41% cursaram o ensino fundamental II incompleto, 17,65% o ensino fundamental I incompleto, 17,65% o ensino médio completo, 17,65% o ensino superior completo, 11,76% o ensino médio incompleto e 5,88% o ensino fundamental II completo (Tabela 5).

Nas mulheres, a escolaridade não mostrou significância estatística ($p= 0,158$). Nas mulheres com DM2, 33,33% concluíram o ensino médio completo, 24,07% o ensino superior completo, 14,81% o ensino fundamental I incompleto, 9,26% o ensino fundamental II incompleto, 7,41% o ensino médio incompleto, 7,41% pós-graduação completa e 3,70% (2/54) o ensino fundamental I completo (Tabela 5). Nas mulheres sem DM2, 55,55% concluíram o ensino médio completo, 18,53% o ensino superior completo, e tanto para o ensino fundamental II completo quanto para o ensino médio incompleto, o valor foi de 7,41% para cada um. Para o ensino fundamental I incompleto, ensino fundamental I incompleto e a pós-graduação completa o valor foi de 3,70% cada (Tabela 5).

A variável classe econômica mostrou significância estatística entre as mulheres com e sem DM2 ($p= 0,037$). Entre as mulheres com DM2, 31,48% pertenciam à classe C2, 29,63% à classe B2, 24,07% à classe D e 14,81% à classe C1. Entre as mulheres sem DM2, 55,55% pertenciam à classe C2, 22,22% à classe C1, à classe B2 e à classe D (Tabela 5). Entre os homens, o resultado não mostrou significância estatística ($p= 0,327$). Nos homens com DM2, 55,10% pertenciam à classe C2, 18,37% à classe D, 14,29% à classe B2 e 12,24% à classe C1. No grupo sem DM2, 35,29% pertenciam à classe C2, 29,41% à classe C1, 23,53% à classe D e 11,77% à classe B2 (Tabela 5).

De um modo geral, em ambos os grupos (amostra e controle) e gênero, a variável ensino superior não foi a mais prevalente. Este dado gera um série de considerações, a começar pelo nível sócio-econômico ao qual esses indivíduos pertencem e conseqüentemente o tipo de emprego, o local de moradia, o transporte utilizado e a quantidade de tempo livre que provavelmente não contribuem para adoção de medidas comportamentais saudáveis como atividades físicas, alimentação saudável e lazer.

Pode-se citar como medidas educacionais e de políticas públicas para implementar a práticas saudáveis e boa qualidade de vida: uma carga horária de trabalhos e salários justos que permitam que os indivíduos tenham tempo para práticas saudáveis; transporte público de qualidade para minimizar o estresse e o tempo perdido nos trajetos; ruas asfaltadas e com calçadas; segurança; áreas públicas destinadas ao lazer e à prática de atividades físicas; programas nas escolas, locais de trabalhos e em centros comunitários que estimulem a prática de atividade física e outros hábitos saudáveis.

Com relação a variável IMC, 87,76% dos homens e 83,33% das mulheres com DM2 estavam com valores acima do IMC normal. No grupo controle, 70,59% dos homens e 88,89% das mulheres apresentaram valores parecidos (Tabela 5). Segundo dados do VIGITEL, estimou-se que em 2016, 53,8% da população brasileira estaria com sobrepeso (BRASIL, 2017).

O IMC isolado não é bom preditor para comorbidades, mas os elevados valores da CC encontrados corroboram para os riscos de comorbidades: 91,84% dos homens e 98,15% das mulheres com DM2 apresentaram CC acima do normal. No grupo controle esses valores foram respectivamente 82,35% e 88,89% respectivamente em homens e mulheres (Tabela 5). Para saber as causas dos resultados encontrados, seriam necessários mais estudos, contudo o sedentarismo pode ter contribuído.

O tabagismo é um fator de risco bem estabelecido. De acordo com a literatura, o risco de se desenvolver DM2 é 30 a 40% maior em tabagistas do que em não fumantes. Nos ex-tabagistas esse risco seria de 14% (OLIVEIRA; JUNIOR; VENCIO, 2017, p. 122).

Neste estudo a variável tabagismo não apresentou significância estatística entre a amostra e o grupo controle, porém os valores encontrados foram condizentes com os encontrados no DATASUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Nos indivíduos com DM2, 4,08% dos homens e 9,26% das mulheres referiram tabagismo, e 28,57% dos homens e 7,41% das mulheres se disseram ex-tabagistas.

No grupo controle, os valores para tabagismo foram 17,65% nos homens e 0% nas mulheres, e os valores para ex-tabagismo foram 17,65% nos homens e 7,41% nas mulheres (Tabela 5). No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, 17,31% dos indivíduos com DM2 eram tabagistas. Em Belém do Pará, no mesmo período 18,94% eram tabagistas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O alcoolismo está associado à HAS, ao sobrepeso, ao risco aumentado de neuropatia diabética, ao mau controle metabólico e à acidose metabólica (OLIVATTO *et al.*, 2014, p. 8). Todavia, a variável etilismo não apresentou significância estatística entre a amostra e o grupo controle. Houve uma grande diferença entre homens e mulheres da população de estudo de um modo geral. 48,94% dos homens se disseram etilistas e 27,27% ex-etilistas. Nas mulheres, 11,11% referiram etilismo e 4,94% ex-etilismo (Tabela 3).

A HAS junto com o DM2 é a principal causa de hospitalização no sistema público de saúde (SILVA *et al.*, 2015, p. 627). Não houve significância estatística entre a amostra e o grupo controle, mas esta variável, assim como as do sedentarismo, valores aumentados de IMC e de CC, chamou a atenção pela alta prevalência em toda a população de estudo. Apresentaram histórico de HAS: 53,06% dos homens com DM2, 52,94% dos homens sem DM2, 55,55% das mulheres com DM2 e 48,15% das mulheres sem DM2 (Tabela 5)

Trata-se de uma comorbidade, e assim como a obesidade e o DM2, é considerada uma doença complexa. As três apresentam fatores de riscos em comum. Cada uma, isoladamente, representa fator de risco para DCV, e quando associadas o risco aumenta (FREITAS *et al.*, 2008, p. 404).

A resistência insulínica e a HAS são componentes que podem estar presentes na SM (IDF, 2006, p. 10). Neste trabalho, a SM apresentou significância estatística ($p=0,01$). Este resultado foi preocupante, uma vez que a SM aumenta em 2,5 vezes a taxa de mortalidade por DCV e 1,5vezes a taxa de mortalidade geral (FREITAS *et al.*, 2008, p. 404).

Apenas os indivíduos com DM2 apresentaram histórico de comorbidades (nefropatia, retinopatia, neuropatia, pé diabético, amputação de membro, AVC, IAM, ou outras doenças cardiovasculares ou circulatórias). 7,57% dos homens e 6,17% das mulheres (Tabela 5) e todos tinham SM. O resultado encontrado esteve em acordo com o encontrado na literatura.

No estado do Pará, de janeiro de 2002 a abril de 2013, de acordo com os dados do DATASUS, 2,98% dos indivíduos com DM2 foram diagnosticados com AVC, 1,66% com doenças coronarianas e 1,81% com IAM. Em Belém do Pará, no mesmo período, 2,91% indivíduos com DM2 foram diagnosticados com AVC, 2,30% com doenças coronarianas e 1,69% com IAM (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os genes pesquisados com seus respectivos *SNPS* foram: *KCNJ11* rs5219, *TCF7L2* rs7901695, *PPAR γ* rs1801282, *ABCA1* rs92854, *FTO* rs8050136 e o *FTO* rs9939609. Os três primeiros genes tem relação direta com o DM2. O *ABCA1* está mais relacionado à dislipidemia e o *FTO* à obesidade. Como ambas são condições relacionadas ao DM2, este estudo resolveu incluir estes genes na pesquisa.

É importante lembrar que os genes estão sendo analisados individualmente, mas que o DM2 apresenta uma arquitetura genética poligênica e heterogênea (DORIA; PATTI; KAHN, 2008, p. 2). Os estudos com os genes isolados são importantes para se saber quais *SNPS* estão presentes na população, com que frequência e quais genótipos tiveram significância estatística. Posteriormente, poderá ser feita a associação entre eles.

Dos genes pesquisados, apenas o *KCNJ11* rs5219 apresentou significância estatística entre a amostra e o grupo controle nas mulheres (n=81, $p=0,025$) (Tabela 7). O genótipo que apresentou maior frequência nas mulheres da amostra foi o GG (45,68%), enquanto que nas do grupo controle o valor foi 13,58%. Na literatura, o alelo A foi considerado o responsável pelo risco aumentado para o DM2 na população caucasiana da Europa e em algumas populações asiáticas, contudo a presença alelo G estaria relacionada ao maior risco de falha de tratamento com as sulfoniluréias (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2014, p. 2, 3).

Na literatura, o alelo A foi considerado o responsável pelo risco aumentado para o DM2 na população caucasiana da Europa e em algumas populações asiáticas (HAGHVIRDIZADEH *et al.*, 2014, p. 2, 3).

