



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO PROFISSIONAL EM ATENÇÃO E ESTUDO CLÍNICO NO DIABETES

DANIEL FADUL BITAR

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMO DE GENES ASSOCIADOS A REMISSÃO DO
DIABETES TIPO II, EM PACIENTES OPERADOS DE CIRURGIA BARIÁTRICA E
METABÓLICA PELA TÉCNICA DE BY PASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

BELÉM – PA
2024

DANIEL FADUL BITAR

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMO DE GENES ASSOCIADOS A REMISSÃO DO
DIABETES TIPO II, EM PACIENTES OPERADOS DE CIRURGIA BARIÁTRICA E
METABÓLICA PELA TÉCNICA DE BY PASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Atenção ao Estudo Clínico no Diabetes da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. André Salim Khayat.

BELÉM – PA
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

B624i BITAR, DANIEL.

A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMO DE GENES
ASSOCIADOS A REMISSÃO DO DIABETES TIPO II, EM
PACIENTES OPERADOS DE CIRURGIA BARIÁTRICA E
METABÓLICA PELA TÉCNICA DE BY PASS GÁSTRICO
EM Y-DE-ROUX / DANIEL BITAR. — 2024.

50 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Dr. Andre Khayat

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará,
Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Saúde, Sociedade e Ambiente, Belém, 2024.

1. DIABETES. 2. POLIMORFISMOS. 3. CIRURGIA
BARIÁTRICA E METABÓLICA. 4. BYPASS GÁSTRICO
EM Y-DE-ROUX. I. Título.

CDD 616.462

DANIEL FADUL BITAR

**A INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMO DE GENES ASSOCIADOS A REMISSÃO DO
DIABETES TIPO II, EM PACIENTES OPERADOS DE CIRURGIA BARIÁTRICA E
METABÓLICA PELA TÉCNICA DE BY PASS GÁSTRICO EM Y-DE-ROUX**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Atenção ao Estudo Clínico no Diabetes da
Universidade Federal do Pará, como requisito para
obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. André Salim Khayat.

Data de aprovação: ___ / ___ / ___

Conceito: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. André Salim Khayat - Orientador
Universidade Federal do Pará
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dra. Lilian de Souza de Albuquerque
Universidade Federal do Pará
Membro Interno

Prof. Dr Samir Mansour Moraes Casseb
Universidade Federal do Pará
Membro Interno

Dedico a minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família: Minha esposa e filhos Henrique e Daniel, por todo apoio durante esta jornada e por serem fonte de força

Aos meus pais por terem sempre me guiado e incentivado nas minhas escolhas

Ao meu orientador Prof. Dr Andre Salim Khayat, ficam meus sinceros agradecimentos por ter me guiado pelos caminhos desta pesquisa; por todas as horas de testes estatísticos, sempre com muita inteligência e empatia, o meu muito obrigado!

Ao Marcelo Oliveira, por todo empenho e ajuda nesta pesquisa, muito obrigado.

“Quanto mais me aprofundo na ciência, mais me aproximo de Deus.”
Albert Einstein

RESUMO

Introdução: A obesidade é o principal fator de risco para desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada por uma perda progressiva da função pancreática, resultado de alterações genéticas e ambientais. Dentre as alterações genéticas, estão variantes em genes-chave responsáveis pela homeostase glicêmica e dentre eles estão o *GLP1R* e o *TCF7L2*. A disfunção genética desses genes diminui a secreção da insulina pelas células β -pancreáticas, tendo influência sobre o controle glicêmico. **Objetivo:** Avaliar a influência de polimorfismos genéticos sobre a remissão do diabetes tipo II, em pacientes operados de cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux. **Metodologia:** A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética e pesquisa sob o número 6.158.558 e incluiu um total de 70 pacientes submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass. Duas amostras de sangue foram coletadas, uma para análises laboratoriais (glicose, colesterol, triglicérides, hemoglobina glicada, peptídeo C) e outra para análises de polimorfismo genético. O DNA genômico foi extraído por meio do protocolo fenol-clorofórmio e posteriormente foi analisada a quantificação, pureza e integridade das amostras extraídas. Para análise dos polimorfismos, foi realizada a técnica de PCR em tempo real (RT-qPCR), com sondas Taqman específicas no equipamento ABI 7500. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS 29.0. Foi utilizado o teste t de Student e a correlação de Spearman para avaliação entre os fatores clínicos e bioquímicos. Foi realizado o teste exato de Fisher e Qui-quadrado para analisar a correlação da presença das variantes. Foram considerados valores significados, um p-valor $\leq 0,05$. **Resultados:** Sobre o polimorfismo rs10305420 do gene *GLP1R*, esta variante diminui a perda de peso proporcional ao longo dos anos e eleva a hemoglobina glicada após a cirurgia bariátrica (p-valor=0,04). O polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2*, apresenta uma influência nos níveis de hemoglobina glicada, de modo a elevá-la após o bypass gástrico (p-valor =0,036). **Conclusão:** A variante rs10305420 do gene *GLP1R* diminui a perda proporcional ao longo dos anos e eleva a hemoglobina glicada fração A1C; e a variante rs7903146 do gene *TCF7L2* na presença do alelo T também exerce influência sobre o resultado da cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, elevando a hemoglobina glicada fração A1C no pós-operatório e diminuindo a remissão do diabetes tipo 2, em pacientes submetidos a este procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: Cirurgia Bariátrica; Bypass; Diabetes Mellitus Tipo 2; *GLP1R*; *TCF7L2*; Polimorfismo.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is the main risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM), characterized by a progressive loss of pancreatic function, resulting from genetic and environmental changes. Among the genetic changes are variants in key genes responsible for glycemic homeostasis, including GLP1R and TCF7L2. The genetic dysfunction of these genes decreases insulin secretion by β -pancreatic cells, influencing glycemic control. **Objective:** To evaluate the influence of genetic polymorphisms on the remission of type II diabetes in patients undergoing bariatric and metabolic surgery using the Roux-en-Y gastric bypass technique. **Methodology:** The research was approved by the ethics and research committee under number 6.158.558 and included a total of 70 patients who underwent bariatric surgery using the bypass technique. Two blood samples were collected, one for laboratory analyses (glucose, cholesterol, triglycerides, glycated hemoglobin, C-peptide) and another for genetic polymorphism analyses. Genomic DNA was extracted using the phenol-chloroform protocol and subsequently analyzed for quantification, purity, and integrity of the extracted samples. For polymorphism analysis, real-time PCR (RT-qPCR) was performed with specific Taqman probes on the ABI 7500 equipment. Statistical analyses were performed using the SPSS 29.0 program. Student's t-test and Spearman's correlation were used to evaluate clinical and biochemical factors. Fisher's exact test and Chi-square were used to analyze the correlation of the presence of variants. Significant values were considered with a p-value ≤ 0.05 . **Results:** Regarding the rs10305420 polymorphism of the GLP1R gene, this variant decreases proportional weight loss over the years and increases glycated hemoglobin after bariatric surgery (p-value = 0.04). The rs7903146 polymorphism of the TCF7L2 gene influences glycated hemoglobin levels, increasing it after gastric bypass (p-value = 0.036). **Conclusion:** The rs10305420 variant of the GLP1R gene decreases proportional weight loss over the years and increases glycated hemoglobin A1C fraction; and the rs7903146 variant of the TCF7L2 gene in the presence of the T allele also influences the outcome of bariatric and metabolic surgery using the Roux-en-Y gastric bypass technique, increasing the glycated hemoglobin A1C fraction postoperatively and decreasing the remission of type 2 diabetes in patients undergoing this surgical procedure.

Keywords: Bariatric Surgery; Bypass; Type 2 Diabetes Mellitus; GLP1R; TCF7L2; Polymorphism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Aumento plasmático de GLP1 após bypass gástrico	11
Figura 2 – Bypass gástrico em Y-de-Roux.....	21
Figura 3 – Proglucagon sendo clivado e originando <i>GLP1</i>	24
Figura 4 – Acoplamento entre o hormônio GLP1 (cor azul) e o seu receptor o GLP1R (cor lilás)	25
Figura 5 – Efeito incretínico: Células L intestinais liberando GLP1 em resposta ao estímulo de glicose, com acoplamento com seu receptor GLP1R e estímulo de célula B pancreática para secreção de insulina	26
Figura 6 – Teste ANOVA, cruzamento entre os genótipos das variantes rs6923761 do gene GLP1R e a remissão de hemoglobina glicada fração A1C após a cirurgia de bypass gástrico.	35
Figura 9 – Teste t de Student, cruzamento entre a variante rs7903146 do gene TCF7L2 e a remissão de hemoglobina glicada fração A1C após a cirurgia de bypass gástrico.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sexo, idade, peso proporcional perdido após a cirurgia bariátrica	32
Tabela 2 – hemoglobina glicada, peptídeo C, conversão numérica de genótipos: homozigoto selvagem = 0, heterozigoto = 1 e homozigoto alternativo = 2.	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
1.1	Objetivos	13
1.1.1	Geral	13
1.1.2	Específicos	13
1.2	Justificativa	13
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1	Obesidade e Diabetes	14
2.2	Cirurgia bariátrica e metabólica	19
2.3	Genética, Polimorfismos e Diabetes Mellitus tipo 2	23
3	METODOLOGIA	28
3.1	Tipo de estudo	28
3.2	Locus do estudo	28
3.3	Amostras	28
3.3.1	Critérios de inclusão	28
3.3.2	Critérios de exclusão	28
3.4	Coletas de dados	29
3.5	Extração de materiais genéticos	29
3.6	Integridade das amostras	30
3.7	Quantificação dos materiais genéticos extraídos	30
3.8	PCR quantitativo em tempo real	30
3.9	Análise estatística	30
3.10	Questões éticas e legais	31
3.11	Riscos e benefícios	31
3.11.1	Riscos	31
3.11.2	Benefícios	31
	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade atingiu proporções epidêmicas tanto no mundo em desenvolvimento quanto no mundo desenvolvido. De acordo com a OMS, a obesidade é um dos mais graves problemas de saúde do mundo. Em 2025, estima-se que 2,3 bilhões de adultos ao redor do mundo estarão acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade (GBD, 2019).

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal, que gera um estado de inflamação crônica subclínica, sendo assim um fator de risco para dislipidemias e doenças cardiovasculares. As células adipócitas em excesso, funcionam como um sistema endócrino, produzindo diversos mediadores inflamatórios, como interleucina 6 e Fator de Necrose Tumoral (TNF) - α , resultando no surgimento gradual de resistência insulínica e alterações de dislipidemias (PICHE, 2018).

No Brasil, essa doença crônica aumentou 72% nos últimos treze anos, passando de 11,8% em 2006 para 20,3% em 2019. A estimativa é que 55,4% da população esteja com sobrepeso e que 19,8% estejam com obesidade, ou seja, aproximadamente 42 milhões de brasileiros (ABESO, 2019). A obesidade é o principal fator de risco para desenvolvimento do diabetes tipo 2 (DMT2). Esta condição é caracterizada por uma perda progressiva da função pancreática, gerando uma alteração metabólica caracterizada por hiperglicemia crônica, resultado de alterações genéticas e fatores ambientais e estima-se que 90% dos casos de diabetes, sejam do tipo 2 (ROSEN, 2018).

De acordo com Skyler (2017), esta forma é caracterizada por resistência insulínica e perda progressiva da função das células β pancreáticas, resultando em defeitos na secreção ou na ação da insulina, tendo como consequência a hiperglicemia.

A Federação internacional de diabetes (IDF) estimou que 537 milhões de habitantes no mundo (entre 20 e 79 anos), vivem com diabetes. A projeção é que em 2030 sejam 643 milhões de diabéticos e que em 2045, 783 milhões de pessoas estejam com a doença. No Brasil, o número de diabéticos alcançou 16,8 milhões, correspondendo a 7% da população (IDF, 2021).

Na maioria dos casos de pré-diabetes e diabetes, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais, dentre os quais, os principais são: Glicemia em jejum, teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada HbA1c (SBD, 2020).

O tratamento está fundamentado em mudanças de estilo de vida, que englobam alimentação, mudanças comportamentais, práticas de exercício físico e uso de medicação quando necessário.

Nos casos de indivíduos obesos com diabetes mellitus tipo 2, a perda de peso, torna-se parte primordial no tratamento. Uma perda de peso em torno de 5% do peso inicial tem demonstrado bons resultados no controle glicêmico. Há evidências de que a manutenção dessa perda de peso pode retardar a progressão de pré diabetes para diabetes tipo 2 (ADA, 2017).

A segunda Cúpula de Cirurgia de Diabetes (Second Diabetes Surgery Summit – DSS – II) conferência internacional de consenso, realizada em 2015, no King's College London, desenvolveu diretrizes globais que recomendam a inclusão da cirurgia bariátrica/metabólica entre intervenções de redução de glicose para pacientes selecionados com diabetes tipo 2 e obesidade (RUBINO, 2016). A cirurgia bariátrica e metabólica, pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, gera um desvio intestinal que faz com que o alimento chegue mais rapidamente à área do intestino delgado que produz as incretinas, gerando assim uma elevação dos níveis destes peptídeos.

A remissão da DMT2 acontece precocemente, após esse tipo de cirurgia, antes mesmo que ocorra grande perda de peso, determinando assim, concentrações normais de glicemia. O rápido fornecimento de nutrientes para o intestino distal a partir da exclusão do intestino proximal, ocasiona melhora do metabolismo da glicose através da liberação das incretinas, principalmente o GLP-1, estimulando a secreção de insulina pelas células β do pâncreas (KOLIAKI *et al.*, 2017).

