

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GENÉTICA E BIOLOGIA MOLECULAR
TESE DE DOUTORADO**

**EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA MOLECULAR
DO DIABETES MELLITUS TIPO 2 NO MUNICÍPIO DE TRIUNFO,
PERNAMBUCO**

RUY LYRA DA SILVA FILHO

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Pernambuco como requisito para obtenção do grau de Doutor em Genética pela UFPE

Orientadora: *Prof. Dra. Rosilda dos Santos Silva*, Depto. de Genética, Centro de Ciências Biológicas, UFPE.

Co-orientador: *Prof. Dr. Luiz Maurício da Silva*, Depto. de Genética, Centro de Ciências Biológicas, UFPE.

**RECIFE
2010**

Silva Filho, Ruy Lyra da
Epidemiologia e genética molecular do diabetes mellitus tipo 2 no município de Triunfo, Pernambuco / Ruy Lyra da Silva Filho. – Recife: O Autor, 2010.

155 folhas : fig., tab.

Orientadora: Rosilda dos Santos Silva.

Co-Orientador: Luiz Maurício da Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCB. Genética e Biologia molecular, 2010.

Inclui bibliografia e anexos.

- 1. Diabetes Mellitus 2. Genética molecular 3. Hipertensão arterial**
- 4. Triunfo (PE) I. Título.**

616.462

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2010-202

RUY LYRA DA SILVA FILHO

Intitulada:

**“EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA MOLECULAR DO DIABETES
MELLITUS TIPO 2 NO MUNICÍPIO DE TRIUNFO, PERNAMBUCO”**

Área de concentração: GENÉTICA HUMANA

A comissão examinadora considera o presente trabalho ...

**Portanto, cumpridas todas as exigências regimentais, Ruy Lyra da Silva Filho faz
jus ao grau de Doutor em Genética e Biologia Molecular pela UFPE.**

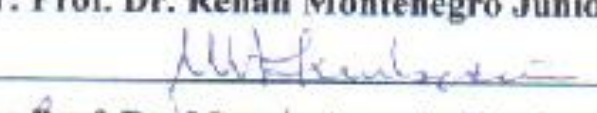
Recife, 09 de junho de 2010



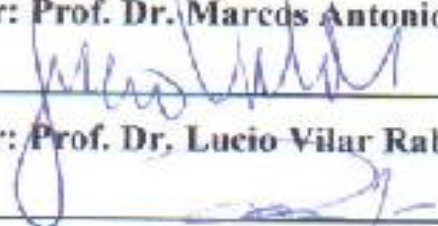
1º Examinador: Prof. Dr. João Farias Guerreiro (UFPA)



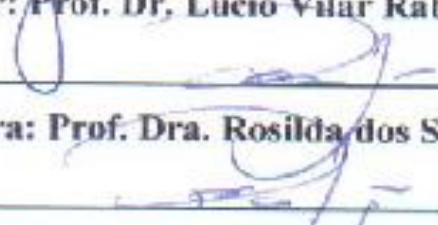
2º Examinador: Prof. Dr. Renan Montenegro Junior (UFCE)



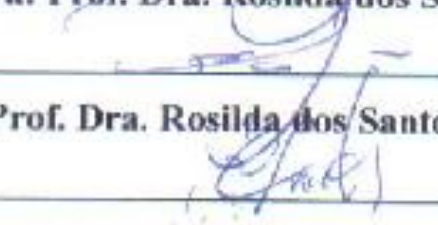
3º Examinador: Prof. Dr. Marcos Antonio Tambascia (UNICAMP)



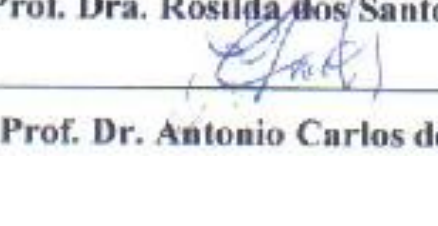
4º Examinador: Prof. Dr. Lucio Vilar Rabelo Filho (UFPE)



5º Examinadora: Prof. Dra. Rosilda dos Santos Silva (UFPE)



Orientadora: Prof. Dra. Rosilda dos Santos Silva (UFPE)