Nos homens não houve significância estatística ($p=0,845$) (Tabela 7). Não houve significância estatística entre a amostra e o grupo controle quando agrupados sem levar em consideração o gênero (Tabela 6). Num estudo realizado em Curitiba, no Brasil, não houve diferença estatisticamente significativa entre os genótipos do *KCNJ11* rs5219 nos indivíduos com e sem DM2 (SOUZA, 2017, p. 1,5).

As frequências alélicas encontradas neste estudo para o *KCNJ11* rs5219 foram de 74,82% para o alelo G e 25,18% para o A (Tabela 8). A maior prevalência do alelo G também foi vista em outras populações ameríndias brasileiras e do *1000 Genomes Project* como mostra a Tabela 2.

Um outro gene fortemente associado ao DM2 é o *TCF7L2*. Na literatura ele é considerado um dos genes mais importantes relacionados ao DM2 (DOU *et al.*, 2013, p. 1). Neste estudo, não houve significância estatística entre a amostra e o grupo controle ($p=0,120$) (Tabela 6). Quando subgrupados por gênero, o resultado para o *TCF7L2* rs7901695 também não apresentou significância estatística em ambos os sexos (nos homens $p=0,570$ e nas mulheres $p=0,059$). Porém, se observou que no grupo controle dos homens e mulheres não houve presença do genótipo CC (Tabela 7).

Num estudo realizado na China, o alelo C do *TCF7L2* rs7901695 esteve mais presente nos homens com DM2 (YAO *et al.*, 2015, p. 1799, 1803, 1805). Já num estudo feito na Japão para o mesmo *SNP*, o alelo T foi o mais prevalente em indivíduos com DM2 para ambos os gêneros (KUNIKA *et al.*, 2008, p. 980). Neste estudo, as frequências alélicas foram de 50,37% para o alelo T e 49,63% para o C (Tabela 8). Na Tabela 2 o alelo T teve uma frequência maior do que o C em todas as populações estudadas.

O gene *PPAR γ* rs1801282 está relacionado a um maior risco para DM2 e a presença do Alelo G seria um fator protetor contra o DM2 (NAMVARAN; MOGHADDAM; AZARPIRA, 2010, p. 2,8). A frequência deste gene não foi estatisticamente significativa (nos homens $p=0,191$ e nas mulheres $p=0,837$) (Tabela 7). Neste trabalho, o gene apresentou um comportamento semelhante a de outros estudos presentes na literatura com 0% de frequência para o genótipo GG em ambos os gêneros (NAMVARAN; MOGHADDAM; AZARPIRA, 2010, p. 2,8). Neste estudo, não houve significância estatística entre a amostra e o grupo controle ($p=0,560$) (Tabela 6).

A presença do alelo G é considerada rara na literatura (NAMVARAN; MOGHADDAM; AZARPIRA, 2010, p. 2,8). As frequências alélicas do *PPAR γ* rs1801282 foram de 94,07% para o alelo C e 5,93% para o alelo G. Este resultado apresentou concordância com os encontrados na Tabela 2, no qual o alelo C apresentou uma frequência maior que o G na população estudada

O *ABCA1* rs928541 é considerado um gene nativo das Américas (ALONZO *et al.*, 2014, p. 2877). Ele é encontrado principalmente na população mexicana, estando associado a baixos níveis de HDL, à obesidade, à SM e ao DM2 nesta população (HERRERA *et al.*, 2013, p. 410). Os resultados deste estudo não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os indivíduos da amostra e do grupo controle ($p=0,100$) (Tabela 6). Quando subgrupados por gênero, o resultado para o *ABCA1* rs928541 também não apresentou significância estatística em ambos os sexos (nos homens $p=0,971$ e nas mulheres $p=0,598$) (Tabela 7).

O genótipo TT foi ausente em todos os indivíduos desse estudo (Tabela 7). O alelo T é considerado o fator de risco para o DM2 (MOLINA *et al.*, 2012, p. 14). O alelo C é considerado o ancestral deste gene na população nativa das Américas do Norte e do Sul (ALONZO *et al.*, 2014, p. 2877). As frequências alélicas do *ABCA1* rs928541 foi de 95,92% para o alelo C e 4,08% para o alelo T. Este resultado apresentou concordância com os encontrados na Tabela 2, no qual o alelo C apresentou uma frequência maior que o T na população estudada. Ainda na Tabela 2, observou-se que o alelo T esteve ausente nas populações da Europa, da Ásia do leste, da África e do sul asiático.

O *FTO* é um gene fortemente associado à obesidade, considerada um dos principais fatores de risco para o DM2, por isso muitos estudos pesquisam a associação deste gene com o DM (LI, H. *et al.*, 2011, p. 983). Neste estudo não houve significância estatística para ambos os *SNPs* pesquisados: rs8050136 ($p=0,970$) e rs9939609 ($p=0,560$) (Tabela 6). Quando subagrupados por gênero, os resultados também não apresentaram significância estatística em ambos os sexos: rs8050136 (nos homens $p=0,530$ e nas mulheres $p=0,670$) e rs9939609 (nos homens $p=0,818$ e nas mulheres $p=0,333$) (Tabela 7).

O alelo A é considerado o fator de risco para obesidade nos dois *SNPs* estudados. No *FTO* rs8050136 as frequências alélicas foram de 31,20% para o alelo C e 68,80% para o alelo A. Já no *FTO* rs9939609, as frequências alélicas foram de 72,34% para o alelo T e 27,66% para o alelo A (Tabela 8). Os resultados para o *FTO* rs8050136 divergiram da Tabela 2. No *FTO* rs8050136 o alelo C teve uma frequência maior, de um modo geral, e algumas tribos ameríndias apresentaram 0% de frequência para o alelo A. No *FTO* rs9939609 os resultados apresentaram concordância com os encontrados na Tabela 2. Uma observação a se fazer é que não foram obtidos dados para as tribos ameríndias brasileiras com o rs9939609.

5 CONCLUSÃO

O objetivo geral deste trabalho foi descrever a ocorrência dos marcadores genéticos associados ao DM2 na população da Amazônia. Dos marcadores estudados, apenas o *KCNJ11* rs5219 apresentou significância estatística nas mulheres, contudo este resultado não foi conclusivo, uma vez que a frequência dos genótipos foi diferente da encontrada na literatura. Os outros genes não apresentaram significância estatística.

O tamanho amostral pode ter contribuído para este resultado, entretanto, levantou-se a hipótese de que a característica tri-híbrida da população também ter contribuído. Para se testar a hipótese e comparar resultados seriam necessárias pesquisas de ancestralidade e com marcadores genéticos na população amazônica e de outras regiões.

Um ponto que chamou a atenção foi a alta prevalência do sedentarismo, do IMC acima do valor normal, do acúmulo de gordura abdominal e da HAS. É consenso na literatura que, para se utilizar os marcadores genéticos como diagnóstico precoce, serão necessárias muitas pesquisas, que devem ser estimuladas e realizadas haja vista a alta prevalência do DM2 em todo o mundo. Todavia, medidas comportamentais como a prática de atividade física e alimentação saudável já estão bem estabelecidas e devem ser garantidas para toda a população.

O mérito deste trabalho consistiu em ter contribuído não só com o conhecimento da arquitetura genética do DM2, mas principalmente com as características da população. Espera-se que esses resultados possam ser utilizados em pesquisas futuras e fazer parte de estudos maiores de meta-análise.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA - ABEP. **Critério de classificação econômica Brasil**. 2018. Disponível em: <<https://www.abep.org>>. Acesso em 10 de jul. 2018.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016**. 4^aed. São Paulo, 2016. p. 7-188.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 39, supplement 1, p. 13-22, jan. 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 33, supplement 1, p. 62-69, jan. 2010.

ALHARBI, K. K., KHAN, I. A., AL-DAGHRI, N. M., MUNSHU, A., SHARMA, V., MOHAMMED, A. K., WANI, K. A., AL-SHEIKH, Y. A., AL-NBAHEEN, M. S., ANSARI, M. G. A., SYED, R. ABCA1c69t gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus in a Saudi population. **J Biosci**, v. 38, n. 5, p. 893-897, dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296892/#ft>>. Acesso em 13 de mar. 2018.

ALI, O. Genetics of type 2 diabetes. **World J Diabetes**, v. 4, n. 4, p. 114-123, aug. 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296892/#ft>>. Acesso em 1 de set. 2017.