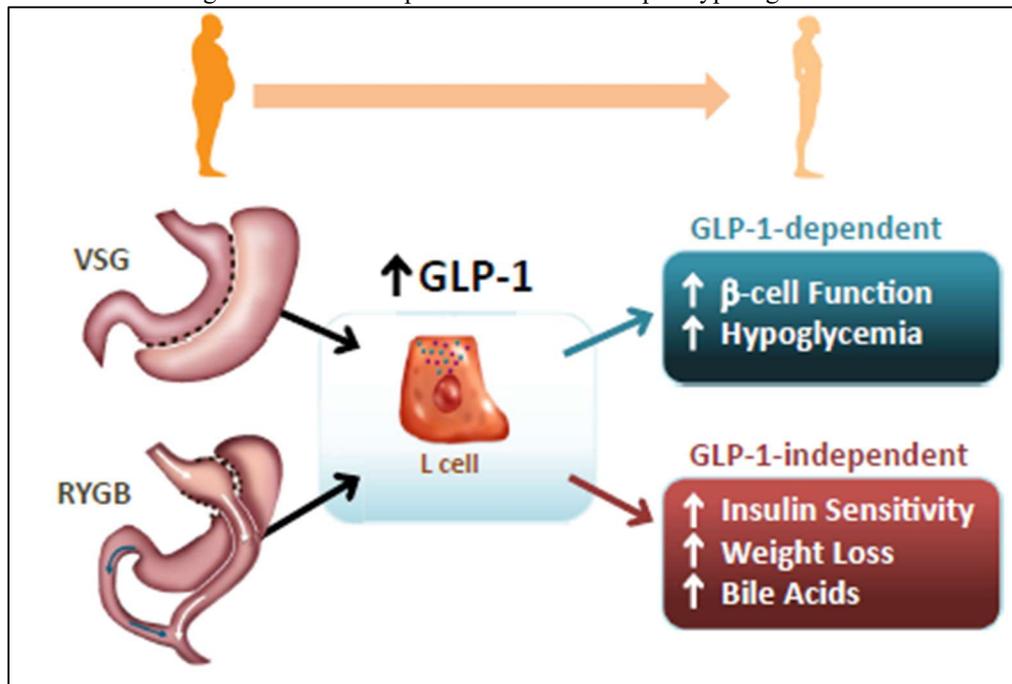
Os dois principais hormônios gastrintestinais identificados como incretinas são o GIP (gastric inhibitory peptide) e o *GLP-1* (glucagon-like peptide-1). O *GIP* é secretado pelas células K localizadas principalmente no duodeno e jejuno proximal, enquanto o *GLP-1* é secretado pelas células L encontradas principalmente no íleo terminal (MARCELLO, 2016).

As incretinas são secretadas durante a refeição (alimentação por via oral), circulam no sangue, e têm uma meia vida relativamente curta (3-7 min.), visto que são rapidamente inativadas pela DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV). A secreção do GLP-1 em resposta à alimentação se perfaz em duas fases; a fase inicial rápida ocorre entre 10 e 15 minutos pós-prandial, já a segunda fase, mais longa, acontece entre 30 e 60min (ANANDA KRISHNAN A, KORBONITS M, 2016).

Um dos principais hormônios envolvidos no controle glicêmico após a cirurgia bariátrica e metabólica é o *GLP1*, que apresenta uma concentração plasmática após a cirurgia

de 50 a 90 pmo/l, o que corresponde a um aumento de 3 a 4 vezes no valor normal (LUND, 2015).

Figura 1 – Aumento plasmático de GLP1 após bypass gástrico



Fonte: Drucker, 2018.

De acordo com Ben Jones *et al.* (2017), o *GLP1* tem um papel importante na manutenção da homeostase da glicose. Este hormônio é lançado na corrente sanguínea, em resposta à ingestão de alimentos pela via oral e tem como principal alvo o pâncreas, exercendo estímulo na liberação de insulina. Este peptídeo exerce sua ação acoplado através de um receptor, o *GLPIR*, que é um aminoácido de cadeia longa, pertencente à família da proteína G, que se expressa predominantemente nas ilhotas β pancreática.

A disfunção genética no receptor de *GLP1* (*GLPIR*), levaria a uma perda de função na secreção da insulina pelas células β -pancreáticas, a qual poderia ser uma das razões para a pouca eficácia na remissão do diabetes tipo 2, em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass em Y-de-Roux (WEIZHENG *et al.*, 2020).

Devido a essa possibilidade, o primeiro gene selecionado nesta pesquisa foi o gene do receptor de *GLP1* (*GLPIR*). Está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.2) e contém 14 éxons, ele codifica uma proteína que serve como receptor para o hormônio *glucagon-like peptide 1* (*GLP1*), que estimula a secreção de insulina. Após a análise no NCBI da prevalência na região da América Latina, os polimorfismos (variantes genéticas) do gene *GLPIR* selecionados para pesquisa, foram rs6923761 e rs10305420, as quais apresentam

respectivamente de acordo com o banco de dados genômicos *ALFA* uma prevalência populacional de 30% e 33%, respectivamente.

Weizheng *et al.* (2020), realizaram estudos *in vitro* que mostraram que na presença do polimorfismo do receptor de *GLP1*(*GLP1R*), ocorre uma disfunção e apoptose de células pancreáticas como consequência de não acoplamento entre *GLP1* e seu receptor. Isso gera uma perda de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas, que pode estar relacionada à dificuldade da remissão do diabetes tipo 2 em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica que apresentam esta mutação.

Os polimorfismos são variações genéticas que aparecem como consequências de mutações. A categoria mais básica de polimorfismo é originada a partir de uma simples mutação, quando ocorre uma troca de um nucleotídeo por outro. Este polimorfismo é conhecido por Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ou polimorfismo de nucleotídeo único. De forma geral, os SNPs podem ser definidos como alterações genéticas presentes em mais de 1% da população (PETER SNUSTAD, 2017).

O gene *TCF7L2* (“Transcription factor 7 like 2”) é de suma importância na homeostase glicêmica. Exerce tal função por apresentar papel central na regulação da expressão do gene pro glucagon e consequentemente na secreção de *GLP1* pelas células endócrinas do intestino. Este fator de transcrição também exerce influência direta na síntese e na secreção de insulina pela células β -pancreáticas (NGUYEN- TU MS, *et al.* 2018).

O *TCF7L2*, está localizado no cromossomo 10 e é o principal gene relacionado com diabetes mellitus tipo 2 e por isso foi o segundo gene selecionado para esta pesquisa. Estudos de genoma humano, identificaram polimorfismos em *TCF7L2*, sendo o principal o rs7903146, que correlaciona esta variante com o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em diversas populações. Esta variante apresenta, de acordo com o banco de dados genéticos ALFA uma prevalência populacional de 28% (SUZUKI, *et al.* 2019).

Os benefícios a curto e médio prazo da cirurgia bariátrica na remissão do diabetes tipo 2 são amplamente conhecidos, entretanto, são poucos os estudos que avaliam alterações genéticas como fatores preditores para manutenção ou recidiva da doença. É importante que seja realizado um estudo que avalie a relação entre alterações genéticas e a eficácia da cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux realizada em pacientes diabéticos tipo 2.

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Avaliar a influência de polimorfismos genéticos sobre a não remissão do diabetes tipo II, em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux.

1.1.2 Específicos

- a) Avaliar a prevalência das variações genéticas de *GLP1R* e *TCF7L2* nos pacientes com diabetes tipo 2 submetidos à cirurgia bariátrica;
- b) Avaliar parâmetros laboratoriais dos pacientes: Hemoglobina glicada fração A1C, peptídeo C, Triglicerídeos, Colesterol total e fração e a associação destes com os polimorfismos genéticos;
- c) Aferir Peso e IMC, pré e pós cirurgia e a associação destes com os polimorfismos genéticos.

1.2 Justificativa

A cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux exerce grande influência na perda de peso de indivíduos com obesidade. Nos últimos anos, observou-se, além disso, que o rearranjo anatômico do intestino delgado por ocasião da cirurgia, contribui para a melhora de comorbidades agravadas pelo excesso de peso, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) promovendo remissão dos sintomas pela diminuição dos níveis glicêmicos. Considerando que fatores genéticos podem influenciar na falta de resposta do tratamento cirúrgico em determinados pacientes diabéticos submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica, investigações de polimorfismos genéticos associados a este desfecho, podem auxiliar na identificação de indivíduos com maior ou menor possibilidade de resposta ao tratamento. Os resultados obtidos neste estudo irão contribuir com mais detalhes para compreensão quanto as indicações deste método cirúrgico no tratamento de pacientes diabéticos tipo 2.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Obesidade e Diabetes

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é o excesso de gordura corporal, em quantidade que determina prejuízos à saúde. O órgão aponta como os principais fatores desencadeadores dessa crescente epidemia o aumento da ingestão de alimentos ricos em gorduras, sal e açúcares, e pobres em vitaminas e minerais, juntamente com a diminuição das atividades físicas, decorrente do processo crescente de sedentarismo. Sabe-se ainda que a etiologia da obesidade é multifatorial, envolvendo em sua gênese tanto aspectos ambientais como genéticos (WHO, 2020).

Segundo a Associação Brasileira para a o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos estejam acima do peso, sendo 700 milhões com obesidade ($IMC > 30\text{kg/m}^2$), no mundo todo. Já no Brasil o excesso de peso chega a 55,4% e a obesidade atinge 19,8% dos habitantes (ABESO, 2019).

A antropometria é o método mais utilizado para o diagnóstico da obesidade, pois, é mais acessível e de simples manuseio. Por esse método afere-se o peso e a altura, os quais serão empregados no cálculo do índice de massa corporal (IMC). O Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pelo peso dividido pela altura ao quadrado, define se o indivíduo adulto é eutrófico ($18,5$ a $24,9\text{kg/m}^2$), possui sobrepeso (25 a $29,9\text{kg/m}^2$) ou obesidade ($\geq 30\text{kg/m}^2$).

No que se refere aos métodos antropométricos, Oliveira (2012) explica que medidas de espessura das dobras cutâneas, e a bioimpedância (BIA) são frequentemente usadas na avaliação da composição corporal, enquanto a relação cintura/quadril (RCQ) e a circunferência da cintura (CC) são utilizadas para avaliar a concentração abdominal de gordura corporal e o risco do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Valores acima de 102 cm em homens e 88 cm em mulheres são associados a maior risco metabólico e cardiovascular.

Com base no IMC e na distribuição de gordura corporal, vários autores apontam que a obesidade pode ser classificada em dois tipos principais: na parte superior do corpo, também designada como obesidade central, abdominal, visceral ou androide estando fortemente associada ao risco de diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade na parte inferior do corpo, também conhecida como obesidade periférica. A aferição da circunferência abdominal (CA) revela o excesso de gordura visceral e a possibilidade da existência de doença crônica (SILVA *et al.*, 2018).

Estudos epidemiológicos realizados pelo VIGITEL (Vigilância de doenças crônicas por inquérito telefônico) mostraram que a obesidade é mais frequente entre os homens (57,7%) do que entre mulheres (50,5%). Essa condição tendeu a aumentar com a idade até os 64 anos. Entre as mulheres, a frequência de excesso de peso diminuiu com o aumento do nível de escolaridade.

As maiores frequências de excesso de peso foram observadas, no caso de homens, em Rio Branco (65,8%), Cuiabá e Porto Alegre (62,1%) e, para as mulheres, em Rio Branco (55,8%), Campo Grande (54,5%) e Salvador (54,1%). As menores frequências de excesso de peso ocorreram, entre homens, no Distrito Federal (50,6%), São Luís (50,9%) e Goiânia (52,4%) e, entre mulheres, em Palmas (41,7%), Florianópolis (42,1%) e Goiânia (45,1%).

No Brasil a região Norte possui as duas capitais com as maiores prevalências de obesidade no país, a saber: Manaus e Rio Branco, com 27,2% da população em 2015 e 23,8% em 2016, respectivamente. No Pará, a capital Belém, apresenta respectivamente 20% e 19% dos homens e mulheres acima de 18 anos com obesidade (MALVEIRA *et al.*, 2021).

No Centro-Oeste, observou-se Campo Grande com prevalência de 23,4% em 2017 e Cuiabá 23,0% em 2018. Enquanto no Nordeste, destacou-se a capital Natal com 22,5% de obesos em 2019 e Recife de 21,9% em 2018. No Sudeste, Rio de Janeiro com prevalência de 22,4% em 2018 e São Paulo com 21,2% em 2015. Por fim, a região Sul apresentou os menores percentuais em Porto Alegre com prevalência de obesos de 20,9% em 2015 e Curitiba 19,4% em 2019.

Dados fornecidos pelo VIGITEL, publicados em 2019 apontaram similaridade com o panorama mundial quanto ao sobrepeso e à obesidade. O excesso de peso (sobrepeso e obesidade) apresentou incremento de 13,1 pontos percentuais em treze anos, passando de 42,6% em 2006 para 55,7% em 2018, sendo a prevalência mais acentuada no sexo masculino (57,8%). Referente à obesidade, nos últimos 13 anos houve incremento de 67,8% em sua prevalência, sendo que em 2006 acometia 11,8% da população e em 2018 foi para 19,8%. A prevalência de obesidade apresentou similaridade entre os sexos, sendo 18,7% para os homens e 20,7% para as mulheres. Outro dado importante fornecido pelo mesmo órgão federal é que a prevalência de obesidade nos adultos entre 25 e 34 anos sofreu um incremento de 84% nos últimos treze anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Há três componentes primários no sistema neuroendócrino envolvidos com a obesidade: o sistema aferente, que envolve a leptina com ação no hipotálamo e outros sinais de saciedade e de apetite de curto prazo; a unidade de processamento do sistema nervoso central; e o sistema eferente, um complexo de apetite, saciedade, efetores autonômicos e termogênicos, que leva ao estoque energético (ABESO, 2016).