Coordenador: Prof. Dr. Antonio Carlos de Freitas (UFPE)

Dedico,

- **Aos meus pais, RUY e JUDITH, por tanto amor e dedicação ao longo de minha vida e aos meus irmãos, LEILA, CRISTIANA, RODRIGO E RAFAELA, pelo apoio e incentivo para o meu desenvolvimento profissional.**
- **A minha esposa, INÊS, pelo companheirismo, pela paciência e compreensão nos muitos momentos de ausência.**
- **Aos meus filhos, RUY NETO E RAISSA, pelo apoio e paciência, que eu possa ser exemplo nas suas vidas profissionais.**

AGRADECIMENTOS

- À minha orientadora, Prof. Dra. Rosilda dos Santos Silva, pela confiança e incentivo em todas as horas.
- Ao meu co-orientador e amigo, Prof. Dr. Luiz Maurício da Silva, pela confiança, paciência, incentivo, exemplo de dedicação e companheirismo, os quais foram determinantes para execução deste trabalho.
- Ao meu amigo e mentor, Prof. Dr. Ney Cavalcanti, pelos conselhos e incentivo em todas as horas para a busca do conhecimento e aprimoramento.
- Aos mestrandos que colaboraram na execução desse estudo, em especial a Marcus Vinicius, pelo esforço e competência.
- À Prefeitura de Triunfo, através do seu prefeito Luciano Bonfim e equipe de saúde (Secretário, Enfermeiras e Agentes de Saúde), pela colaboração no desenvolvimento desse estudo.
- À Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo PPSUS - APQ-0054-2.02/07 EDITAL: MS/CNPq/FACEPE - 09/2006) pelo financiamento desse estudo e fomento à pesquisa.
- Ao Laboratório Roche Diagnósticos, pela gentil doação das fitas reagentes utilizadas nesse estudo.
- Aos funcionários e pesquisadores do Laboratório de Genética Molecular Humana, da Universidade Federal de Pernambuco e do Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela execução dos procedimentos e genotipagens. A todos, o meu muito obrigado.
- Ao meu bom Deus, pelas bênçãos em toda minha trajetória.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE TABELAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	9
RESUMO.....	14
1. INTRODUÇÃO	15
2. 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1. Importância da genética populacional e da evolução	16
2.2. Importância da teoria da evolução para a compreensão das doenças crônico-degenerativas	16
2.3. Doenças crônico-degenerativas, síndrome metabólica e respectivas repercussões.....	19
2.3.1. Hipertensão arterial sistêmica.....	19
2.3.2. Síndrome metabólica.....	20
2.3.3. Diabetes mellitus tipo 2	23
2.4. Diabetes mellitus e genética	25
2.4.1. Métodos de identificação de genes de susceptibilidade	25
2.4.2. Fator de transcrição 2 semelhante ao 7 (<i>TCF7L2</i>) e Diabetes Mellitus tipo 2.....	226
2.5. Genotipagem através de PCR em tempo real com sondas Taqman.....	33
3. OBJETIVOS	34
3.1. Objetivo geral	34
3.2. Objetivos específicos	34
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	35
4.1. Estudo de prevalência de síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2.....	35
4.2. Coleta de material de diabéticos para análise genética	37
4.2.1. Extração do DNA	37
4.2.2. Genotipagem	38
5. RESULTADOS.....	39
5.2. Prevalência de síndrome metabólica	41
5.3. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2.....	43
5.4. Genotipagem dos indivíduos diabéticos para os SNPs de <i>TCF7L2</i>	45
6. DISCUSSÃO	50
6.1. Prevalência de hipertensão arterial	50
6.2. Prevalência de síndrome metabólica	54
6.3. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2.....	57
6.4. Correlação do Diabetes Mellitus tipo 2 e <i>TCF7L2</i> em Triunfo.....	60

7. CONCLUSÕES	63
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
9. ANEXOS	91
9.1. Termo de consentimento instruído	91
9.2. Manuscritos de artigos científicos	93