ALONZO, V. A., DORANTES, T. F., KRUIT, J. K., MOLINA, T. V., CAMPOS, O. A., HÜNEMIER, T., ESTRADA, A. M., LÓPEZ, M. G. O., RAMÍREZ, H. V., MIMILA, P. L., COMPARAN, M. V., ALBAVERA, L. J., JIMÉNEZ, S. R., SIKORA, M., ZHANG, L. H., PAPE, T. D., SILVESTRE, M. A. G., ROBIES, I. M., ALVÁREZ, A. M. T., SALINAS, C. Z., ARRIAGA, J. B., BARRÓN, L. C., TRJO, C. G., LOZANO, R. B., VIEIRA-FILHO, J. P., GRANADOS, J., HILDAGO, S. R., VÁZQUEZ, A. H., MARTÍN, A. G., GOROSTIZA, A., BONATTO, S. L., CRUZ, M. R., WANG, L., LUNA, T. T., SALINAS, C. A., LISKER, R., MOISES, R. S., MENJIVAR, M. SALZANO, F. M., KNOWLER, W. C., BORTOLINI, M. C., HAYDEN, M. R., BAIER, L. J., QUINTEROS, S. C. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in natives Americans. **Human Molecular Genetic**, v. 19, n. 14, p. 2877-2885, abr. 2010. Disponível em: <<https://www.watermark.silverchair.com/ddq173.pdf?>>. Acesso em 15 de jan. 2019.

APRIILE, M., AMBROSIO, M. R., ESPOSITO, V. D., BEGUINOT, F., FORMISANO, P., COSTA, V., CICCODICOLA, A. PPAR γ in human adipogenesis: differential contribution of canonical transcripts and dominant negative isoforms. **PPAR researchs**, v. 14, p. 1-11, mar. 2014. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24296892/#ft>>. Acesso em 1 de mar. 2019.

BAO, W., HU, F. B., RONG, S., RONG, Y., BOWERS, K., SCHISTERMAN, E. F., LIU, L., ZHANG, C. 2013. Predicting risk of type 2 diabetes mellitus with genetic risk models on the

basis of established genome-wide association markers: a systematic review. **AM J Epidemiol**, Londres, v. 178, n. 8, p. 1197-1207, out. 2013.

BARBOSA, J. H. P., OLIVEIRA, S. L., SEARA, L. T. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 6, p. 940-950, aug. 2008.

BAZZI, M. D., NASR, F. A., ALANAZI, M. S., ALAMARI, A., TURJOMAN, A. A., MOUSTAFA, A. S., ALFADDA, A. A., PATHAN, A. A. K., PARINE, N. R. Association between FTO, MC4R, SLC30A8, and KCNQ1 gene variants and type 2 diabetes in saudi population. **Genet. Mol. Res.** 13 (4), p. 10194-10203, jul. 2014. Disponível em: <<https://www.funpecrp.com.br/gmr/year2014/vol13-14/pdf/gmr4318.pdf>>. Acesso em 15 de out. 2017.

BEGO, T. CAUSEVIC, A., DUJIĆ, T., MALENICA, M., ASIMI, Z. V., PRNJAVORAC, B., MARC, J., NEKVINDOVÁ, J., PALICKA, V., SERNIZ, S. Association of FTO gene variant (rs8050136) with type 2 diabetes and markers of obesity glycaemic control and inflammation. **J Med Biochem**, 38(2), p. 153-163, mar. 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6410997/>>. Acesso em 03 de abr. 2019.

BILLINGS, L. K., FLOREZ, J. C. The genetics of type 2 diabetes: what have we learned from GWAS? **Ann N Y Acad Sci**, Boston, 1212, p. 59-77, nov. 2010.

BLANTON, R. E., SILVA, L. K., MELO, P. R. S. Epidemiologia genética. *In*: Almeida Filho, Naomar de. **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos, aplicações/** Naomar de Almeida Filho, Maurício Lima Barreto. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 1-700.

BOADA, C. A. C., MORENO, J. M. M. Pathophysiology of diabetes mellitus type 2: beyond the duo “insulin resistance-secretion deficit”. **Nutr Hosp**. 28(2), p. 78-87, mar. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834050/>>. Acesso em 26 de out. 2017.

BRASIL. **Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não-transmissíveis:** promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância à Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Brasília, p. 3-70, mar. 2008.

BRASIL. **Vigitel Brasil 2016:** vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>>. Acesso em 6 de mai. 2018.

CHAPA, E. G. G., UGARTE, E. L., LEAL, V. P., GONZÁLEZ, J. D., ESPINOZA, J. P. M. Genetic epidemiology of type 2 diabetes in Mexican mestizos. **BioMed Research International**, p. 1-10, mai. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28351767/pdf/BMRI2017-3937893.pdf>>. Acesso em 15 de jan. 2018.

- CHIARELLI, F., MARZIO, D. D. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives. **Vascular health and risk management**, 4(2), p. 297-304, 2008. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/18561505>>. Acesso em 22 de mai. 2018.
- COMPARÁN, M. V., PUENTE, B. A., MOLINA, M. T. V., QUINTEROS, S. C., CRUZ, R. V., MIMILA, P. L., RAMÍREZ, H. V., BARRIOS, J. A. G., GARCÍA, J. L. M., BONILLA, M. R. T., JARQUIN, D., HERNÁNDEZ, O. E. S., ARELLANO, M. E. R., ROMERO, C. P., ALÁRCÓN, G. V., PÉREZ, F. C., QUITERIO, M., CASTRO, J. S., CARNEVALE, A., HIDALGO, S. R. Interacion between FTO rs9939609 and the Native American-Origin ABCA1 rs9282541 affects BMI in the admixed Mexican Population. **BMC Medical Genetics**, 18(46), p. 1-6, 2017. Disponível em: < <https://bmcmmedgenet.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12881-017-0410-y>>. Acesso em 22 de jan. 2019.
- DESHPANDE, A. D., HAYES, M. H., SCHOOTMAN, M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. **Physical Therapy**, vol. 88, p. 1254-1264, nov. 2008. Disponível em: < <https://academic.oup.com/ptj/article-abstract/88/11/1254/2858146>>. Acesso em 21 de mar. 2018.
- DIAS, P. C., HENRIQUES, P., ANJOS, L. A., BURLANDY, L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cad. Saúde Pública**, 33(7), p. 1-12, 2017. Disponível em: < <https://www.scielo.br/pdl/csp/v33n7/1678-4464-csp-33-07-e00006016.pdf>>. Acesso em 21 de set. 2018.
- DIAZ, N., MOREIRA, P. B., HALUCH, R. F., RAVAZZANI, A. C., KUSMA, S. Z. O impacto do diabetes *mellitus* tipo 2 na qualidade de vida. **Ver. Med. UFPR**, Curitiba, 3(1), p.5-12, 2016. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/revmedicaufpr/issue/view/2140>>. Acesso em 27 de dez. 2017.
- DORIA, A., PATTI, M. E., KAHN, R. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. **Cell Metab**, 8 (3), p. 186-200, set. 2008. Disponível em: < [https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131\(08\)00247-7.pdf](https://www.cell.com/cell-metabolism/pdf/S1550-4131(08)00247-7.pdf)>. Acesso em 18 de nov. 2017.
- DOU, H., MA, E., YIN, L., JIN, Y., WANG, H. The association between gene polymorphism of TCF7L2 and type 2 diabetes in chinese population: A meta-analysis. **PLOS ONE**. Vol 8 (3), p. 1-13, mar. 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/23527206>>. Acesso em 20 de jun. 2018.
- DUCAN, E. BROWN, M., SHORE, E. M. The revolution in human monogenic disease mapping. **Genes (Basel)**, 5 (3), p. 792-803, set. 2014. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2073-4425/5/3/792/pdf>>. Acesso em 27 de nov. 2017.
- FALUDI, A. A., IZAR, M. C. O., SARAIVA, J. F. K., CHACRA, A. P. M., BIANCO, H. T., AFIUNE NETO, A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose- 2017. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, 109 (2Supl.1), p. 1-76, ago. 2017.

FARRA, R. A. D., PRATES, E. J. A psicologia face aos novos progressos da genética humana. **Psicol. Cienc. Prof.**, 24(1), p. 94-107, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/pcp/v24n1/v24n1a11.pdf>>. Acesso em 3 de jan. 2018.

FERREIRA, S. R. G., PITITTO, B. A. O sistema-renina-angiotensina-aldosterona na resistência à insulina e hipertensão arterial. *In: SBD. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. E-BOOK 2.0*, out. 2015. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/72-capitulo-4-o-sistema-renina-angiotensina-aldosterona-na-resistencia-a-insulina-e-hipertensao-arterial>>. Acesso em 8 de abr. 2018.

FLOR, L. S., CAMPOS, M. R., OLIVEIRA, A. F., SCHRAMM, J. M. A. Diabetes burden in Brazil: fraction attributable to overweight, obesity, and excess weight. **Ver Saúde Pública**, São Paulo, 49:29, p. 1-11, mai. 2015.

FLOREZ, J. C. Leveraging genetics to advance type 2 diabetes prevention. **PLoS Med**, 13(7), p. 1-7, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27000000>>. Acesso em 27 de jan. 2018.

FONSECA, D. C., CYRINO, R. M., COTA, L. O. M., COSTA, F. O. Análise da cauterização do tabagismo em indivíduos participantes de estudos em periodontia. Uma revisão crítica da literatura. **Braz J Periodontol**, 23 (2), p. 45-51, mai. 2013. Disponível em: <https://www.revistasobrape.com.br/arquivos/m/2013/junho/REVPERIO_JUN_2013_PUBL_SITE_PAG-45_A_51.PDF>. Acesso em 17 de fev. 2019.