Por muito tempo o tecido adiposo foi reconhecido apenas por sua função em estocar gordura. Um marco importante que mudou tal conceito ocorreu em 1994, quando cientista Jeffrey Friedman da Universidade Rockefeller em Nova Iorque, clonou o gene para a leptina, e reconheceu-se que o tecido adiposo tem também uma função endócrina, participando ativamente da homeostase energética corporal (ZHANG *et al.*, 1994).

As células do tecido adiposo que armazenam gordura são responsáveis por produzir hormônios como leptina, adiponectina e proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1). Nos mamíferos pode-se ainda classificar o tecido adiposo de acordo com suas características morfológicas e funcionais. Classicamente, são conhecidos o tecido adiposo marrom (brown adipose tissue – BAT) e o tecido adiposo branco (white adipose tissue – WAT) (MARZETTI *et al.*, 2016).

O *BAT* apresenta em seus adipócitos múltiplas gotículas lipídicas e alta densidade de mitocôndrias. Além disso, é altamente innervado e especializado em termogênese, promovendo a dissipação de energia química na forma de calor, em resposta ao frio ou ao excesso de alimentação. O *BAT* é, também, caracterizado pela alta expressão de *UCPI* (Uncoupling Protein-1), proteína da membrana interna da mitocôndria, praticamente exclusiva de células do *BAT*. A *UCPI* é responsável pelo transporte de prótons, do espaço inter-membranas para a matriz mitocondrial, promovendo a dissipação do gradiente eletroquímico, normalmente usados na síntese de ATP (OIKONOMOU & ANTONIADES, 2019).

As células do *WAT* possuem gotícula lipídica única, que ocupa a maior parte de seu volume, comprimindo o núcleo e organelas na periferia celular. O *WAT* compõe-se de 35% a 75% de adipócitos, sendo o restante estroma vascular, células endoteliais e sanguíneas, fibroblastos, macrófagos, e pré-adipócitos, dentre outros. Quanto às características funcionais, basicamente, o *WAT* é responsável pelos processos de síntese, captação, esterificação, armazenamento e, também, liberação de ácidos graxos (IACOBELLIS, 2022).

A hipertrofia dos adipócitos causa um crescimento adiposo que suplanta o suprimento vascular, acarretando disfunção da matriz celular e hipóxia do adipócito e tecido adiposo, com aumento da espécie reativa de oxigênio (ERO) e stress oxidativo, gerando acúmulo de macrófagos e disfunção das organelas intra-adipócitos (SOUZA, 2018).

Os adipócitos intra-abdominais, hipertrofiados e sob stress oxidativo e hipóxia, promovem recrutamento de monócitos circulantes e ativação de macrófagos que estão no tecido adiposo, favorecendo a ativação de substâncias bioativas, como as citocinas pró inflamatórias, tais como adipocitoquinas ou adipocinas, as quais mantem um estado inflamatório crônico, caracterizado por altos níveis circulantes de TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-6

(interleucina 6), favorecendo a resistência insulínica. Em paralelo a obesidade causa uma desregulação na função endócrino das células adipócitas, havendo um aumento da expressão e secreção de adipocitoquinas, tais como a leptina, resistina e RBP4 (*retinol-binding protein*), que promovem resistência insulínica e em paralelo ocorre uma diminuição da expressão de adiponectina, a qual melhora a sensibilidade a insulina (TURAIHI, 2020).

Em Souza (2018), encontrou-se que o estresse oxidativo e a inflamação crônica subclínica são problemas fundamentais em doenças metabólicas, como o DM2. A resistência à insulina afeta vários pontos moleculares envolvidos na tradução do sinal insulínico, que prejudica vários efeitos fisiológicos da insulina, incluindo menor translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular, menor captação de glicose e, conseqüentemente hiperglicemia.

Nas últimas décadas, ocorreu marcante desenvolvimento na investigação sobre resistência à insulina induzida pela obesidade, especialmente em termos do mecanismo envolvido neste processo. Dentre esses, a inflamação subclínica ou crônica de baixo grau na obesidade tem sido o mais aceito.

Desta forma a patogênese da então chamada diabesidade (diabete tipo 2 em função da obesidade) tem recebido crescente atenção por parte da comunidade científica. Neste sentido a obesidade torna-se o principal fator de risco para resistência insulínica.

A diabetes mellitus (DM) consiste em um distúrbio metabólico caracterizado por hiperglicemia persistente, decorrente da deficiência na produção de insulina ou na sua ação, ou em ambos os mecanismos. A hiperglicemia persistente está associada a complicações crônicas micro e macro vasculares, aumento de morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (GOYAL *et al.*, 2024).

Em 2017, mundialmente foram registradas 4 milhões de mortes por diabetes. Na América do Sul e México foram 209.717 adultos de 20-79 anos que morreram como resultado do diabetes (11% de todas as causas de morte). Cerca de 44,9% dessas mortes aconteceram em pessoas com idade menor de 60 anos. Metade dessas mortes foram no Brasil (IDF, 2017).

No Brasil a classificação de diabetes mellitus pela sociedade Brasileira de Diabetes, segue a OMS e a ADA (American Diabetes Association), sendo esta: Diabetes *mellitus* tipo 1, Diabetes *mellitus* tipo 2, Diabetes *mellitus* Gestacional e outros tipos específicos de diabetes ou tipos específicos de diabetes devido a outras causas.

O diagnóstico do diabetes é estabelecido, nos seguintes parâmetros, de acordo com a ADA:

- Hemoglobina Glicada fração A1C maior ou igual a 6,5%;

- Glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, devendo ser confirmado este exame com nova glicemia;
- Na presença dos sintomas de diabetes e de glicemia de duas horas maior ou igual a 200 mg/dl no teste de tolerância à glicose, devendo ser confirmado este exame com nova glicemia.

A história natural do diabetes tipo 2 é melhor entendida agora do que antes. Claramente é uma patologia heterogênea, com fatores genéticos e ambientais contribuindo para a sua patogênese e evolução. Normalmente, uma predisposição genética é presente no nascimento, mas a hiperglicemia que define o diabetes aparece apenas gradualmente na fase adulta.

A obesidade está diretamente relacionada com a resistência insulínica, a qual é caracterizada por uma disfunção na ação da insulina. A resistência insulínica é um fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo 2.

A insulina foi descoberta no início da década 1920, pelos pesquisadores Banting and John James Macleod, os quais ganharam o prêmio Nobel em 1923. Este hormônio é fundamental para o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídeos e sua síntese na célula beta deve ser altamente regulada (FLIER, 2021). O gene da insulina codifica o precursor da mesma, que possui uma sequência de 110 aminoácidos, sendo conhecido como pré-pró-insulina, a qual passa por uma translocação da membrana do retículo endoplasmático rugoso para o lúmen onde é clivada por uma peptidase gerando a pró-insulina (BELFIORE *et al.*, 2017).

A pró-insulina sofre uma mudança em sua conformação, devido a ação de um grupo de proteínas chaperonas localizadas no retículo endoplasmático. Assim, ela é transportada do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi onde ela é clivada para a formação da insulina e do peptídeo-C (BLANDINO-ROSANO *et al.*, 2017).

O tratamento da obesidade é complexo, multiprofissional e demanda múltiplas intervenções e envolvimento ativo do paciente. O objetivo é a perda sustentada de peso para obter benefícios em relação às comorbidades associadas e diminuição da mortalidade por todas as causas. A perda de 5 a 10% do peso está associada com benefícios à saúde, apresentando melhorias em níveis pressóricos e glicêmicos, bem como melhora na qualidade de vida, funcionamento físico e mobilidade, redução de incontinência urinária, apneia do sono e depressão (LEITNER *et al.*, 2017).

Atualmente existem várias estratégias terapêuticas para o controle da obesidade, como tratamentos farmacológicos, psicológicos e cirúrgicos. Tais tratamentos, geralmente caminham juntos como uma terapia multidisciplinar para reverter a obesidade; o uso de fármacos

associados à dieta, prática de atividade física e, em certos casos, a cirurgia bariátrica, a qual mostra que é possível que o paciente obeso possa perder peso, se curar das comorbidades e voltar a ter qualidade de vida (SILVA, 2017).

No Brasil, a cirurgia bariátrica e metabólica é indicada após tentativas frustradas de tratamentos clínicos convencionais com apoio de equipe multiprofissional por dois anos, para pacientes com IMC superior a 40 kg/ m² ou acima de 35 kg/ m² com comorbidades. Nesses casos, o procedimento cirúrgico de Gastroplastia tem se mostrado um grande aliado no controle da obesidade e suas principais comorbidades (FURTADO *et al.*, 2018).

2.2 Cirurgia bariátrica e metabólica

A primeira cirurgia para emagrecimento, remonta a década de 1952, na Suécia, sendo realizada pelo cirurgião Viktor Henrickson, que ressecou 105 cm do intestino delgado (HENRIKSON, 1994). Em seguida Kremen e Liner em 1954, realizaram procedimentos que envolviam a ressecção de 90% do jejuno e íleo (KREMEN *et al.*, 1954).

Em 1963, o cirurgião, Dr W. Payne, idealizou uma cirurgia que cursava com desvio jejuno-ileal, na qual apresentava perda ponderal significativa, porém com efeitos colaterais metabólicos e nutricionais graves.

Edward E. Mason em 1966, desenvolveu o bypass gástrico, utilizando grampos cirúrgicos para criar uma partição entre o estômago superior, dando início assim a uma nova era na cirurgia bariátrica. Em 1982, este cirurgião foi o primeiro a utilizar o plano vertical para realizar a redução da cavidade gástrica, tendo feito a gastroplastia vertical com banda, técnica de Mason (CELIK *et al.*, 2015).

Ao final da década de 1980 e início de 1990, outro procedimento misto foi proposto pelos doutores Fobi e Capella, que combinava a redução do estômago com algum grau de desvio intestinal. Nesta técnica realizava-se uma gastroplastia vertical, com bypass gastrointestinal. Chegava-se assim a uma cirurgia com ótimos resultados e menos efeitos colaterais. Esta técnica, tornou-se um marco para a cirurgia bariátrica moderna, tornando o procedimento mais realizado no mundo, conhecido como “bypass gástrico”.

Em 1994, foi publicado por Wittgrove e Clark o primeiro relato de bypass gástrico em y-de Roux com técnicas minimamente invasivas (por videolaparoscopia) e, pouco tempo depois, outros cirurgiões publicaram estudos de grandes séries de pacientes operados por esta técnica.

No Brasil, a cirurgia bariátrica, teve início em 1969, através do Dr. Salomão Chaib, o qual realizou as primeiras cirurgias para o tratamento de pacientes obesos mórbidos (SBCBM, 2018).

Em seguida, o Dr Arthur Garrido Junior, iniciou uma busca incansável por conhecimento, desbravando a cirurgia bariátrica fora do país nos EUA, tendo contato direto com Dr Edward Mason e trazendo para o Brasil as novas técnicas. Em 1998, foi um dos fundadores da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica (SBCB), tendo sido eleito seu primeiro presidente (SBCBM, 2023).

O número de cirurgias bariátricas realizadas no mundo é liderado pelos EUA, seguido pelo Brasil e em terceiro lugar a França. A gastrectomia vertical ou Sleeve é a cirurgia bariátrica mais realizada no mundo. Na América Latina, o procedimento mais realizado é o bypass gástrico em y-de-Roux. No Brasil em 2022, foram realizadas em torno de 74 mil cirurgias bariátricas (SBCBM, 2023).

De acordo com o Conselho Federal de Medicina, em sua resolução de 2016, estipulou-se que o tratamento cirúrgico da obesidade é indicado para pacientes, após 2 anos de tratamento clínico sem sucesso, e obesidade grave há mais de 5 anos, que não sejam etilistas ou dependentes químicos, que não apresentam doença psiquiátrica grave ativa e quando possuem:

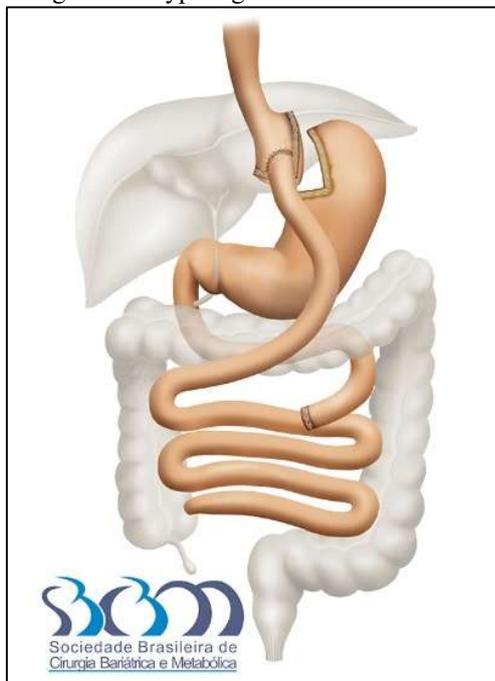
- Índice de Massa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m²;
- IMC ≥ 35 associados a outras comorbidades ameaçadoras da vida e que possuem melhora com a perda ponderal, como doença cardiovascular, diabetes mellitus de difícil controle, apneia do sono, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e depressão. São 21 comorbidades relacionadas a obesidade e que indicam a cirurgia bariátrica, detalhadas na resolução n 2.131/15;
- Idade entre 18 e 65 anos. Entre 16 e 18 anos, paciente poderá ser operado, desde que seja avaliado o risco benefício e que tenha avaliação de um pediatra.