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cronologia da descoberta dos genes associados ao DM2, através do ano de publicação definitiva e tamanho aproximado do efeito (Florez 2008).....	27
Figura 2. Idiograma mostrando a localizacao do gene TCF7L2 no cromossomo 10 (vermelho) (<i>OMIM</i> 2009).....	28
Figura 3. Via de sinalização Wnt canônica. (a) Na ausência de sinalização Wnt,.....	29
Figura 4. Conversa cruzada entre Wnt e importantes vias de sinalização das células β . através da sua capacidade de se ligar ao FOXO1 (Welters e Kulkarni 2008).....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (<18 anos).....	20
Tabela 2. Componentes associados à Síndrome Metabólica.....	21
Tabela 3. Critérios Diagnósticos para a Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III, OMS e IDF	23
Tabela 4. Valores de glicose (mg/dl) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos...	25
Tabela 5. Composição por sexo e faixa etária (%) da amostra estudada, Triunfo, PE, 2009.	39
Tabela 6. Número de pessoas estudadas para a prevalência (%) de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95%, por sexo e por faixa etária, Triunfo, PE, 2009	40
Tabela 7. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica por grau de instrução e poder aquisitivo em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.	40
Tabela 8. Porcentagem de fatores de risco cardiovascular e comorbidades na amostra e prevalência de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.....	41
Tabela 9. Número de pessoas estudadas, prevalência (%) de síndrome metabólica e intervalo de confiança (IC) de 95%, por faixa etária e total e por sexo, Triunfo, PE, 2009	42
Tabela 10. Prevalência de síndrome metabólica (SM) e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.	43
Tabela 11. Número de pessoas estudadas, prevalência (%) de diabetes mellitus tipo 2 e intervalo de confiança (IC) de 95%, por faixa etária e total (obtida da amostra em cada sexo, Triunfo, PE, 2009.....	44
Tabela 12. Prevalência de diabetes mellitus 2 e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.....	44
Tabela 13. SNPs do TCF7L2 na população de Triunfo	45
Tabela 14. Avaliação das frequências genotípicas de SNPs do TCF7L2 e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.....	46
Tabela 15. Frequências alélicas de quatro SNPs de TCF7L2 e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.	46

Tabela 16. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 2 x 2, de <i>TCF7L2</i> e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.....	47
Tabela 17. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 3 x 3, do <i>TCF7L2</i> e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.....	48
Tabela 18. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 4 x 4, do <i>TCF7L2</i> e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.....	49

LISTA DE ABREVIACÕES

AGT	<i>Angiotensinogen gene</i> Gene da angiotensinognio
AKT	<i>Protein kinase B</i> Proteína quinase B
AMPc	Adenosina monofosfato cólica
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DCDs	Doenças crnico degenerativas
DCV	Doenças cardiovasculares
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DNA	<i>Desoxiribonucleic acid</i> cido desoxirribonucleico
ECE1	<i>Endothelin-converting enzyme 1</i> Enzima 1 conversora da endotelina
FOXO	<i>Forkhead Box</i> Caixa forkhead
GJA	Glicemia de jejum alterada
GLP-1	<i>Glucagon like peptide-1</i> Peptideo similar ao glucagon 1
Glu	<i>Proglucagon gene</i> Gene do pr-glucagon
GSK β 3	<i>Glycogen synthase kinase 3 β</i> Glicogenio sintase quinase 3 β
GWAS	<i>Genomewide association study</i> Estudo de associa de todo o genoma
HA	Hipertens arterial
HDL	<i>High-density lipoprotein</i> Lipoproteína de alta densidade
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i> Fator de crescimento do hepatócito
HNF	<i>Hepatocyte nuclear factor</i> Fator nuclear hepático

HW	Lei de Hardy-Weinberg
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> Federação Internacional de Diabetes
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i> Lipoproteína de baixa densidade
Lef	<i>Lymphoid enhancer factor</i> Fator potencializador linfóide
LRP	<i>Low-density lipoprotein receptor-related protein</i> Proteína relacionada ao receptor da lipoproteína de baixa densidade
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i> Proteína quinase ativadora do mitogênio
μl	Microlitro
NCEP ATP III	<i>National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III</i> Programa Nacional de Educação em Tratamento do Colesterol em Adultos, Painel III
NHANES III	<i>US National Health and Nutrition Examination Survey III</i> Inquerito Nacional Americano de Saúde e Nutrição III
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAI-I	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
PAS	Pressão arterial sistólica
PDX1	<i>Pancreatic and duodenal homeobox</i> Homeobox pancreática e duodenal
PI3K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i> Fosfoinosítideo 3 quinase
PKA	<i>Protein kinase A</i> Proteína quinase A
QTL	<i>Quantitative trait locus</i> Locos de traço quantitativo
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>