FREITAS, E. D., FERNANDES, A. C., MENDES, L. L., PIMENTA, A. M., MELÉNDEZ, G. V. Síndrome metabólica: uma revisão dos critérios de diagnóstico. **Ver. Min. Enferm.**; 12(3), p. 403-411, jul./set., 2008. Disponível em: <<https://www.reme.org.br/exportar-pdf/283/v12n3a16.pdf>>. Acesso em 8 de out. 2018.

FREITAS, G. A., SOUZA, M. C. C., LIMA, R. C. Prevalência de diabetes *mellitus* e fatores associados em mulheres indígenas, do Município de Dourados, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 32(8), p. 1-12, ago. 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/csp/v32n8/1678-4464-csp-32-08-e00023915.pdf>>. Acesso em 06 de mai. 2018.

FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE - FUNASA. **Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas**. Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Rio de Janeiro, 2009, p. 1-495.

GLOYN, A. L., BRAUN, M., RORSMAN, P. Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in β -cell function. **Diabetes**, Vol. 58, p. 800-802, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.diabeyes.diabetesjournals.org/content/58/4/800.full-text.pdf>>. Acesso em 16 de nov. 2017.

GOMES, M. A. M., NOBRE, F., ALESSI, A., FEITOSA, A. D., COELHO, E. B. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, Rio de Janeiro, 107 (3Supl.3), p. 1-83, set. 2016.

GOMES, M. J. M., NASCIMENTO, E. G. C., O que se sabe sobre hábitos alimentares e estado nutricional: uma revisão integrativa. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 13(1), p. 525-535, jul. 2015.

HAGHVIRDIZADEH, P., MOHAMED, Z., ABDULLAH, N. A., HAGHVIRDIZADEH, P., HAERIAN, M. S., HAERIAN, B. S. *KCNJ11*: genetic polymorphism and risk of diabetes mellitus. **Journal of diabetes research**, v. 15, p. 1-9, nov. 2014. Disponível em: <<https://www.downloads.hindawi.com/journals/jdr/2015/908152pdf>>. Acesso em 16 de fev. 2019.

HAGHVIRDIZADEH, P., RAMACHANDRAN, V., ETEMAD, A., HEIDARI, F., GHODSIAN, N., ISMAIL, N. B., ISMAIL, P. Association os ATP- Binding Cassette Transporter A1 Gene Ppolymorphisms in Type 2 Diabetes *Mellitus* among Malaysians. **Journal of Diabetes Research**, vol. 2015, p. 1-9, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC4584243/pdf/t>>. Acesso em 17 de jan. 2019.

HERRERA, M. L., ROMO, N. A. M., CLEMENTE, F. H., CRUZ, I. S. Detection of na ABCA1 variant associated with type 2 diabetes mellitus with type 2 diabetes mellitus susceptibility for biochemistry and genetic laboratory course. **Biochemistry and Molecular Biology Education**, p. 409-418, jul. 2013. Disponível em: <<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/bmb.20736>>. Acesso em 27 de fev. 2019.

HERTEL, J. K., JOHANSSON, S., SONESTEDT, E., JONSSON, A., LIE, R. T., PLATOU, C. G. P., NILSSON, P. M., RUKH, G., MIDTHJELL, K., HVEEM, K., MELANDER, O., GROOP, L., LYSENKO, V., MOLVEN, A., MELANDER, M. O., NJOLSTAD, P. R. FTO, type 2 diabetes, and weight gain throughout adult life. A meta-analysis of 41.504 subjects from the Scandinavian HUNT, MDC and MPP studies. **Diabetes**, Vol. 60, p. 1637-1644, mai. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/21398525>>. Acesso em 1 de jun. 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION - IDF. **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.**, Bélgica, p. 1-24, 2006. Disponível em: <<https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=705&task=download>>. Acesso em 18 de fev. 2019.

INDIAS, I. M., CARDONA, F., TINAHONES, F. J., ORTUÑO, M. I. Q. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. **Frontiers in microbiology**, 5, p. 1-10, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC4010744/pdf/fmicb-05-00190.pdf>>. Acesso em 7 de fev. 2018.

INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM-IPAMB, 2013. Disponível em: <https://www.ipamb.net.br/guia_pabs>. Acesso em 10 de set. 2017.

ISER, B. P. M., STOPA, P. S., CHUEIRI, P. S., SZWARCOWALD, C. L., MONTEIRO, H. O. C., SCHMIDT, M. I. Prevalência do diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, 24 (2), p. 305-314, abr. 2015.

ITARIU, B. K., STULNING, T. M. Autoimmune Aspects of Type 2 diabetes *mellitus*- a mini-review. **Gerontology** **60**, p. 189-196, jan. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457898>>. Acesso em 14 de out. 2017.

IVARSDOTTIR, E. V., STEINTHORSDDOTTIR, V., DANESHPOUR, M. S., THORLEIFSSON, G., SULEM, P., HOLM, H., SIGURDSSON, S., HREIDARSSON, A. B., SIGURDSSON, G., BJARNASON, R., THORSSON, A. V., BENEDIKTSSON, R., EYJOLFSSON, G., SIGURDARDOTTIR, I. O., ZEINALI, S., AZIZ, F., THORSTEINSDOTTIR, U., GUDBJARTSSON, D. F., STEFANSSON, K. Effect of sequence variants on variance in glucose levels predicts type 2 diabetes risk and accounts for heritability. **Nature Genetics**, 49(9), p. 1398-1402, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28783164>>. Acesso em 20 de fev. 2018.

KABAD, J. F., BASTOS, J. L., SANTOS, R. V. Raça, cor e etnia em estudos epidemiológicos. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, 22 (3), p. 895-918, jun. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-73312012000300004&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em 11 de nov. 2018.

KAHN, S. E., COOPER, M. E., DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, presente, and future. **Lancet** **383** (9922), p. 1068-1083, mar. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24457898>>. Acesso em 5 de dez. 2017.

KHARROUBI, A. T., DARWISH, H. M., 2015. Diabetes *mellitus*: The epidemic of the century. **World J Diabetes**, 6(6), p. 850-867, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.wjgenet.com/1948-9358/full/v6/i6/850.htm>>. Acesso em 25 de mar. 2018.

KUNIKA, K., TANAHASHI, T., NUMATA, S., UENO, S. I., OHMORI, T., NAKAMURA, N., TSUGAWA, K., MIYAWAKI, K., MORITANI, M., INOUE, H., ITAKURA, M. Common coding variant in the TCF7L2 gene and study of the association with type 2 diabetes in Japanese subjects. **J Hum Genet**, 53, p. 972-982, nov. 2008. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/jhg2008125.pdf?platform=hootsuite>>. Acesso em 25 de fev. 2019.

LI, H., KIPELAINEN, T. O., LIU, C., ZHU, J., LIU, Y., HU, C., YANG, Z., ZHANG, W., BAO, W., CHA, S., WU, Y., YANG, T., SEKINE, A., CHOI, B. Y., YAJNIK, C. S., ZHOU, D., TAKEUCHI, F., YAMAMOTO, K., CHAN, J. C., MANI, K. R., BEEN, L. F., IMAMURA, M., NAKASHIMA, E., LEE, N., FUJISAW, T., KARASAWA, S., WEN, W., JOGLEKAR, C. V., LU, W., CHANG, Y., XIANG, Y., GAO, Y., LIU, S., SONG, Y., KWAK, S. H., SHIN, H. D., PARK, K. S., FALL, C. H. D., KIM, J. Y., SHAM, P. C., LAM, K. S. L., SHENG W., SHU, X., DENG, H., IKEGAMI, H., KRISHNAVENI, G. V., SANGHERA, D. K., CHUANG, L., LIU, L., HU, R., KIM, Y., DAIMON, M., HOTTA, K., JIA, W., KOONER, S., CHAMBERS, J. C., CHANDAK, G. R., MA, R. C., MAEDA, S., DORAJOO, R., YOKOTA, M., TAKAYANAGI, R., KATO, N., LIU, X. LOOS, R. J. F. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. **Diabetologia**, 55, p. 981-995, nov. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21511006>>. Acesso em 13 de mar. 2018.

LIMA, P. H. B., ORLANDELLI, R. C., PAMPHILE, J. C. Marcadores genéticos como ferramentas para o diagnóstico de diabetes *mellitus*: uma revisão. **Brazilian journal of surgery and clinical research**, Vol. 18(1), p. 85-92, mai. 2017. Disponível em: <https://mastereditora.com.br/periodico/20170304_070535.pdf>. Acesso em 11 de mar. 2018.

LIU, N. J., WU, H. H., LI, Y. L., YANG, Z., TAO, X. M., DU, Y. P., WANG, X. C., LU, B., ZHANG, Z. Y., HU, R. M., WEN, J. An analysis of the association between a polymorphism of KCNJ11 and diabetic retinopathy in a chinese Han population. **European Journal of Medical research**. 20:3, p. 1-7, jan. 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/zhen_yang5/publication/270651331_an_analysis_of_the_association_between_a_polymorphism_of_KCNJ11_and_diabetic_retinopathy_in_a_chinese_han_population>. Acesso em 11 de mar. 2019.