Desde a cirurgia proposta por Mason nos anos de 1960 até a realização das primeiras cirurgias laparoscópicas, o bypass gástrico em Y-de-Roux foi sendo estudado e adaptado ao longo dos anos. A técnica envolve dois passos:

- Uma etapa restritiva com divisão gástrica por meio de grampeador cirúrgico e confecção do que se chama pouch gástrico, com volume de 30 ml;
- Um processo disabsortivo criado por meio de duas anastomoses em “y”, a gastroenteroanastomose do pouch com o intestino delgado, o jejuno e uma

enteroenteroanastomose entre a alça biliopancreática e a alça alimentar, confluindo na alça comum.

Figura 2 – Bypass gástrico em Y-de-Roux



Fonte: Sociedade Brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica, 2019.

O termo cirurgia metabólico, foi incorporado pela sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica no ano de 2007. Corresponde à “manipulação cirúrgica de um órgão ou sistema orgânico normal, a fim de alcançar um resultado biológico que leve a um ganho potencial de saúde” (BUCHWALD *et al.*, 1978).

Em 1995, Walter J. Pories, publicou um estudo com o seguinte título: “Quem teria pensado nisto? Uma cirurgia se mostrou ser o tratamento mais eficaz para adultos com diabetes”. A pesquisa acompanhou durante 14 anos, iniciando em 1981, 608 pacientes obesos os quais foram submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico. A conclusão do estudo mostrou que a cirurgia apresentava um controle de peso duradouro e que a glicose permanecia controlada, principalmente em pacientes diabéticos não insulino dependentes. (PORIES *et al*, 1995)

Na época, Pories, atribuía o sucesso do efeito antidiabético, ainda pouco conhecido, a cinco possíveis causas induzidas pela cirurgia: limitação da ingesta calórica; diminuição da ingesta de carboidrato; exclusão do efeito hormonal da comida no antro gástrico e no duodeno; lentificação do trânsito gástrico; chegada do alimento ainda não digerido ao jejuno diretamente do estômago.

A efetividade da cirurgia bariátrica e metabólica, ao longo do tempo foi considerada como sendo mais mecânica do que bioquímica. Porém, quando se notou que saciedade e controle glicêmico ocorria antes mesmo da perda de peso, suspeitas foram levantadas sobre os efeitos da sinalização de hormônios intestinais (WANG *et al.*, 2019).

Pacientes submetidos a bypass gástrico em Y-de-Roux, podem ter remissão do diabetes tipo 2 em até 76% a 90% dos casos. É importante salientar que a remissão do diabetes tipo 2 está diretamente relacionada com alguns fatores, tais como: idade do paciente, tempo da doença, uso de insulina, níveis séricos de peptídeo C e hemoglobina glicada antes da cirurgia (IKRAMUDDIN, 2015).

Segundo a ADA, a remissão do diabetes tipo 2, é definida com o retorno da hemoglobina glicada fração A1C para níveis abaixo de 6,5%, que acontece de forma espontânea ou após alguma intervenção e que persiste por mais de 3 meses sem uso de medicações hipoglicemiantes.

O conselho Federal de Medicina em 2017, regulamentou a cirurgia metabólica no Brasil, através da resolução n 2.172/2017 indicando esta como opção terapêutica para os pacientes com diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que tenha IMC acima de 30 kg/m², tendo como idade mínima 30 anos e máxima de 70 anos, ter diagnóstico de diabetes definido a menos de 10 anos, e apresentar refratariedade ao tratamento clínico. Nesta resolução fica definida a técnica cirúrgica de escolha é o bypass gástrico em Y-de-Roux.

Algumas evidências sugerem efeitos independentes da perda de peso para melhora da glicemia após a cirurgia bariátrica. As duas principais teorias para explicar este efeito metabólico precoce após a cirurgia, são o “*foregut theory*” e “*hindgut theory*”. A primeira propõe que na cirurgia de bypass, o alimento é desviado do duodeno, levando a diminuição de hormônios anti incretínicos; quanto que a segunda, do intestino distal, sugere que a exposição precoce de alimentos não digeridos no intestino distal induz ao aumento na secreção de incretinas, com aumento do controle glicêmico (SBCBM, 2019).

Em 1930, La barre and Still, reportaram que *in vitro*, eles haviam desenvolvido testes em extratos de duodeno e que haviam obtidos dois componentes interessantes e que apresentavam influência na secreção da insulina e no controle glicêmico. Em 1932, os dois pesquisadores, denominaram as suas descobertas de incretinas (LA BARRE, 1936).

A definição original de incretina, seria o conceito de hormônios produzido pelo intestino, dependente do estímulo de glicose proveniente de alimentos pela via oral e que em circunstância fisiológica estimule a secreção de insulina no pâncreas. Existem diversos

hormônios com este conceito, sendo os dois principais o *GIP* e o *GLP-1*. (CREUTZFELDT, 1979)

Nos anos de 1970, o pesquisador John Brown junto com John Dupré, em Stockholm, isolou em laboratório o *GIP*, como sendo um inibidor de secreção de ácido gástrico. Em estudos subsequentes, eles descobriram que o *GIP* era um potente liberador de insulina durante hiperglicemia, mas sem efeitos na glicemia normal. Por ser um hormônio dependente da glicose, ele foi nomeado polipeptídeo insulínico dependente (GIP: “*Glucosedependet insulintropic polypeptide*”). Estudos posteriores mostraram, que o GIP não conseguia explicar todo o efeito de liberação de insulina após ingestão de glicose por via oral. (BROWN *et al.*, 1970).

Em 1960, Unger, observou que a mucosa intestinal expressava uma reação imunológica parecida com o glucagon, que era diferente do já conhecido peptídeo pancreático, glucagon. Por isso, eles denominaram “glucagon intestinal”. Diversos laboratórios da Europa e da América do Norte, tentaram identificar em seguida a estrutura e a atividade biológica deste peptídeo intestinal na esperança de que ele pudesse ser uma incretina. (UNGER *et al.*, 1961).

Graeme Bell, sequenciou em 1983 os genes de glucagon de mamíferos. Em seguida eles deduziram a estrutura do pro glucagon, a qual revelou de forma inequívoca que o pró-hormônio em questão continha a sequência genética de dois novos peptídeos parecidos com o glucagon, os quais eles denominaram *GLP-1* e *GLP-2* e ambos eram expressos no intestino. (BELL *et al.*, 1983).

2.3 Genética, Polimorfismos e Diabetes Mellitus tipo 2

As mutações e os polimorfismos, são alterações genéticas frequentes que consistem em substituições de bases no DNA, as quais podem ou não alterar o aminoácido expresso pela sequência alterada e conseqüentemente afetando a proteína final. A principal diferença entre ambos é a frequência na população, sendo mutações as variantes que ocorrem em menos de 1% da população e polimorfismos as variantes que ocorrem em mais de 1% da população (AL-KOOFEE & MUBARAK, 2020).

As mudanças de nucleotídeo na sequência do DNA estão associadas a respostas a fármacos, predisposição a doenças e patogênese de malignidades. Essas alterações de bases nitrogenadas incluem substituições, inserções e deleções. Em relação às substituições, um nucleotídeo é substituído (exemplo: timina(T) por qualquer um dos outros três tipos de nucleotídeos (exemplo: adenina(A), citosina(C) e guanina(G)). Essa troca é referida como

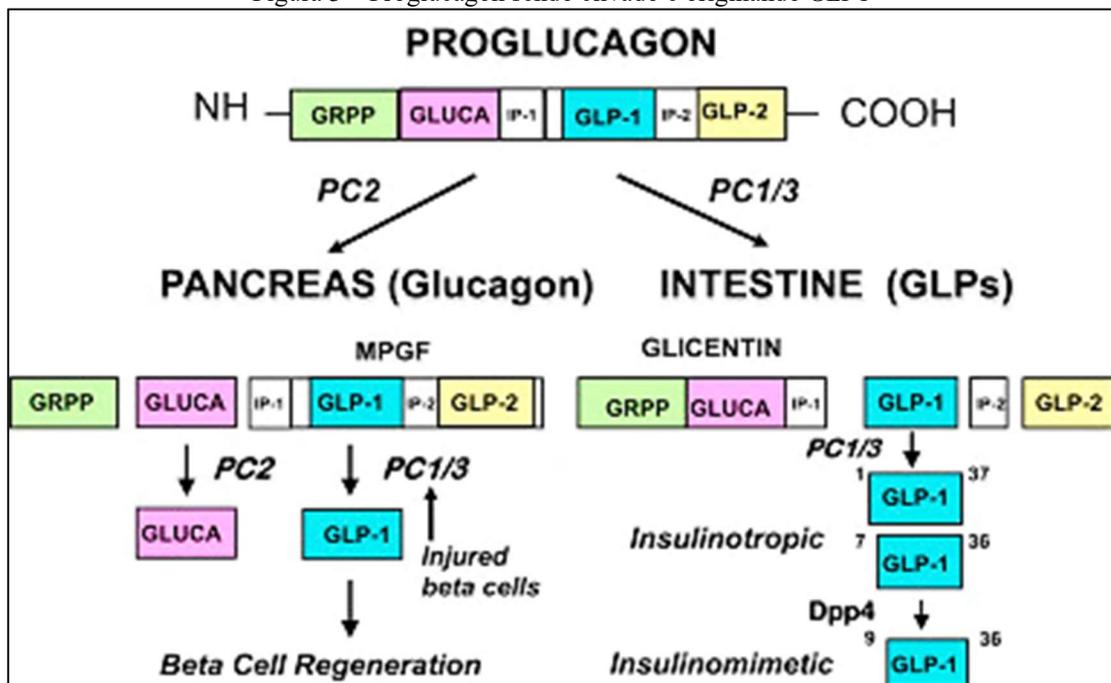
polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs). Os SNPs são marcadores genéticos que podem ser utilizados para a investigação de diferenças entre indivíduos com relação a metabolização de medicamentos e doenças comuns como diabetes e distúrbios metabólicos.

Estudos de associação genômica ampla (“Genome-wide association studies GWAS”), identificaram centenas de variantes genéticas que modificam o risco de Diabetes *Mellitus* tipo 2 e características glicêmicas relacionadas. Assim, os polimorfismos de dois genes foram selecionados para esta pesquisa: Variante do gene do receptor do *glucagon like peptide 1* (*GLPIR*) e a variante do gene *TCF7L2*.

2.3.1 Gene *GLPI*

O gene *GLPI* é codificado pelo mesmo gene do glucagon, o GCG, o qual está localizado no braço longo do cromossomo 2 (2q36). A proteína original é um preprohormônio, o proglucagon, o qual é precursor imediato do GLP-1. Este gene é expresso principalmente no pâncreas, entretanto, possui expressão também em mais 4 órgãos: Intestino delgado, cólon, gordura e pele.

Figura 3 – Proglucagon sendo clivado e originando *GLPI*



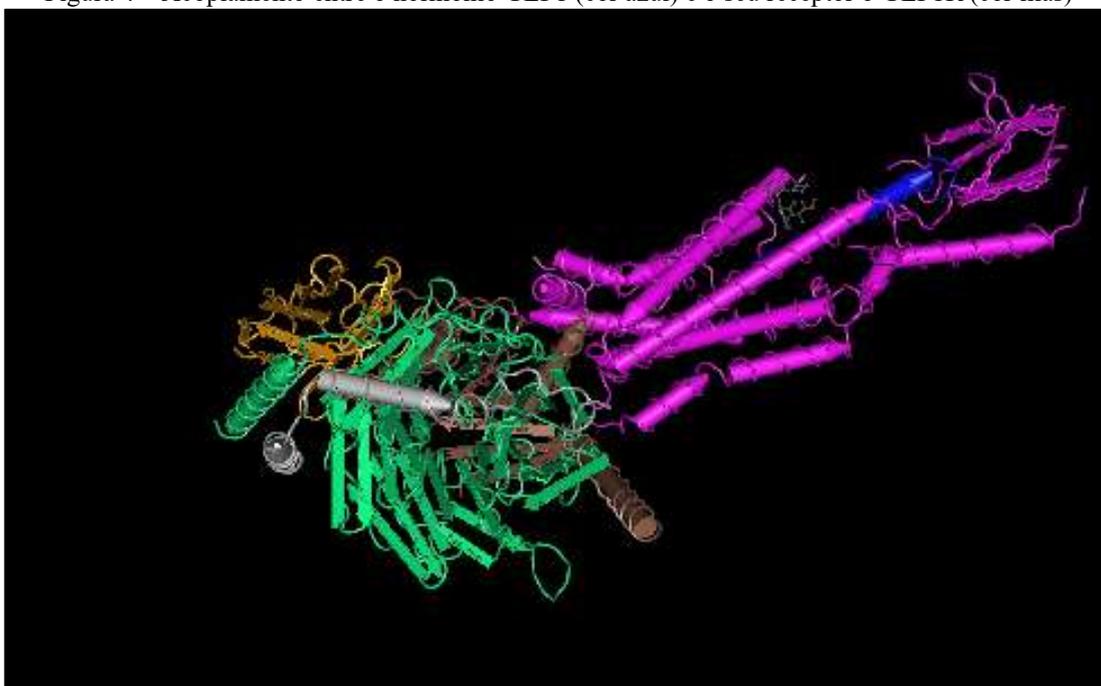
Fonte: Stanojevic *et al.*, 2015.