LOTTA, L. A., SHARP, S. J., BURGESS, S., PERRY, J. R. B., STEWART, I. D., WILLEMS, S. M., LUAN, J., ARDANAZ, E., ARRIOLA, L., BALKAU, B., BOEING, H., DELOUKAS, P., FOROUHI, N. G., FRANKS, P. W., GRIONI, S., KAAKS, R., KEY, T. J., NAVARRO, C., NILSSON, P. M., PANICO, K. O. S., QUIRÓS, J. R., RIBOLI, E., ROLANDSSON, O., SACERDOTE, C., FERNANDEZ, E. S., SLIMANI, N., SPIJKERMAN, A. M. W., TJONNELAND, A., TUMINO, R., VANDER, D., SCHOUW, Y. T. V., MCCARTHY, M. I., BARROSO, I., O'RAHILLY, S., SAVAGE, D. B., SATTAR, N., LANGENBERG, C., SCOTT, R. A., WAREHAM, N. J. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes. **JAMA**, 316(13), p. 1383-1391, out. 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701660/>>. Acesso em 27 de fev. 2018.

MAGALHÃES, M. E. C., CAVALCANTI, B. A., CAVALCANTI, S. Could be pre-diabetes be considered a clinical condition? Opinions from a endocrinologista and a cardiologista. **Diabetes Metab Syndr.**, 2 (2) p. 1-5, jan. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2823595/#_fnn_sectitle>. Acesso em 30 de set. 2017.

MAJITHIA, A. R., FLOREZ, J. C. Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**; 16 (2), p. 100-106, abr. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2938779/pdf/nihms202843.pdf>>. Acesso em 11 de jan. 2018.

MALACHIAS, M. V. B., SOUZA, W. K. S. B., PLAVNIK, F. L., RODRIGUES, C. I. S., BRANDÃO, A. A., NEVES, M. F. T., BORTOLOTO, L. A., FRANCO, R. J. S., POLI-DE-FIGUEIREDO, C. E., JARDIM, P. C. B. V., AMODEO, C., BARBOSA, E. C. D., KOCH, V., GOMES, M. A. M., PAULA, R. B., PÓVOA, R. M. S., COLOMBO, F. C., FERREIRA FILHO, S., MIRANDA, R. D., MACHADO, C. A., NOBRE, F., NOGUEIRA, A. R., MION JÚNIOR, D., KAISER, S., FORJAZ, C. L. M., ALMEIDA, F. A., MARTIM, J. F. V., SASS, N., DRAGER, L. F., MUXFELDT, E., BODANESE, L. C., FEITOSA, A. D., MALTA, D., FUCHS, S., MAGALHÃES, M. E., OIGMAN, W., MOREIRA FILHO, O., PIERIN, A. M. G., FEITOSA, G. S., BORTOLOTO, M. R. F. L., MAGALHÃES, L. B. N. C., SILVA, A. C. S., RIBEIRO, J. M., BORELLI FA, O., GUS, M., PASSARELLI JÚNIOR, O., TOLEDO, J. Y., SALLES, G. F., MARTINS, L. C., JARDIM, T. S. V., GUIMARÃES, I. C. B., ANTONELLO, I. C., LIMA JÚNIOR, E., MATSUDO, V., SILVA, G. V., COSTA, L. S., ALESSI, A., SCALA, L. C. N., COELHO, E. B., SOUZA, D., LOPES, H. F., GOWDAK, M. M. G., CORDEIRO JÚNIOR, A. C., TORLONI, M. R., KLEIN, M. R.

S. T., NOGUEIRA, P. K., LOTAIF, L. A. D., ROSITO, G. B. A., MORENO JÚNIOR, H. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. Rio de Janeiro: SBC-Tecnologia da informação e comunicação, p. 1-103, set. 2016.

MAO, H., LI, Q. Meta- analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. **PLoS ONE**, 7 (9), p. 1-7, set. 2012.

Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC3454322/pdf/pone.0045882.pdf>>.

Acesso em 22 de nov. 2017.

MARASCHIN, J. F., MURUSSI, N., WITTER, V., SILVEIRO, S. P. Classificação do diabetes *mellitus*. **Arq Bras Cardio**, São Paulo, 95 (2), p. 40-47, ago. 2010.

MCCARTHY, M. L., ZEGGINI, E. Genome- wide association studies in type 2 diabetes. **Curr Diab Rep**. 9 (2), p. 164-171, abr. 2009. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC2694564/pdf/ukmss-5100.pdf>>. Acesso em 7 de set. 2017.

MILECH, A., OLIVEIRA, J. E. P., VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A. C. Farmacêutica, p. 1-348, 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Caderno de atenção básica**. Estratégia para o cuidado com doença crônica: Hipertensão Arterial Sistêmica. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Brasília, p. 13-130, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS**, 2017. Disponível em:

<<https://w3.datasus.gov.br/datasus/pubmed/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G19HIJd2L2412M0N&VInclude=../site/infsaude.php>>. Acesso em 6 de mai. 2018.

MOLINA, M. T. V., ROMERO, C. P., HIDALGO, S. R., ARQËLLES, E. A., GRANDE, A. B., ALARCÓN, G. V., HAYAMA, E. K., QUINTEROS, S. C., ROJAS, J. G. J., SÁNCHEZ, R. P., SALDAÑA, G. C., URRUTIA, A. M., SALAZAR, M. C. G., ALVARADO, R. M., GALARZA, E. J., CARNEVALE, A. The ABCA1 gene R230C variant is associated with decreased risk of premature coronary artery disease: the genetics of atherosclerotic disease (GEA) study. **PLOS One**, 7(11), p. 1-9, nov. 2012. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/articles/pubmed/23152888/>>. Acesso em 11 de mar. 2019.

MOLINA, M. T. V., SALINAS, C. A. A., CRUZ, M. R., RIAÑO, D., COMPARAN, M. V., VAZQUEZ, R. C., MENJIVAR, M., GOMEZ, P. Y., FAINSTEEIN, . K., HIDALGO, S. R., LUNA, M. T. T., QUINTEROS, S. C. The ATP-binding cassette transporter A1 R230C variant affects HDL cholesterol levels and BMI in the Mexican population. **Diabetes**, Vol. 56, p. 1881-1887, jul. 2007.

<<https://diabetes.diabetesjournal.org/content/diabetes/56/7/1881.full.pdf>>. Acesso em 11 de dez. 2018.

MONTIEL, E. M. S., BALDI, A. M., KLUTHCOVSKY, A. C. G., CASTRO JR., A. A. Sistema de educação em saúde no tratamento do diabetes *mellitus* tipo 2. **Anais do XXVI Simpósio Brasileiro de Informática na Educação**, p. 328-337, 2015. Disponível em:

<<https://www.br-ie.org/pub/index.php/sbie/article/view/5180>>. Acesso em 11 de out. 2017.

- NAMVARAM, F., MOGHADDAM, P. R., AZARPIRA, N. Genotyping of peroxisomose proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) polymorphism (Pro12Ala) in Iranian population. **J Res Sci**, 16(3), p. 1-8, out. 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3214336/?report=printable>>. Acesso em 18 de mar. 2019.
- NESSA, A., AZIZ, Q. H., THOMAS, A. M., HARMER, S. C., TINKER, A., HUSSAIN, K. Molecular mecanismo of congenital hyperinsulism due to autossomal dominant mutations in ABCC8. **Human Molecular Genetics**, 24(18), p. 5142-5153, jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/25733449>>. Acesso em 18 de mar. 2018.
- NETA, D. S. R., SILVA, A. R. V. S., SILVA, G. R. F. Adesão das pessoas com diabetes *mellitus* ao autocuidado com os pés. **Ver. Bras. Enferm.** [online], Vol. 68, n. 1, p. 111-116, jan. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/reben/v68n1/0034-7167-reben-68-01-0111.pdf>>. Acesso em 13 de jan. 2018.
- NIKITIN, A. G., POTAPOV, V. Y., BROVKINA, O. I., KOKSHAROVA, E. O., KHODYREV, D. S., PHILIPPOV, Y. I., MICHUROVA, M. S., SHAMKHALOVA, M. S., VIKULOVA, O. K., SMETANINA, S. A., SUPLOTOVA, L. A., KONONENKO, I. V., KALASHNIKOV, V. Y., SMIRNOVA, O. M., MAYOROV, A. Y., NOSIKOV, V. V., AVERYANOV, A. V., SHESTAKOVA, M. V. Association of polymorphic markers of gene FTO, KCNJ11, CDKAL1, SLC30A8, and CDKN2B with type 2 diabetes *mellitus* in the Russian population. **PeerJ**, 5(e3414), p. 1-18, jul. 2017. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/smad/v10n1/pt_02.pdf>. Acesso em 24 de nov. 2018.
- OLIVATTO, G. M., VERAS, V. S., ZANETTI, G. G., ZANETTI, A. C. G., RUIZ, F. G. R., TEIXEIRA, C. R. S. Consumo de álcool e os resultados no controle metabólico em indivíduos com diabetes, antes e após a participação de um processo educativo. **Rev. Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog.** 10(1), p.3-10, abr. 2014. Disponível em: <[https:// peerj.com /articles/3414/](https://peerj.com/articles/3414/)>. Acesso em 24 de mai. 2018.
- OLIVEIRA, J. E. P., JUNIOR, R. M. M., VENCIO, S. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018)**. São Paulo: Clannad Editora Científica, p. 1-383, 2017.
- OLIVEIRA, L. F., RODRIGUES, P. A. S. Circunferência de cintura: protocolos de mensuração e sua aplicabilidade prática. **Nutrivisa-Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde**, 3 (2), p. 90-95, jul. 2016. Disponível em: <<https://www.revistanutrivisa.com.br/wp-content/uploads/2016/11/nutrivisa-vol-3-num-2-h.pdf>>. Acesso em 15 de fev. 2018.
- OLIVEIRA, S. K. M., CALDEIRA, A. P. Fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis em quilombolas do norte de Minas Gerais. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 24(4), p. 420-427, 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/cadsc/v24n4/1414-462x-cadsc-24-4-420.pdf>>. Acesso em 6 de mai. 2018.
- OLOKOBA, A. B., OBATERU, O. A., OLOKOBA, L. B. Type 2 diabetes *mellitus*: a review of current trends. **Oman Medical Journal** (2012) Vol. 27, n° 4, p. 269-273, mai. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464757/pdf/OMJ-D-11-00248.pdf>>. Acesso em 13 de out. 2017.

OSBORN, C. Y., GROOT, M., WAGNER, J. A. Racial and ethnic disparities in diabetes complications in the northeastern United States: the role of socioeconomic status. **J Natl Med Assoc**, 105(1), p. 51-58, dez. 2013. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710510>>. Acesso em 6 de dez. 2017.

PAMUNGKAS, R. A., CHAMROONSAWASDI, K., VATANASOMBOON, P. A systematic review: Family support integrated with diabetes self-management among uncontrolled type II diabetes mellitus patients. **Behav. Sci.** 7(62), p. 1-17, set. 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28999999>>. Acesso em 28 de fev. 2018.

PENA, S. D. J., Di PIETRO, G., FUCHSHUBER-MORAES, M., PSQUALINI, G., HUTZ, M. H., KEHDYL, F. S. G., KOHLRAUSCH, F., MAGNO, L. A. V., MONTENEGRO, R. C., MORAES, M. O., MORAES, M. E. A., MONTENEGRO, R. C., MORAES, M. O., MORAES, M. E. A., MORAES, M. R., OJOPI, E. M., PERINI, J. A., RACCIOPI, C., SANTOS, A. K. C. R., SANTOS, F. R., SILVA, M. A. R., SORTICA, V. A., KURTZ, G. S. The Genomic Ancestry of Individuals from Different Geographical Regions of Brazil Is More Uniform Than Expected. **Plos One**, Vol. 6, p. 1-9, fev. 2011. Disponível em:

<<https://journal.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0017063>>. Acesso em 11 de mar. 2018.

PETERMANN, X. B., MACHADO, I. S., PIMENTEL, B. N., MIOLO, S. B., MARTINS, L. R., FEDOSSE, E. Epidemiologia e cuidado ao diabetes *mellitus* praticado na atenção primária à saúde: uma revisão narrativa. **Revista Saúde**, Santa Maria, Vol. 41, n.1, p. 49-56, jan. 2015.

PRASAD, R. B., GROOP, L. Genetics of type 2 diabetes- pitfalls and possibilities. **Gene**, 6 (1), p. 87-123, mar. 2015. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783578>>. Acesso em 10 de out. 2017.

QIU, L., NA, R., XU, R., WANG, S., SHENG, H., WU, W., QU, YI. Quantitative assessment of the effect of KCNJ11 gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes. **PLoS ONE**, 9(4), p. 1-9, abr. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24710510>>.

Acesso em 23 de mai. 2018.

RANI, J., MITTAL, I., PRAMANIK, A., NAMITA, S., DUBE, N., SHARMA, S., PUNIYA, B. L., RAGHUNANSANAN, M. V., MOBEEN, A., RAMACHANDRAN, S. T2DiACoD: a Gene Atlas of Type 2 Diabetes Mellitus associated Complex Disorders. **Scientific Reports**, 7 (6892), p. 1-21, jul. 2017. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761062>>. Acesso em 23 de mai. 2018.

REIS, A. F., VELHO, G. Bases genéticas do diabetes *mellitus* tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 46 (4), p. 426-432, mai. 2002. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/abem/v46n4/12798.pdf>>. Acesso em 6 de set. 2017.

RICH, S. S., NORRIS, J. M., ROTER, J. I. Genes associated with risk of type 2 diabetes identified by a candidate- wide association scan. **Diabetes**, Vol. 57, p. 2915-2917, nov. 2008. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2570385/#_ffn_sectitle>. Acesso em 7 de jan. 2018.

SABERNETH, A., EREGAT, S., CAUCHI, S., ABUSHAMMA, O., ABDELHAFEZ, M., IBRAHIM, M., NASEREDDIN, A. Common FTO rs9939609 variant and risk of type 2 diabetes in Palestine. **BMC Medical Genetics**, 19(156), p. 1-6, ago. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119238>>. Acesso em 15 de jan. 2019.

SANTOS, W. S., FERNANDES, D. P., GRANGEIRO, A. S. M., SOUSA, E. M. P. Medindo consumo de álcool: análise fatorial confirmatória do *Alcohol disorder identification*. **Psico-USF**, Bragança Paulista, 18 (1), 2013, p. 121-130, abr. 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/psuf/av18n1/v18n1a13.pdf>>. Acesso em 18 de fev. 2019.

SCHOFIELD, J. D., LIU, Y., BALAKRISHNA, P. R., MALIK, R. A., SORAN, H. Diabetes dyslipidemia. **Diabetes Ther**, 7, p. 203-219, abr. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4900977/#_ffn_sectitle>. Acesso em 28 de mar. 2018.

SECRETARIA DO ESTADO DE SAÚDE DO ESPÍRITO SANTO. **Diretrizes para manuseio da hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus**. Vitória, p.1-148, 2016. Disponível em:

<https://saude.es.gov.br/Media/sesa/consulta%20Pública/Rede%20Cuidar/Linha_de_Cuidado_Hipertensão_Diabetes.pdf>. Acesso em 8 de abr. 2018.

SHU, X. O., LONG, J., CAI, Q., QI, L., XIANG, Y. B., CHO, Y. S., TAI, E. S., LI, X., LIN, X., CHOW, W. H., GO, M. J., SIELSTAD, M., BAO, W., LI, H., CORNELIS, M. C., YU, K., WEN, W., SHI, J., HAN, B. G., SIM, X. L., LIEGAN, L., QI, Q., KIM, H. L., NG, D. P. K., LEE, J. Y., KIM, Y. J., LI, C., GAO, Y. T., ZHENG, W., HU, F. B. Identification of new genetic risk variants for type 2 diabetes. **PLoS Genet**, 6 (9), p. 1-8, set. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940731/#_ffn_sectitle>. Acesso em 29 de set. 2017.

SILVA, G. S. F., BERGAMASCHINE, R., ROSA, M., MELO, C., MIRANDA, R., FILHO, M. B. Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica. **Rev Bras Med Esporte**, 13 (1), p. 39- 44, jan. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/gov/pdf/rbme/v13n1/09.pdf>>. Acesso em 7 de fev. 2019.

SILVA, J. V. M., MANTOVANI, M. F., KALINKE, L. P., ULBRICH, E. M. Avaliação do programa de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* na visão do usuário. **Bras Enferm.**, 68(4), p. 626-632, mai. 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/gov/pdf/reben/v68n4/0034-7167-reben-68-04-0626.pdf>>. Acesso em 8 de abr. 2018.

SILVA, M. E. R., MORY, D., DAVINI, E. Marcadores genéticos e autoimunes do diabetes mellito tipo 1: da teoria para a prática. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, 52(2), jan. 2008. Disponível em: <<https://www.scielo.br/gov/pdf/abem/v52n2/04.pdf>>. Acesso em 12 de out. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES¹ (SBD). **Conduta terapêutica no diabetes tipo 2**: algoritmo SBD 2017. Editor Augusto Pimazoni Netto. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2017, p. 1-37, fev. 2017. Disponível em:

<<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/POSICIONAMENTO-OFICIAL-SBD-02-017-ALGORITMO-SBD-2017.pdf>>. Acesso em 14 de mar. 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES² (SBD). **Atualização sobre hemoglobina glicada (A1C) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais.** Editor Augusto Pimazoni Netto. Posicionamento Oficial SBD nº 2017/ 2018, p. 1-36, ago. 2017. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/images/banners/posicionamento-3-2.pdf>>. Acesso em 14 de mar. 2018.