O *Glucagon-like peptide 1* (*GLPI*) é um hormônio formado por 30 aminoácidos e classificado como uma incretina. É sintetizado a partir de um processo pós-traducional tecido

específico e secretado na corrente sanguínea pelas células neuroendócrinas L, localizadas no intestino delgado principalmente no íleo distal, e por neurônios do núcleo do trato solitário, ambos após o estímulo de glicose. A ingestão de alimentos pela via oral e em seguida a absorção de nutrientes, é o passo inicial e obrigatório para o estímulo desta incretina (DRUCKER, 2016)

Para que o hormônio *GLP1* tenha sua ação, este deve se acoplar ao seu receptor que é o *GLP1R*, uma proteína 7-transmembrana que funciona como um receptor para o hormônio peptídeo 1 semelhante ao glucagon (*GLP1*). Este receptor, que funciona na superfície celular, é internalizado em resposta ao *GLP-1* e desempenha um papel importante na cascata de sinalização que leva à secreção de insulina . (ZHAO *et al.*, 2021)

Figura 4 – Acoplamento entre o hormônio *GLP1* (cor azul) e o seu receptor o *GLP1R* (cor lilás)



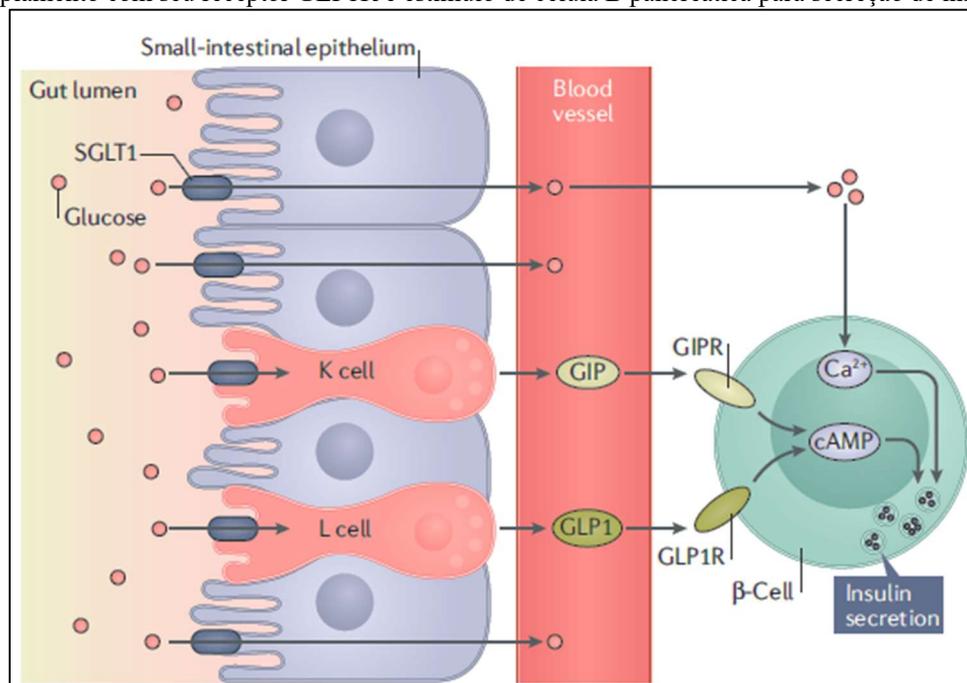
Fonte: NCBI, 2020.

2.3.2 Gene *GLP1R*

O gene *GLP1R*, está localizado no braço curto do cromossomo 6 (6p21.2) e expressa essa proteína em 20 órgãos, sendo os 3 principais: coração, cérebro e pâncreas.

A ativação do receptor pelo *GLP-1* estimula as vias da adenil ciclase, que estimulam as células beta pancreáticas através da via da incretina, tendo o *GLP1R* papel central para a ação da incretina e para a secreção da insulina (CAMPBELL, 2021).

Figura 5 – Efeito incretínico: Células L intestinais liberando GLP1 em resposta ao estímulo de glicose, com acoplamento com seu receptor GLP1R e estímulo de célula B pancreática para secreção de insulina



Fonte: Fiona M. Gribble; Institute of Metabolic Science, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK, 2019

Como o receptor de *GLP-1* é central para a ação da incretina e para a secreção de insulina, a variação genética no *GLP1R* poderia explicar parcialmente as diferenças interindividuais na resposta glicêmica.

Algumas pesquisas levantam a possibilidade de que o polimorfismo de *GLP1R*, seria capaz de influenciar a remissão do diabetes tipo 2 após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de by pass. Estudos *in vitro*, mostram que na presença do polimorfismo do receptor do gene *GLP1* (*GLP1R*), ocorre uma disfunção e apoptose, gerando uma perda de secreção de insulina pelas células β -pancreáticas. A pesquisa de WEIZHENG *et al.*, 2020, levantou 10,063 polimorfismos de *GLP1R*, sendo ao final selecionado 7 SNPs com potencial de influenciar negativamente a ação deste peptídeo.

Levando em consideração a frequência encontrada nos bancos de dados genéticos global e tendo como enfoque a América Latina, foram selecionados dois polimorfismos de *GLP1R*, que possivelmente teriam influência na remissão do DM2 após o bypass gástrico em Y-de-Roux. São estes: rs6923761 e rs10305420.

2.3.1 GENE *TCF7L2*

O gene fator de transcrição 7 semelhantes ao 2 (*TCF7L2*), está localizado no braço longo do cromossomo 10 (10q25.2) contém 18 exons e um padrão de “splicing” complexo em cada tecido humano. Este gene está relacionado a via de sinalização *WNT*, a qual é constituída por proteínas de integração e ligação dos processos de diferenciação e multiplicação celular (XI CHEN *et al.*, 2018)

TCF7L2 Constitui o principal marcador genético associado a diabetes mellitus tipo 2. exerce uma de suas ações fisiológicas no pâncreas onde pode influenciar as funções de células beta e a regulação da transcrição do gene proglucagon, desta forma, auxiliando a produção de *GLP-1* nas células neuroendócrinas do intestino delgado. O polimorfismo deste gene consequentemente prejudica a secreção da insulina durante o desenvolvimento embrionário e/ou na regulação da expressão gênica na idade adulta (DEL BOSQUE-PLATA L *et al.*, 2021).

Cinco polimorfismos de *TCF7L2* foram relacionados com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, sendo que o rs7903146, apresenta uma forte evidência científica e por isso foi a variante escolhida para esta pesquisa (SAGAWAH PHU *et al.*, 2021).

Este polimorfismo apresenta uma prevalência do alelo alternativo T global no banco de dados genéticos ALFA de 28% e na América Latina de 34% (NCBI, 2022).

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo

Observacional, transversal, retrospectivo e analítico.

No estudo observacional, o investigador atua meramente como espectador de fenômenos ou fatos, sem, no entanto, realizar qualquer intervenção que possa interferir no curso natural e/ou no desfecho deles, embora possa, neste meio tempo, realizar medições, análises e outros procedimentos para coleta de dados. As pesquisas observacionais podem ser conduzidas sob a forma de quatro tipos de estudo, conforme o delineamento. São eles: série de casos, estudo de corte transversal, estudo de corte e estudo caso-controle (FONTELLES, 2009).

3.2 Locus do estudo

Hospital Jean Bitar (centro de referência em cirurgia bariátrica, realizando 600 cirurgias por ano, tendo como técnica padrão o bypass gástrico).

Hospital Mater Dei Porto Dias.

3.3 Amostras

70 pacientes diabéticos submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, caracterizando amostra de conveniência.

3.3.1 Critérios de inclusão

Pacientes diabéticos tipo 2, acima de 18 anos de ambos os sexos que tenham sido submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux nos hospitais referenciados no período de 2013 a 2023.

3.3.2 Critérios de exclusão

Pacientes que não tenham capacidade cognitiva de entender os procedimentos ou aqueles que não queiram participar da pesquisa ou não assinem o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 Coletas de dados

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética e pesquisa sob o número 6.158.558 e inicialmente foram levantados os prontuários médicos e registros do Hospital Jean Bitar e Hospital Mater Dei Porto Dias de pacientes diabéticos submetidos a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico em y-de-Roux para seleção dos participantes que atendam os critérios de inclusão do estudo. Foi realizado contato telefônico com estes pacientes e confirmados os dados. Os pacientes que obedeciam a todos os critérios, foram convidados a ir até o hospital para participar da pesquisa.

Após aferição de peso e altura e o preenchimento da ficha de avaliação, os pacientes realizaram a assinatura do termo de consentimento e foram encaminhados ao laboratório para coleta sanguínea.

Para unificação de resultados laboratoriais, as amostras sanguíneas dos participantes das duas instituições selecionadas foram coletadas no mesmo local: Laboratório Paulo Azevedo do hospital Porto Dias.

Foram coletadas duas amostras sanguíneas: uma para análise de exame laboratorial e outra com 5 ml em tubo de EDTA para análise genética. Esta última posteriormente foi transportada até o Hospital Barros Barreto, para o setor da UNACOM, centro de Genética onde foram acondicionadas em freezer apropriado a uma temperatura de -20 graus Celsius.

Posteriormente foi extraído o DNA constitutivo por meio de técnica padrão usando de fenol-clorofórmio. O DNA foi quantificado por análise de absorbância a 260 nm, com avaliação secundária a 230 nm e 280 nm para análise de pureza. Posteriormente foi diluído para concentração de 20 ng/uL. O material extraído foi submetido a análise de polimorfismos por meio de ensaio do tipo Taqman (hidrólise de sondas) com marcação de sondas centradas em discriminação alélica, usando TaqPath ProAmp Master Mix (Thermo). As termociclagens e leitura foram realizadas no equipamento Eco Real time da Illumina.

3.5 Extração de materiais genéticos

O primeiro procedimento empregado nas amostras foi a extração de DNA pelo Kit ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System – reagente conveniente usado para o isolamento de DNA genômico de sangue, cauda de rato, tecido animal e swab bucal –, aplicando o protocolo estabelecido no manual do fabricante.

3.6 Integridade das amostras

A expressão gênica pode ser alterada por múltiplos fatores, entre eles, a própria qualidade do material genético obtido por extração, em vista disso, a integridade da amostra usada deve ser uma prioridade. Dessa maneira, antes do início da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, as amostras extraídas do material de cada paciente foram aplicadas em gel de agarose a uma concentração de 1%, diluído em tampão TEB 1x e misturado com intercalante de SYBR® Safe (Thermo Fisher Inc.), nas seguintes condições de corrida, 100V e 100mA por um tempo de 60 min. Após a corrida, o gel foi colocado em transiluminador Safe Imager 2.0 Blue Light Transiluminator (Invitrogen, EUA), para visualização das bandas do DNA.

3.7 Quantificação dos materiais genéticos extraídos

Após a extração e observação da integridade das amostras, foi realizada a quantificação de DNA, o qual é essencial para verificar se há uma concentração (20 ng/uL) e pureza adequada do material a ser usado nas análises do projeto. Essa quantificação foi realizada utilizando a metodologia de espectrofotometria no equipamento NanoDrop™1000 Spectrophotometer V3.8, que é capaz de determinar também a pureza do DNA extraído, por meio de protocolo padrão instituído para esse tipo de amostra e procedimento.

3.8 PCR quantitativo em tempo real

A genotipagem foi realizada usando o TaqMan® SNP Genotyping Assay da marca Thermo Fisher Scientific Inc. para rs6923761 e rs10305420 do gene *GLPIR*, rs7903146 do gene *TCF7L2*, utilizando o sistema TaqMan® Genotyping Master Mix, também da marca Thermo Fisher Scientific Inc. Todas as reações de PCR foram feitas no equipamento o ABI 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific Inc., USA).

3.9 Análise estatística

Os dados clínicos e os resultados dos testes foram tabelados no programa Excel (Microsoft, Redmond, Washington, EUA) para posterior análise. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando recursos dos programas IBM SPSS Statistics 29.0 (IBM Corp., 2022) - para os cálculos de Exato de Fisher e Qui-quadrado- e BIOESTAT 5.3 (AYRES *et al.*, 2009) - para os cálculos de Odds Hatio- com valor de $p \leq 0,05$ em todos os testes. Os testes de Exato de Fisher e Qui-quadrado foram utilizados para verificar a correlação da presença das variantes, tanto isoladas quanto associadas entre si, com o risco/fator protetivo de ocorrência de PAA, enquanto o teste de Odds Hatio foi utilizado para verificar o respectivo valor (Odds Hatio) das variantes e variantes associadas com resultado significativo.

3.10 Questões éticas e legais

A presente pesquisa se atenta às resoluções 196/96, 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde que orienta sobre aspectos éticos e preservação da dignidade humana, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, que devem ser inseparáveis da pesquisa científica. Portanto os participantes do estudo receberam as informações sobre toda a natureza deste trabalho, e seus potenciais riscos e benefícios para o âmbito acadêmico. O procedimento só foi realizado após leitura e assinatura do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por parte dos participantes.

3.11 Riscos e benefícios

3.11.1 Riscos

Os riscos da pesquisa estão relacionados à possibilidade de ocorrência de dor e hematoma por ocasião da punção venosa sanguínea e a quebra de anonimato, entretanto foi garantida pelo pesquisador a confidencialidade e anonimato da identidade das pessoas presentes na pesquisa. Os dados adquiridos foram usados exclusivamente para fins acadêmicos.

3.11.2 Benefícios

Contribuição para elucidação das variantes genéticas que podem influenciar na remissão de diabetes tipo 2 após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass em Y-de-Roux.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A população participante do estudo foi de 70 pacientes com diagnóstico de DMT2 e que foram submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux seguindo os critérios de inclusão propostos.

Desta amostra, 75% eram mulheres, com uma média de 48,2 anos de idade. Já os homens corresponderam a 25%, com 45,2 anos de média de idade. A perda ponderal média dos participantes foi de 42,9 quilos, em um período de 3,8 anos após a realização de cirurgia.

Os pacientes apresentavam diagnóstico de DMT2 que variava entre 1 e 35 anos de patologia, média 6,4 anos, e apenas 15% dos pacientes faziam uso de insulina.

Tabela 1 – Sexo, idade, peso proporcional perdido após a cirurgia bariátrica

Iniciais	Sexo (0F,1M)	Idade	Age_50	Ano cirurgia	Peso antes	Peso perdido	Peso atual	Perda proporcional	Loss per year	IMC
pac1	0	36	0	2015	120	62	80	0,517	6,46%	31,6
pac2	0	57	1	2018	115	46	69	0,400	8,00%	28,4
pac3	0	59	1	2021	105	34	75	0,324	16,19%	28,2
pac4	1	48	0	2020	142	63	90	0,444	14,79%	29,4
pac5	0	35	0	2022	114	57	57	0,500	50,00%	22,8
pac6	0	25	0	2018	120	65	80	0,542	10,83%	31,2
pac7	0	41	0	2021	120	60	60	0,500	25,00%	24,3
pac8	0	48	0	2019	120	53	67	0,442	11,04%	29,4
pac9	1	63	1	2015	156	61	95	0,391	4,89%	31
pac10	1	41	0	2014	98	33	65	0,337	3,74%	23,9
pac11	0	57	1	2021	100	40	61	0,400	20,00%	23,8
pac12	0	63	1	2022	93	25	66	0,269	26,88%	29,3
pac13	1	44	0	2021	105	26	79	0,248	12,38%	27,7
pac14	1	47	0	2017	114	86	94	0,754	12,57%	28,4
pac15	1	50	1	2020	128	33	102	0,258	8,59%	31,5
pac16	1	57	1	2020	135	80	70	0,593	19,75%	24,8
pac17	0	45	0	2018	110	43	67	0,391	7,82%	25,2
pac18	0	58	1	2018	135	65	60	0,481	9,63%	25
pac19	0	45	0	2013	121	63	80	0,521	5,21%	27,7
pac20	1	48	0	2018	98	30	87	0,306	6,12%	32
pac21	1	41	0	2022	128	41	90	0,320	32,03%	28,4
pac22	0	55	1	2018	92	20	75	0,217	4,35%	27,5
pac23	0	47	0	2021	97	30	65	0,309	15,46%	26
pac24	1	43	0	2020	121	37	86	0,306	10,19%	28,1
pac25	0	37	0	2023	92	28	64	0,304	30,43%	25,3
pac26	1	40	0	2021	196	84	124	0,429	21,43%	35,5
pac27	1	38	0	2019	110	45	69	0,409	10,23%	26,3
pac28	0	56	1	2022	85	32	53	0,376	37,65%	19,7
pac29	0	43	0	2019	110	30	80	0,273	6,82%	32,5

Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

Neste estudo foi identificado que em até 2 anos de bypass, os pacientes apresentaram uma remissão do diabetes tipo 2 em 90,4% dos casos, sendo parcial em 23,8% dos casos e remissão total em 66,6% dos casos. Nos pacientes que foram operados há mais de 2 anos encontramos uma remissão de diabetes tipo 2 em 82% dos casos, sendo uma remissão parcial de 32% e total de 50%.

Estes resultados corroboram com os achados publicados no *New England Journal*, por The Adams *et al.* *N Engl J Med.* 2017, que demonstraram uma remissão do diabetes mellitus tipo 2, após 2 anos de cirurgia, de 75% dos pacientes após o bypass gástrico em Y-de-Roux.

Lene R. Madsen *et al.*, 2019, realizou uma pesquisa na Dinamarca com 1.111 participantes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2 e que foram submetidos a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux entre os anos de 2006 e 2015, constatando uma remissão de DM2 em 74% dos pacientes.

Em relação aos genes e às variantes genéticas, foram realizados cruzamentos dos dados clínicos e bioquímicos com as variantes rs6923761 e rs10305420 do gene *GLPIR* e rs7903146 do gene *TCF7L2*.

Vale ressaltar que nesta população estudada, as frequências alélicas desta pesquisa, se apresentavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Todos os dados foram convertidos para códigos numéricos e se deu início às análises estatísticas no programa SPSS. Inicialmente foi realizada a sumarização do intervalo de confiança da estimativa com os resultados encontrados.

Após a sumarização, as variantes de cada gene foram testadas para verificar a existência de associação entre suas respectivas presenças e a influência nos níveis séricos da hemoglobina glicada fração A1C após a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux. Na conversão numérica, os genótipos se tornaram: homozigoto referência = 0, heterozigoto = 1 e homozigoto alternativo = 2.

Tabela 2 – hemoglobina glicada, peptídeo C, conversão numérica de genótipos: homozigoto selvagem = 0, heterozigoto = 1 e homozigoto alternativo = 2.

Iniciais	HBA1C	PepC	rs6923761	rs6923761 ref	rs6923761 alt	rs10305420	rs10305420 ref	rs10305420 alt	rs7903146	rs7903146 ref
pac1	6,3	1,69	0	1	0	0	1	0	0	1
pac2	5,6	0,88	0	1	0	1	1	0	0	1
pac3	6,2	2,54	0	1	0	0	1	0	0	1
pac4	5,6	2,71	0	1	0	0	1	0	1	1
pac5	5,1	0,81	0	1	0	1	1	1	0	1
pac6	5,3	2,91	0	1	0	0	1	0	0	1

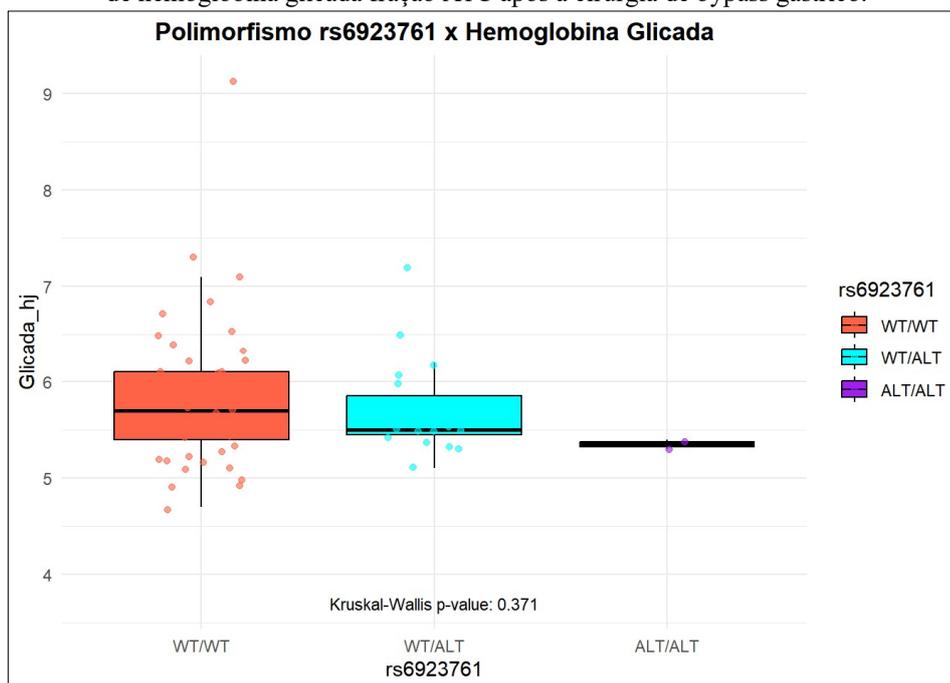
pac7	5,7	3,19	0	1	0	2	0	1	0	1
pac8	6,5	1,29	0	1	0	0	1	0	2	0
pac9	5,4	2,12	1	1	1	2	0	1	0	1
pac10	5,3	2,56	2	0	1	0	1	0	1	1
pac11	5,5	1,48	1	1	1	1	1	1	1	1
pac12	5,5	5,56	1	1	1	1	1	1	0	1
pac13	6,7	2,08	0	1	0	0	1	0	1	1
pac14	7,2	2,77	1	1	1	1	1	1	1	1
pac15	5,6	3,48	1	1	1	2	0	1	0	1
pac16	5,8	1,68	0	1	0	0	1	0	0	1
pac17	5,5	1,46	0	1	0	1	1	1	1	1
pac18	5,3	2,77	0	1	0	2	0	1	1	1
pac19	6	1,8	0	1	0	1	1	1	0	1
pac20	5,7	4,5	1	1	1	1	1	1	1	1
pac21	5,5	1,97	0	1	0	0	1	0	0	1
pac22	6	4	0	1	0	0	1	0	0	1
pac23	5,5	1,3	1	1	1	0	1	0	1	1
pac24	6,2	1,59	1	1	1	0	1	0	0	1
pac25	5,4	1,15	0	1	0	0	1	0	1	1
pac26	5,7	3,37	0	1	0	1	1	1	0	1
pac27	4,9	1,68	0	1	0	0	1	0	0	1
pac28	4,9	1,74	0	1	0	0	1	0	1	1
pac29	6,4	4,33	0	1	0	1	1	1	1	1

Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

O primeiro polimorfismo testado foi o rs6923761 do gene *GLP1R*, localizada no cromossomo 6, que tem como característica a troca de G por A (G>A), e possuindo uma frequência alfa de 30%. Esta variante genética apresentou como características dos seus genótipos 70% homocigoto selvagem (GG), 26% heterocigoto (GA) e 4% homocigoto alternativo (AA).

Foi realizado cruzamento estatístico utilizando o teste ANOVA e após a análise, chegou-se à conclusão de que esta variação genética não alterava os níveis de hemoglobina glicada fração A1C, e por isso não exercia influência sobre a remissão do diabetes tipo 2 após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux $p=0,37$.

Figura 6 – Teste ANOVA, cruzamento entre os genótipos das variantes rs6923761 do gene *GLP1R* e a remissão de hemoglobina glicada fração A1C após a cirurgia de bypass gástrico.



Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

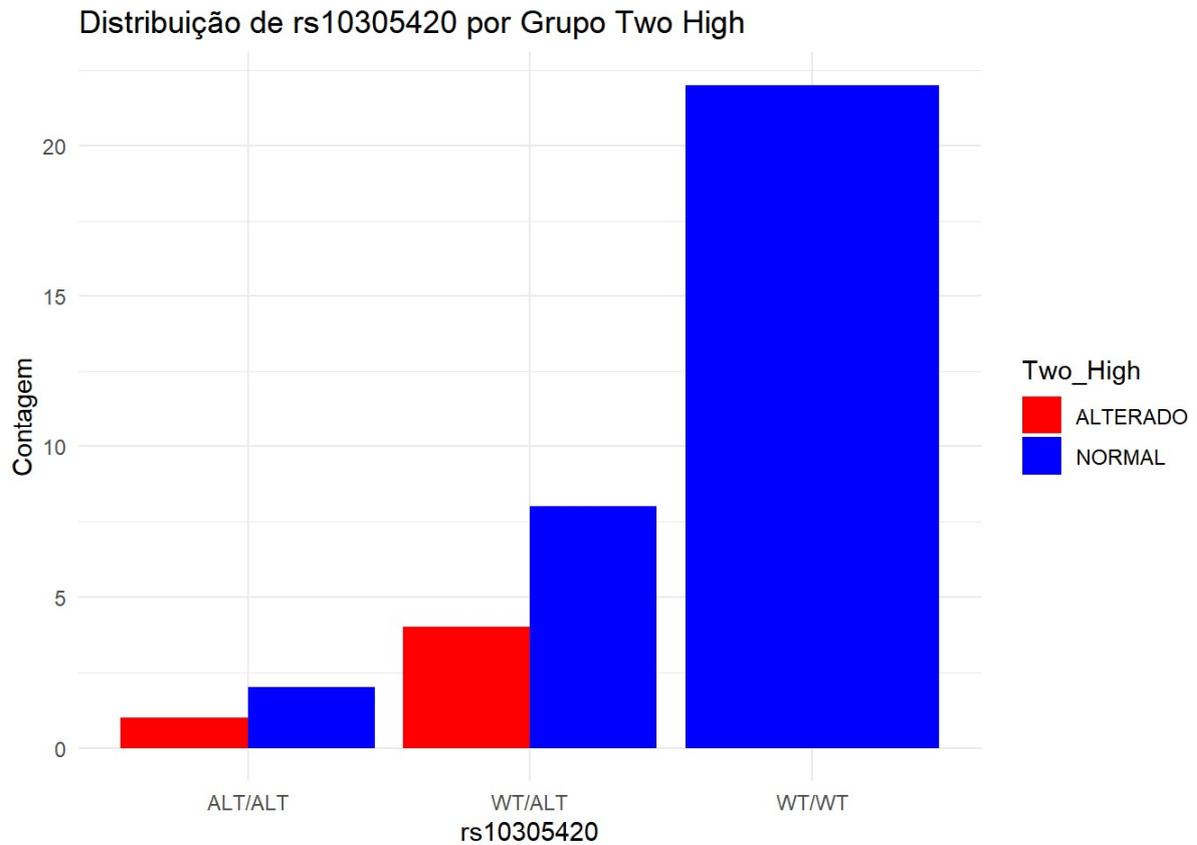
O segundo SNPs selecionado na variante do gene *GLP1R*, foi o rs10305420. Em relação aos genótipos, este apresentou 50% de homocigoto selvagem (CC), 35% de heterocigoto (CT) e 15% de homocigoto alternativo (TT). Este polimorfismo tem como característica a troca de C por T (C>T) e possui uma frequência alélica no banco de dados genômicos ALFA de 33%.

Durante a pesquisa já havíamos observado desde o início da análise dos resultados que um determinado grupo de pacientes, apresentava no pós-operatório da cirurgia, uma hemoglobina glicada fração A1C elevada, mesmo na presença de um peptídeo C também elevado. Este grupo de pacientes foi denominado “*two high*”, o qual apresentava peptídeo C igual ou acima de 3 e HbA1C igual ou acima de 5,7.