SOUZA JR, M. L. F., ALVEZ, A. C. B. F. H., SULVA, L. L., RODRIGUES, E. S., GUERREIRO, J. F. Polimorfismo do gene *FTO* rs8050136 e a sua associação com o aumento da circunferência da cintura em indivíduos quilombolas do estado do Pará. **Anais do V Congresso de Educação em Saúde da Amazônia (COESA)**, Universidade Federal do Pará, p. 1-2, nov. 2016.

SOUZA, S. W., ALCAZAR, L. P., ARAKAKI, P. A., WEISS, I. C. R. S., ALBERTON, D., PICHETH, G., REGO, F. G. M. Polymorphism E23R (rs5219) in the *KCNJ11* gene in Europe-Brazilian subjects with type 1 and 2 diabetes. **Genetics and Molecular Research**, 16 (2), p. 1-9, abr. 2017. Disponível em: <<https://www.funpecrp.com.br/gmr/year2017/vol16-2/pdf/gmr-16-02-gmr.16029543.pdf>>. Acesso em 22 de mar. 2019.

SPANAKIS, E. K., GOLDEN, S. H. Race/ethnic difference in diabetes and diabetic complications. **Curr Diab Rep**; 13 (6), p. 1-18, dez. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24947311>>. Acesso em 22 de jan. 2018.

TAKENAKA, A., NAKAMURA, S., MITSUNAGA, F., MURAYAMA, M. I., UDONO, T., SURYBROTO, B. Human-specific SNP in obesity genes, adrenergic receptor β 2 (*ADRB2*), β 3 (*ADRB3*), and *PPRA* γ 2 (*PPRAG*), during primate evolution. **Plos One**, Volume 7 (8), p. 1-10, ago. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833355>>. Acesso em 19 de jun. 2018.

TAVARES, V., HIRATA, M. H., HIRATA, R. C. Receptor ativado por Proliferadores de Peroxissoma Gama (*PPAR γ*): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, 51(4), p. 526-533, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v51n4/a05v51n4.pdf>>. Acesso em 19 de jan. 2019.

TERRA B. G., GOULART R. R., BAVARESCO C. S. O cuidado odontológico do paciente portador de diabetes *mellitus* tipo 1 e 2 na atenção primária à saúde. **Rev. APS**. 14 (2), p. 149-161, abr. 2011. Disponível em: <<https://aps.ufjf.emnuvens.com.br/aps/article/download/1050/471>>. Acesso em 7 de nov. 2017.

TESFAYE, S., SELVARAJAH, D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes Metab Res Ver**, 28 (1), p. 8-14, 2012. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/dmrr.2239/asset/dmrr2239.pdf?v=1&t=je9e46n9&s=992dfc8059e21d5199dcb00e443cb5cdd3b91ceb>>. Acesso em 5 de out. 2017.

VASQUES, A. C., ROSADO, L., ROSADO, G., RIBEIRO, R. C., FRANCESCHINI, S., GELONEZE, B. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, 95(1), p. 14-23, jul. 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttex&pid=S0066-782X2010001100025>. Acesso em 22 de set. 2018.

VASSY, J. L., MEIGS, J. B. Is genetic testing useful to predict type 2 diabetes? **Best Pract Clin Endocrinol Metab**, 23 (2), p. 189-201, abr. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC4070012/pdf/nihms585470.pdf>>. Acesso em 22 de set. 2017.

VERGÈS, B. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia: where are we? **Diabetologia**, 58(5), p. 1-37, mar. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC4392164/#_ffn_sectitle>. Acesso em 7 de mar. 2018.

VIANA, M. R., RODRIGUEZ, T. T. Complicações cardiovasculares e renais no diabetes *mellitus*. **R. Ci. Med. Biol.**, Salvador, 10 (3), p. 290-296, dez. 2011.

VILLICAÑA, R. D. A., HERNÁNDEZ, A. M., ALARCÓN, J. H., CONTRERAS, E. L., MEHTA, R., QUINTEROS, S. C., LUNA, M. T. T., SALINAS, C. A. A. The ATP-binding cassette transporter a1 R230C variant does not modify the weight loss response to hypocaloric diet. **Ver Mex Endocrinol metab Nutr**, vol 2, p. 128-137, ago. 2015. <<https://132.248.9.34/hevilla/Revistamexicanadeendocrinologiametabolismo&nutricion/2015/vol2/no3/3.pdf>>. Acesso em 3 de fev. 2019.

WANNMACHER, L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. **OPAS/ OMS**, p. 1-10, mai. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=serie-uso-racional-medicamentos>. Acesso em 7 de set. 2018.

WEI, F. J., CAI, C. Y., YU, P., LV, J. LING, C., SHI, W., JIAO, H. X., CHANG, B. C., YANG, F. H., TIAN, Y., LI, M. S., WANG, Y., H., ZOU, L., SHI, J. M., CHEN, L. M., LI, W. D. Quantitative candidate gene association studies of metabolic traits in Han Chinese type 2 diabetes patients. **Genet. Mol. Res.**, 14 (4), p. 15471-15481, dez. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/26634513/#ft>>. Acesso em 20 de dez. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Diabetes Country Profiles 2016**. Geneva, 2016. Disponível em: <<https://www.who.int/diabetes/country-profiles/en/>>. Acesso em 23 de mai. 2018.

YAO, H., WANG, Z., WANG, T., MA, Y., SU, Y., MA, Q., WANG, L. ZHU, J. Association of TCF7L2 Genetic Polymorphisms with Type 2 Diabetes *Mellitus* in the Uygur Population of China. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, vol. 12, p. 11797-11814, set. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586708/pdf/ijerph-12-11797.pdf>>. Acesso em 20 de fev. 2019.

ZAPAROLLI M. R., NASCIMENTO N. C., BAPTISTA D. R., VAYEGO A. S. Alimentos funcionais no manejo do diabetes *mellitus*. **Revista Ciência & Saúde**, Porto Alegre, 6 (1), p. 12-17, jan. 2013.

ZEGGINI, E. A new era for type 2 diabetes genetics. **Diabet. Med.**, 24, p. 1181-1186, jul. 2007. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC2121132/pdf/dme0024-1181.pdf>>. Acesso em 3 de jan. 2018.

ZHANG, Q., WANG, Y., HUANG, E. S. Changes in racial/ethnic disparities in the prevalence of type 2 diabetes by obesity level among U.S. adults. **Ethn Health**, 14 (5), p. 439-457, out. 2009. Disponível em:
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gov/pmc/articles/PMC2744849/pdf/nihms94197.pdf>>. Acesso em 22 de jan. 2018.

1000 *Project Genomes Projects*. Disponível em: <<https://www.genome.gov>>. Acesso em 10 de nov. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE PESQUISA PARA COLETA DE INFORMAÇÕES DEMOGRÁFICAS, SOCIOECONÔMICAS, COMPORTAMENTAIS E GENÉTICAS (HISTÓRICO FAMILIAR DE DOENÇAS)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE
E SOCIEDADE NA AMAZÔNIA**
FORMULÁRIO DE PESQUISA

N^o de identificação: _____

Data da entrevista: ____/____/____

1) Gênero:

- a) Masculino b) Feminino

2) Idade: _____ anos

3) Raça\ Etnia auto-referida:

- a) Negro(a) b) Indígena ou de origem indígena
c) Pardo(a) d) Branco(a) e) Amarelo(a)

4) Escolaridade:

- a) analfabeto b) fundamental incompleto I c) fundamental completo I d) fundamental incompleto II e) fundamental completo II f) médio incompleto g) médio completo h) superior incompleto i) superior completo
j) pós-graduação incompleta k) pós-graduação completa

5) Classe econômica, critérios da ABEP (ANEXO A).

5.1) Nº de banheiros:

5.2) Nº Empregados domésticos:

5.3) Nº de automóveis:

5.4) Nº microcomputador:

5.5) Nº lava louça:

5.6) Nº geladeira:

5.7) Nº freezer:

5.8) Nº DVD

5.9) Nº micro-ondas

5.10) Nº motocicleta:

5.11) Nº secadora roupa:

5.12) Água encanada: () Sim () Não

5.13) Rua pavimentada: () Sim () Não

6) Praticar alguma atividade física?

a) Sim Qual? _____ dias (semana) ___ horas / dia

b) Não

7) Tabagismo:

a) Tabagista b) Não tabagista c) Ex tabagista (há quanto tempo _____)

8) Etilismo:

a) Etilista Com que frequência? ____ b) Não etilista

c) Ex etilista (há quanto tempo _____)

9) Histórico de doença autoimune:

() Sim () Não

10) Histórico de HAS:

() Sim () Não

11) Histórico de nefropatia, retinopatia, neuropatia, pé diabético, amputação de membro, AVC, IAM, ou outras doenças cardiovasculares ou circulatórias?

a) Sim (quais) _____ b) Não

12) Possui parente de primeiro grau com diabetes?

a) Sim Quem? _____ b) Não

13) Possui irmãos com diabetes?

a) Sim Quem? _____ b) Não

14) Histórico de sobrepeso ou de obesidade antes do diagnóstico de DM?

() Sim () Não

15) Histórico de diabetes gestacional?