Em seguida foi realizado o cruzamento genético, para a variante rs10305420 do gene *GLP1R*, para identificar a influência deste genótipo no grupo “*two high*”.

No grupo que apresentava o alelo alternativo T ao compararmos as frequências genóticas de heterocigotos e homocigotos com este alelo versus homocigoto selvagem, evidenciamos que, por meio de teste exato de *Fisher*, existe diferença da frequência destes genótipos e as condições clínicas investigadas, onde a presença do alelo alternativo está relacionada preferencialmente a condição “*two high*”, em idade inferior a 50 anos, sendo $p=0,009$.

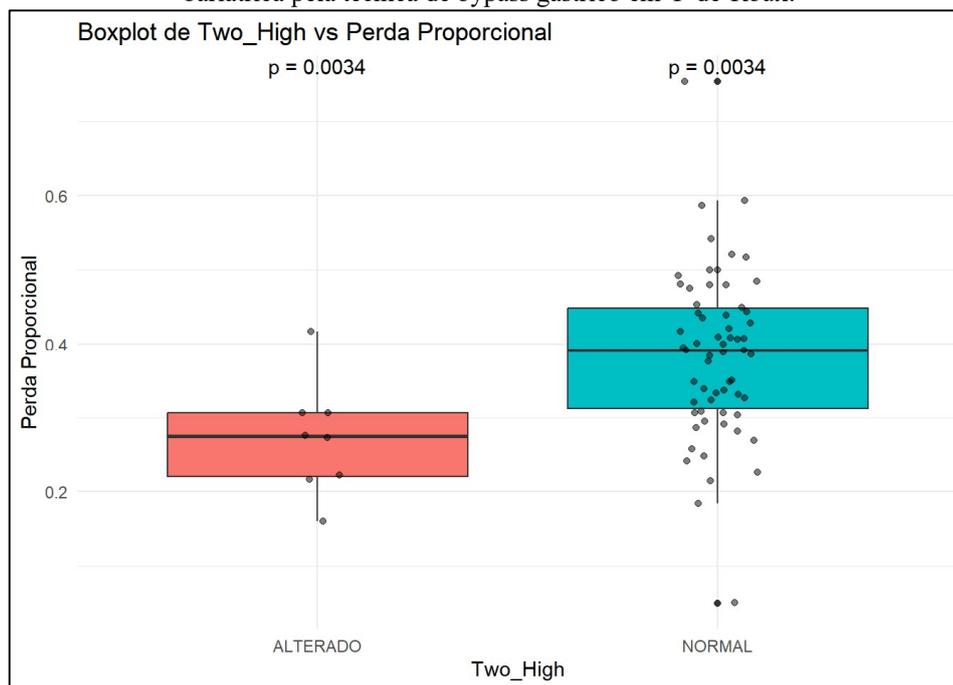
Figura 7 – Gráfico: Teste exato de Fisher, cruzamento do grupo “two high” com o rs10305420 gene GLP1R, em pacientes abaixo de 50 anos.



Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

Foi observado que este grupo “two high” apresentava algumas alterações importantes no pós-operatório, tais como aumento de triglicérides e aumento do índice de massa corporal. E ainda, de modo mais relevante, também se pode observar que este grupo apresentava uma perda proporcional menor de peso ao longo dos anos após a cirurgia de *bypass* gástrico, sendo encontrado um resultado significativo por teste t de *Student*, com p-valor =0,0034.

Figura 8 – Teste t de Student, cruzamento do grupo “two high” com a perda proporcional de peso após a cirurgia bariátrica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux.



Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

Ficou demonstrado que os pacientes que faziam parte do grupo “two high” perderam em média 27% do peso proporcional total e quanto os que não faziam parte deste grupo perderam 39% do peso proporcional após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux. Esta constatação pode ser uma das justificativas para que neste grupo mesmo apresentando um peptídeo C acima de 3, não tenha ocorrido uma remissão eficaz da hemoglobina glicada fração A1C.

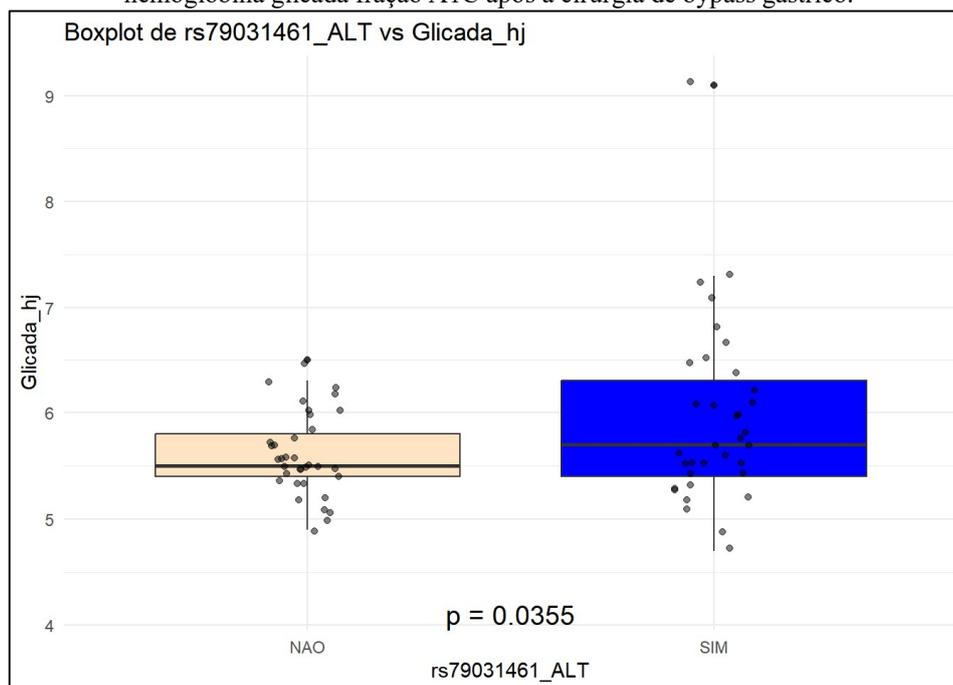
Este resultado corrobora com uma pesquisa já publicada em 2015 por Mojca *et al*, no “European Journal of Clinical Pharmacology”, onde foi demonstrado de forma estatisticamente significativa ($p=0,025$) que na presença do alelo T da variante polimórfica rs10305420 do gene *GLPIR*, pacientes quando tratados com análogos de *GLPI* para emagrecimento apresentam baixa resposta ao tratamento, tendo uma perda de peso menor que os demais participantes do estudo, que apresentam o genótipo homocigoto selvagem (CC).

O terceiro e último polimorfismo testado, foi a variante rs7903146 do gene *TCF7L2*, localizado no cromossomo 10, que tem como característica a troca de C por T (C>T) e possuindo uma frequência alélica no banco de dados genômicos ALFA de 28%. Em relação aos genótipos, este apresentou 49% de homocigoto selvagem (CC), 47% de heterocigoto (CT) e 4% de homocigoto mutante (TT).

Foi realizado o teste t de *Student*, através do cruzamento da hemoglobina glicada fração A1C com a variante do gene *TCF7L2*, chegando-se à conclusão de que a presença do alelo T

alternativo do rs7903146 exerceu influência na hemoglobina glicada fração A1C de modo a elevá-la prejudicando a remissão do DM2 após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de *bypass* gástrico em Y-de-Roux, onde a maior alteração ocorreu no genótipo homozigoto alternativo TT, com um p-valor de 0,036.

Figura 7 – Teste t de Student, cruzamento entre a variante rs7903146 do gene TCF7L2 e a remissão de hemoglobina glicada fração A1C após a cirurgia de *bypass* gástrico.



Fonte: Acervo da pesquisa, 2024.

Uma publicação de Ferreira *et al.* 2019, após extração de DNA e cruzamentos genéticos, constatou que o polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2 na presença do alelo T quando comparado com a sua ausência, estava associado ao aumento do risco do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes jovens ($p=0,047$).

Um estudo realizado em Bangladesh por Asma Salauddin, *et al.* 2022, demonstrou também que o polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2, está associado a um aumento do risco de desenvolver DM2 $p=0,005$.

As pesquisas sobre o tema diabetes Mellitus tipo 2 e cirurgia bariátrica, ao longo dos anos sempre tiveram como enfoque o entendimento sobre os fatores que poderiam levar determinados pacientes a apresentarem respostas diferentes à mesma cirurgia. Alguns critérios de remissão do DM2 após a cirurgia de *bypass* já são estabelecidos por diretrizes, tais como, idade, grau de IMC, níveis séricos de peptídeo C, tempo de diagnóstico da patologia, e uso ou não de insulina prévia à cirurgia.

Este estudo visou elucidar à luz da ciência de que forma a genética pode influenciar na remissão do diabetes tipo 2, após a cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux.

6. CONCLUSÃO

Este estudo concluiu que a variante rs10305420 do gene *GLPIR* na presença do alelo T, em pacientes abaixo de 50 anos, exerce influência sobre o pós-operatório da cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, aumentando os níveis séricos de hbA1C, mesmo na presença de peptídeo C elevado. Também se pode observar que este grupo de pacientes apresentava uma perda proporcional menor de peso ao longo dos anos após a cirurgia de *bypass* gástrico, desta forma, diminuindo a efetividade da remissão do diabetes mellitus tipo 2 e impactando na eficácia da perda de peso, nos pacientes que realizaram este procedimento cirúrgico.

Esta pesquisa também demonstrou após o cruzamento de dados bioquímicos e genéticos, que a variante polimórfica rs7903146 do gene *TCF7L2* na presença do alelo T apresenta influência sobre o resultado da cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, elevando a hemoglobina glicada fração A1C no pós-operatório e diminuindo a remissão do diabetes tipo 2, em pacientes submetidos a este procedimento cirúrgico.

Diante destes achados, o presente estudo elenca os polimorfismos rs7903146 do gene *TCF7L2* na presença do alelo T e o rs10305420 do gene *GLPIR* na presença do alelo T como preditores da eficácia da cirurgia bariátrica e metabólica pela técnica de bypass gástrico em Y-de-Roux, para o controle do diabetes mellitus tipo 2 e para perda proporcional de peso ao longo dos anos.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, T. D.; DAVIDSON, L. E.; LITWIN, S. E.; *et al.* Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass. **N Engl J Med.** 2020, v. 383, p.1791-1802.
- AL-KOOFEE, D. A. F.; MUBARAK S. M. H. **Genetic Polymorphisms** [Internet]. The Recent Topics in Genetic Polymorphisms. IntechOpen; 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.88063>>.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 4. Lifestyle management. **Diabetes Care.** 2017, 40 (Suppl 1), p. 33-43.
- ANANDHAKRISHNAN, A.; KORBONITS, M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. **World J Diabetes.** 2016; v.7, n. 20, p. 572-598.
- ARROYO, K; KINI, S.U; HARVEY, J. E.; HERRON, D. M. **Surgical therapy for diabetesity.** Mt Sinai J Med, 2010 Sep-Oct; n. 77(5), p. 418-30. doi: 10.1002/msj.20209. Review.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA - ABESO. **Diretrizes brasileiras de obesidade.** 4. ed. São Paulo: 2016.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA – ABESO (Brasil). **Mapa da Obesidade.** 2020. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade>. Acesso em: 31 jan. 2022.
- BALAKUMAR, P.; MAUNG-U, K.; JAGADEESH, G.; PHARMACOLOGIST, S. E. **Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus.** Pharmacol. Res., 2016, doi: 10.1016/j.phrs.2016.09.040.
- BASILE, K. J.; GUY, V. C.; SCHWARTZ, S.; *et al.* **Overlap of genetic susceptibility to type 1 diabetes, type 2 diabetes, and latent autoimmune diabetes in adults.** Curr Diab Rep 2014; 14(11), p.1-7.
- BELFIORE *et al.* **Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View,** [S.L.:S. N.] 2017.
- BELL, G. I.; SANTERRE, R.F.; MULLENBACH, G.T. **Hamster proglucagon contains the sequence of glucagon and two related peptides.** Nature. 1983, n. 302, p.716–8. doi: 10.1038/302716a0.
- BLANDINO-ROSANO, M.; BARBARESSO, R.; JIMENEZ-PALOMARES, M.; *et al.* Loss of mTORC1 signalling impairs beta-cell homeostasis and insulin processing. **Nat Commun.** 2017, n. 8, p.16014.
- BRASIL. Saúde e Vigilância Sanitária. **O impacto da obesidade.** Ministério da Saúde, 2022.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Alimentação saudável para a pessoa idosa: um manual para profissionais de saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

BRASIL. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica obesidade**. Brasília – DF, 2014.

BROWN, J. C.; MUTT, V.; PEDERSON, R. A. **Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity**. *J Physiol.*, 1970, n. 209, p. 57–64. doi: 10.1113/jphysiol. 1970.sp009155.

BUCHWALD, H.; VARCO, R; L. **Metabolic Surgery**. New York, Grune & Stratton, 1978.

CAMPBELL, J. E. Targeting the GIPR for obesity: To agonize or antagonize? **Mech Mol Metab.** 2021; 46:101139. doi:10.1016/j.molmet.2020.101139.

CELIK, A.; ASCI, M.; CELIK, B. O.; UGALE, S. **The impact of laparoscopic diverted sleeve gastrectomy with ileal transposition (DSIT) on short term diabetic medication costs**. Springerplus, 2015 Aug, v. 14; n. 4, 417 p. doi: 10.1186/s40064-015-1216-z. eCollection 2015.

CHEN, X.; AYALA, I.; SHANNON, C.; FOURCAUDOT, M.; *et al.* The Diabetes Gene and Wnt Pathway Effector TCF7L2 Regulates Adipocyte Development and Function. **Diabetes.** 2018, v.67, p. 554–568. doi:10.2337/db17-0318.

COURCOULAS, A. P.; PATTI, M. E.; HU, B.; ARTERBURN, D. E.; *et al.* Long-Term Outcomes of Medical Management vs Bariatric Surgery in Type 2 Diabetes. **JAMA.** 2024 Feb 27, v. 331, n.8, p. 654–664. doi:10.1001/jama.2024.0318. PMID: PMC10900968.

CREUTZFELDT, W. **The incretin concept today**. *Diabetologia.* 1979, n. 16, p.75–85.

DEL BOSQUE-PLATA, L.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, E.; ESPINOZA-CAMACHO, M. A.; GRAGNOLI, C. The role of TCF7L2 in type 2 diabetes. **Diabetes.** 2021; 70:1220e1228. doi:10.2337/db20-0573.

DRUCKER, D. J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. **Cell Metab.** 2016;24(1):15–30. doi:10.1016/j.cmet.2016, n.6, 9p.

EKURE I. A. **Genetic epistemology: An examination**. *J. Intergative Humanism.* 2015.

EZCURRA, M.; REIMANN, F. GRIBBLE, FM.; EMERY, E. **Molecular mechanisms of incretin hormone secretion**. *Curr Opin Pharmacol.* 2013, v. 13, n. 6, p.922-927.

FERREIRA, M. C. **Análise da resposta hormonal pancreática antes e após tratamento com GLP-1 mimético em indivíduos com diabetes tipo 2 portadores da variante rs7903146 do gene TCF7L2**. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2013.

FERREIRA, M. C.; SILVA, M. E. R.; FUKUI, R. T.; ARRUDA-MARQUES, M. C.; AZHAR, S.; SANTOS, R. F. Effect of TCF7L2 polymorphism on pancreatic hormones after

exenatide in type 2 diabetes. **Diabetol Metab Syndr.** 2019, v.11, p.10. doi:10.1186/s13098-019-0401-6.

FIELD, A. E.; COAKLEY, E. H.; MUST, A.; SPADANO, J. L.; LAIRD, N.; DIETZ, W. H.; RIMM, E.; COLDITZ, G. A. **Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period.** *Arch. Intern. Med.* 2001, n. 161, p. 1581–1586.

FLIER, J. S. **Insulin:** A pacesetter for the shape of modern biomedical science and the Nobel Prize, 2021.

FURTADO, M. *et al.* **Diabetes Melitus Tipo 2, Obesidade e a Cirurgia Bariátrica.** *International Journal of Nutrology*, [s.l.], v. 11, n. 1, 296 p., set. 2018. Disponível em: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1674593>. Acesso em: 01 fev. 2023.

GBD - Risk Factor Collaborators. Global Burden of 87. **Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990–2019:** a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *Lancet.* 2020; n. 396, p.1223–1249.

GBD 2013. Risk Factors Collaborators, Forouzanfar, M. H.; Alexander, L.; Anderson, H. R.; Bachman, V. F; Biryukov, S. **Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013:** a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(10010):2287–323. [PubMed: 26364544].

GOYAL, R.; SINGHAL, M.; JIALAL, I. Type 2 Diabetes. In: StatPearls. StatPearls Publishing: **Treasure Island**, FL, USA; 2024.

HENRIKSON, V. **Can small bowel resection be defended as therapy for obesity?** *Obes Surg* 1994, n. 4, n.1, 54 p.

IACOBELLIS, G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. **Nat Rev Cardiol.** 2022, n. 19, p. 593–606. doi:10.1038/s41569-022-00679-9.

IKRAMUDDIN, S.; BILLINGTON, C. J.; LEE, W. J. **Roux-en-Y gastric bypass for diabetes** (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* v. 3, n. 6, p. 413–422, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF. **Atlas. 8.** ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.

JENSTERLE, M.; PIRŠ, B.; GORIČAR, K; DOLŽAN, V.; JANEŽ, A. **Eur J Clin Pharmacol** 2015 Received: 11 March 2015 /Accepted: 12 May 2015. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

KASHYAP, S. R; BHATT, D. L; WOLSKI, K. **Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes:** analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment. *Diabetes Care* 2013; n. 36, 2175–82.

KOLIAKI, C.; LIATIS, S.; LE ROUX, C.W.; KOKKINOS, A. **The role of bariatric surgery to treat diabetes:** Current challenges and perspectives. *BMC Endocr Disord.* 2017, p.17-50.

KOPPEN, A.; KALKHOVEN. E. **Brown vs white adipocytes:** the PPARgamma coregulator story. *FEBS Lett.* 2010; 584:3250-9.

KUSHNER, R. F.; RYAN, D. H. **Assessment and lifestyle management of patients with obesity:** clinical recommendations from systematic reviews. *JAMA*, v. 312, n. 9, p. 943-52, 2014. Doi:10.1001/jama.2014.10432.

LA BARRE J. **La Sécretine:** Son Role Physiologique, Ses Propriétés Thérapeutique. Paris, Masson, 1936.

LEITNER, D. R.; FRÜHBECK, G.; YUMUK, V.; SCHINDLER, K.; MICIC, D.; WOODWARD, E.; TOPLAK, H. Obesity and type 2 diabetes: Two diseases with a need for combined treatment strategies – EASO can lead the way. *Obes Facts.* 2017, v. 10, p. 483–492.

LUFT, V.C. **Obesidade e diabetes:** contribuição de processos inflamatórios e adipocitocinas e a potencial importância de fatores nutricionais. Tese de doutorado apresentada a U.F. do Rio Grande do Sul. 2010.

LUND, M.T.; HANSEN, M.; SKAABY, S.; DALBY, S.; STOCKEL, M.; FLOYD, A.K.; BECH, K.; HELGE, J.W.; HOLST, J.J.; DELA, F. **Preoperative δ -cell function in patients with type 2 diabetes is important for the outcome of Roux-en-Y gastric bypass surgery.** *J. Physiol.* 593 (2015) 3123–3133.

MADSEN, L. R.; BAGGESEN, L. M.; RICHELSEN, B.; THOMSEN, R. W. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based matched cohort study. *Diabetologia.* 2019, v. 62, p.611–620.

MAHAJAN, A.; TALIUN, D.; THURNER, M. *et.al.* **Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps.** *Nat Genet.* 2018; v.50, n. 11, p.1505-1513.

MALVEIRA. A.S., *et al.* **Prevalência de obesidade nas regiões Brasileiras.** *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.2, p. 4164-4173 mar. /Apr. 2021.

MARZETTI, E.; D'ANGELO, E.; SAVERA, G.; LEEUWENBURGH, C.; CALVANI, R. Integrated control of brown adipose tissue. *Heart Metabol.* 2016, n. 69, p.9-14. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980093/>. Acesso em: 01 fev. 2023.

MELO M. E.; PINHO, A. C. **Câncer e obesidade:** um alerta do INCA Rede Câncer. INCA, 2017.

MELO S. P. S. C., *et al.* **Sobrepeso, obesidade e fatores associados aos adultos em uma área urbana carente do Nordeste brasileiro.** *Rev. bras. epidemiol.* Maio, 2020.

MINGRONE, G.; PANUNZI, S.; DE GAETANO, A.; *et al.* Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. **Diabetes**. 2021, v. 70, p.1977-1986.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde**. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Brasília, 2017.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Vigitel Brasil - Distrito Federal, Brasília.2019. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/25/vigitel-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 03 de fev de 2023.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C.; MULLANY, E.C.; BIRYUKOV, S.; ABBAFATI, C.; ABERA, S.F. **Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013**. *Lancet* 2014, n. 384, p. 766–781.

NGUYEN-TU, M. S.; DA SILVA XAVIER, G.; LECLERC, I.; RUTTER, G. A. Transcription factor-7-like 2 (tcf7l2) gene acts downstream of the lkb1/stk11 kinase to control mtor signaling, beta cell growth, and insulin secretion. **J Biol Chem**. 2018 Sep 7;293(36):14178–89.

OIKONOMOU, E. K.; ANTONIADES, C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. **Nat Rev Cardiol**. 2019, n.16, p. 83–99. doi:10.1038/s41569-018-0097-6.

PERGOLA, G.; SILVESTRIS, F. **Obesity as a major risk factor for cancer**. *J. Obes.*, v. 2013, n. 291546, p. 1-11, 2013.

PHU, A. S.; THIDA, A.; MAUNG, K. K.; CHIT, T. T. SNP at rs7903146 of TCF7L2 gene among subjects with T2DM. **JAFES**. 2022;37(S2), p.1-6. doi:10.15605/jafes.037.S2.

PICHÉ, M. E; POIRIER, P.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J. P. **Overview of epidemiology and contribution of obesity and body fat distribution to cardiovascular disease: an update**. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018; n. 61, p.103–113.

PORIES, W. J.; SWANSON, M. S.; MACDONALD, K. G.; LONG, S. B.; MORRIS, P.G.; BROWN, B. M.; BARAKAT, H. A.; RAMON, R. A.; ISRAEL, G.; DOLEZAL, J. M. **Who would have thought it?** An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Sep;222(3):339-50.

RAPOSO, M.; VILLAS BOAS, P. **Os impactos da cirurgia bariátrica na microbiota intestinal** - Uma revisão de literatura. Centro Universitário De Brasília – UniCEUB Faculdade De Ciências Da Educação E Saúde Curso De Nutrição. Brasília 2020.

ROSEN E. D.; KAESTNER K. H.; NATARAJAN, R.; PATTI M, E.; SALLARI, R.; SANDER, M.; SUSZTAK, K. **Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity**. *Diabetes*. 2018; n. 67, p.1923–1931. doi: 10.2337/db18-0537.

RUBINO, F.; NATHAN, D. M., ECKEL, R. H. (2016) **Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations.** *Diabetes Care*, n. 39, p. 861–877.

SALAUDDIN, A.; CHAKMA, K.; HASAN, M. M.; AKTER, F.; CHOWDHURY, N. A.; CHOWDHURY, S. R.; MANNAN, A. Association between TCF7L2 polymorphism and type 2 diabetes mellitus susceptibility: a case-control study among the Bangladeshi population. *Diabetologia*, 2023.

SCHAUER, P. R.; BHATT, D. L.; KIRWAN, J. P.; WOLSKI, K.; AMINIAN, A.; BRETHAUER, S. A.; NAVANEETHAN, S. D.; SINGH, R. P.; POTHIER, C. E.; NISSEN, S. E.; KASHYAP, S. R. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017, v. 376, n.7, p. 641–651.
doi:10.1056/NEJMoa1600869.

SILVA, M. B. G. *et al.* **Perfil clínico e nutricional dos indivíduos atendidos em um ambulatório de nutrição do hospital universitário (HUPAA/UFAL).** *Gep News*, v. 1, n. 1, p. 139-144, 2018.

SILVA, W P. **Fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades.** Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo, 2017.

SILVA-FILHO, M. S. *et al.* **Obesidade como fator de mal prognóstico em pacientes com neoplasia de pâncreas.** *Id. Online Rev. Mult. Psic. Juazeiro do Norte*, v. 12, n. 40, p. 1-52, 2018.

SKYLER, J. S; BAKRI, G. L; BONIFACIO, E. **Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis.** *Diabetes* 2017; n. 66, p.241 – 255.

SOUZA, C. T. **Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade.** *HU Revista, Juiz de Fora*, v. 44, n. 2, p. 211-220, abr./jun. 2018.

STANOJEVIC, M. A. V.; PHIL, M.; JOEL, F.; HABENER, M. D. Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* v. 29, n. 6, December 2015, p. 859-871.

SUZUKI, K.; AKIYAMA, M.; ISHIGAKI, K.; *et al.* **Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population.** *Nat Genet*. 2019; v. 51, n. 3, p. 379-86. PMID: 30718926. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0332-4>.

TURAIHI, A. H.; SERNE, E. H.; MOLTHOFF, C. F. M.; *et al.* Perivascular adipose tissue controls insulin-stimulated perfusion, mitochondrial protein expression, and glucose uptake in muscle through adipomuscular arterioles. *Diabetes*. 2020, v. 69, n.603, 13 p.
doi:10.2337/db18-1066.

UNGER, R. H.; EISENTRAUT, A. M.; SIMS, K.; MCCALL, S.; MADISON, L.L. Sites of origin of glucagon in dogs and humans. *Clin Res*. 1961, p. 9-53.

VERMA, S.; HUSSAIN, M. E. **Obesity and diabetes: An update.** *Diabetes Metab. Syndr.* 2017, n. 11, p. 73–79.

WANG, W.; CHENG, Z.; WANG, Y.; DAI, Y.; ZHANG, X.; HU, S. **Role of bile acids in bariatric surgery.** *Front Physiol.* 2019, n. 10, p. 374.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world.** WHO, 2018. 104 p. ISBN 978-92-4-151418-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and Overweight.** World Health Organization, Geneva, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Acesso em: 03 fev. de 2023.

ZAIDI, A.; ABBAS, S.; SINGH, S. P.; RAZA, S. T.; MAHDI, F. Role of Gstp, Tcf, Elmo1, Trpc 1, Il-10 gene polymorphism in diabetic nephropathy. **Era's J Med Res.** 2018; v. 5, n. 2, p.170–174.

ZHANG, Y; PROENCA, R.; MAFFEI, M; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN, J. M. **Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue.** *Nature.* 1994; 372:425-32.

ZHAO, X.; WANG, M.; WEN, Z.; LU, Z.; CUI, L.; FU, C.; *et al.* GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. **Front Endocrinol (Lausanne).** 2021;12:721135. doi:10.3389/fendo.2021.721135.