() Sim () Não

16) Histórico de macrosomia fetal (filhos com mais de 4 quilos)?

() Sim () Não

17) Idade do diagnóstico do diabetes?

_____ Anos

18) Faz tratamento medicamentoso?

a) Sim Quais? _____

19) Síndrome metabólica?

() Sim () Não

FICHA DE AVALIAÇÃO FÍSICA E DOSAGENS BIOQUÍMICAS

N^o de identificação:

Data da entrevista: ___/___/___

Dados antropométricos	Valores			
Massa Corporal (Kg)				
Estatura (m)				
Índice de Massa corporal (Kg/m ²)				
Classificação				
Circunferência da cintura (cm)				
Cardiovasculares	1ª Aferição	2ª Aferição	3ª Aferição	Média
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)				
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)				
Classificação				
Dosagem de Glicemia e Dislipidemias				
Dosagens	Valores	Classificação		
Glicemia em Jejum				
HDL				
LDL				
Triglicerídeos				
Colesterol Total				
Hemoglobina Glicada (HbA1c)				

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE E SOCIEDADE NA AMAZÔNIA**

Prezado (a) Senhor (a)

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa intitulada: “Investigação da ocorrência de marcadores genéticos associados ao diabetes *mellitus* tipo2 na população de uma cidade da Amazônia” sob a execução da aluna Bárbara de Alencar Oliveira e responsabilidade do Professor Dr. João Farias Guerreiro do programa de mestrado Saúde, Ambiente e Sociedade na Amazônia-PGSAS, da Universidade Federal do Pará.

A proposta do estudo consiste em investigar por meio de análise molecular a ocorrência de fatores de risco genéticos associados ao diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2). No presente estudo se aplicará um formulário de pesquisa e serão aferidos pressão arterial, peso, altura e perímetros da cintura.

O prontuário médico do paciente será acessado para se obter informações clínicas referentes ao projeto. Por fim, será realizada a coleta do material biológico (2ml de sangue) para análise do DNA, que tem como objetivo principal: investigar a associação entre DM2 e os polimorfismos de nucleotídeos simples.

O benefício esperado para os participantes da pesquisa será a avaliação do perfil lipídico e do controle do diabetes, bem como o conhecimento sobre os fatores de risco associados à doença e as orientações a fim de evitar as complicações.

Existe um desconforto e risco mínimos para você que será voluntário nesta pesquisa. A coleta de sangue poderá trazer desconforto causado por ansiedade, similar ao apresentado em exames laboratoriais de rotina; esse desconforto se justifica pelos potenciais benefícios proporcionados a você ou à sociedade caso os objetivos sejam alcançados.

Você será esclarecido (a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento da pesquisa. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Sua identidade será tratada com padrões profissionais de sigilo. Os resultados do exame clínico, laboratorial e da pesquisa serão enviados para você, caso desejar. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão.

Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada no Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará sob a responsabilidade de Bárbara de Alencar Oliveira (Contato: 91 981248891; e-mail: barbaraoliv@gmail.com) e outra será fornecida a você. Os TCLEs e as informações/dados obtidos com a pesquisa serão guardados em segurança por 5 anos e em seguida descartados de forma ecologicamente correta.

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponibilizada nenhuma compensação financeira adicional além da prevista em orçamento do projeto.

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A aluna e o orientador professor Dr. João Farias Guerreiro certificaram-me de que todos os dados pessoais serão confidenciais.

Em caso de dúvidas poderei chamar o professor orientador Dr. João Farias Guerreiro no telefone, (91) 32018236 ou a discente Bárbara de Alencar Oliveira no telefone (91) 981248891 ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Ciência da Saúde da Universidade federal do Pará (CEP-ICS/UFPA)-Complexo de Sala de Aula/ICS-Sala 13- Campus Universitário, nº01, Guamá. CEP: 66.075-110- Belém-Pará- Tel:

3201-7735 E-mail: cepccs@ufpa.br. Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

_____ / /
Nome do participante Assinatura Data

_____ / /
Nome do pesquisador Assinatura Data

_____ / /
Nome da aluna-pesquisadora Assinatura Data

ANEXOS

ANEXO A - CRITÉRIO DE CLASSE ECONÔMICA BRASIL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PESQUISA- ABEP, 2018

Sistema de pontos

Variáveis:

	Quantidade				
	0	1	2	3	4 ou +
Banheiros	0	3	7	10	14
Empregados domésticos	0	3	7	10	13
Automóveis	0	3	5	8	11
Microcomputador	0	3	6	8	11
Lava louca	0	3	6	6	6
Geladeira	0	2	3	5	5
Freezer	0	2	4	6	6
Lava roupa	0	2	4	6	6
DVD	0	1	3	4	6
Micro-ondas	0	2	4	4	4
Motocicleta	0	1	3	3	3
Secadora roupa	0	2	2	2	2

Grau de instrução do chefe de família e acesso a serviços públicos:

Escolaridade da pessoa de referência	
Analfabeto / Fundamental I incompleto	0
Fundamental I completo / Fundamental II incompleto	1
Fundamental II completo / Médio incompleto	2
Médio completo / Superior incompleto	4
Superior completo	7
Serviços públicos	
	Não Sim
Água encanada	0 4
Rua pavimentada	0 2

Cortes do critério Brasil:

Classe	Pontos
A	45 - 100
B1	38 - 44
B2	29 - 37
C1	23 - 28
C2	17 - 22
D - E	1 - 16

ANEXO B - TERMO DE ACEITE DO INSTITUTO DE PREVIDÊNCIA E ASSISTÊNCIA DO MUNICÍPIO DE BELÉM - IPAMB



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE
E SOCIEDADE NA AMAZÔNIA**

Belém, 19 de janeiro de 2018

Ao Setor Responsável,

Venho solicitar autorização para iniciar a pesquisa intitulada "Investigação da ocorrência de marcadores genéticos associados ao diabetes mellitus tipo 2 em pacientes atendidos no ambulatório de clínica médica no Instituto de Previdência e Assistência do Município de Belém- IPAMB".

A pesquisa faz parte do projeto de mestrado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE, AMBIENTE e SOCIEDADE NA AMAZÔNIA. Será aplicado um questionário com os pacientes que quiserem participar e que assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os mesmos poderão sair da pesquisa a qualquer momento se assim o desejarem.

Os marcadores serão colhidos por um técnico do Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará, bem como o material utilizado na coleta será também fornecido pela Universidade. Peço apenas que a coleta seja realizada no IPAMB para a comodidade dos pacientes.

O projeto será submetido ao Comitê de Ética. Um exemplar deste projeto será cedido ao IPAMB. Segue em anexo a este documento o projeto, o questionário e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Atenciosamente,

Bárbara de Alencar Oliveira
Orientanda Bárbara de Alencar Oliveira

João Farias Guerreiro
Orientador Prof. Dr. João Farias Guerreiro

De acordo com a realização da pesquisa em 30.01.2018
Elisabelle
Cecilia de Aguiar Medeiros
Diretora
IASB-CTS

Ciente
00101178
2018

Prof. Dr. João F. Guerreiro
PPG-SAUDE, AMBIENTE E SOCIEDADE
NA UFPA/IASB-CTS
COORDENADOR

ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPA - INSTITUTO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Marcadores genéticos para diabetes tipo 2 em pacientes de Belém

Pesquisador: BARBARA DE ALENCAR OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 87874318.6.0000.0018

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará - ICS/ UFPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.684.590

Apresentação do Projeto:

O diabetes mellitus tem sido considerado a epidemia do século XXI e a cada ano que passa o número de pessoas com a doença só aumenta em todo o mundo. As consequências desse quadro, são as altas taxas de morbidades e mortalidade decorrentes das complicações do diabetes gerando danos sociais e econômicos. A maioria dos casos são de diabetes mellitus tipo 2, que apresenta etiologia multifatorial. É causado por fatores modificáveis como uma dieta hipercalórica e o sedentarismo, e fatores não modificáveis como a idade e a genética. Será realizado um estudo epidemiológico, descritivo e transversal para investigar a ocorrência de marcadores genéticos associados ao diabetes mellitus tipo 2 em uma amostra constituída por pacientes com a doença e no grupo controle da população do município de Belém do Pará, Brasil. Através desse estudo espera-se contribuir com o aumento do conhecimento sobre o diabetes mellitus tipo 2. Ressalta-se que a pesquisa dos marcadores genéticos é uma ferramenta a mais na luta contra a doença. As medidas comportamentais como a adoção de hábitos de vida mais saudáveis continuam fundamentais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar a ocorrência de marcadores genéticos associados ao DM2 em uma amostra constituída por pacientes com DM2 e controles da população do município de Belém do Pará, Brasil.

Objetivo Secundário: 1. Investigar a associação do DM2 com fatores relacionados ao

Endereço: Rua Augusto Correa nº 01-Sí do ICS 13 - 2º and.
Bairro: Campus Universitário do Guamá **CEP:** 66.075-110
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3201-7735 **Fax:** (91)3201-8028 **E-mail:** cepcca@ufpa.br