	Ácido ribonucleíco
mRNA	RNA mensageiro
SBC	Sociedade Brasileira de Cardiologia
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SM	Síndrome metabólica
	<i>Single-nucleotide polymorphism</i>
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo simples
SUS	Sistema Único de Saúde do Brasil
Tcf	<i>T-cell factor</i>
	Fator célula-T
TCF7L2	<i>Transcription factor 7-like 2</i>
	Fator de transcrição 2 semelhante ao 7
TDG	Tolerância diminuída à glicose
TOTG	Teste oral de tolerância á glicose
χ^2	Teste do Qui-Quadrado

RESUMO

O Diabetes Mellitus é um importante e crescente problema de saúde no mundo, sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas, adquirindo características de epidemia. O número de pessoas com esse tipo da doença deverá duplicar nos próximos 10 a 25 anos. Juntamente a essa doença, cresce também o número de portadores de obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica. O gene fator de transcrição 2 semelhante ao 7 (*TCF7L2*) está localizado no cromossomo 10 e está envolvido na via de sinalização Wnt, que faz parte de uma classe de ligantes de profunda importância no processo de desenvolvimento dos organismos multicelulares. Este gene tem sido fortemente associado com aumento de risco para diabetes mellitus tipo 2. Até o momento não existem estudos a respeito dessa associação na população nordestina. Numa amostra de 112 diabéticos e 228 não diabéticos residentes em Triunfo, foram analisados quatro SNPs (polimorfismos de nucleotídeo simples) do gene *TCF7L2*: *rs7903146*; *rs7901695*; *rs12255372* e *rs11196205*, as frequências genotípicas para cada SNP e as frequências dos respectivos alelos de risco. Verificou-se que esta associação existe também no Sertão Nordestino. A análise genética mostrou associação significativa com diabetes mellitus tipo 2 para os SNPs *rs7903146* e *rs12255372* ($p = 0,03$ e $p = 0,01$, respectivamente) bem como para os haplótipos em duplas, triplas e quádruplas. Foi ainda realizado no Distrito de Canaã, Município de Triunfo – PE, um levantamento dos dados das famílias locais a fim de estabelecer a prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e diabetes mellitus 2 naquela população. As prevalências de hipertensão arterial, síndrome metabólica e diabetes mellitus 2 foram submetidas à análise estatística e genético-populacional, tendo como *background* o sexo, idade, renda mensal, grau de escolaridade, atividade física, tabagismo, índice de massa corpórea. Numa amostragem, de 198 indivíduos a prevalência de hipertensão arterial foi 64,0%, de síndrome metabólica 48,5% e de DM2 13,6%. A prevalência de DM2 supera a encontrada no último estudo multicêntrico nacional (7,6%) o que é um fato a ser anotado para as condições de vida do Sertão Nordestino.

PALAVRAS-CHAVE: prevalência, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica, *TCF7L2*, Triunfo, Pernambuco.

1. INTRODUÇÃO

O município de Triunfo está situado a 449 km da capital na mesorregião do Sertão Pernambucano, microrregião do Pajeú. Ali vivem 15.770 pessoas (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2009). Naquela cidade, diversos problemas de saúde são monitorados pelo governo municipal, sendo registrada a ocorrência de diversas doenças e condições, entre elas diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial (HA) e síndrome metabólica (SM).

A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, sobretudo por suas complicações, tais como, doença cerebrovascular, doença arterial coronariana (DAC), dentre outras, representando um fator de risco independente, linear e contínuo para as doenças cardiovasculares (DCV) (Levington *et al.* 2002; Yusuf *et al.* 2004). A síndrome metabólica, que é definida como a junção de potenciais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares, está associada a aumento de risco não só para o aparecimento de DCV, como também de DM2 (Isomaa *et al.* 2001; Schmidt *et al.* 2005).

O diabetes mellitus é uma condição grave, debilitante e que requer tratamento contínuo. É uma doença crônica cada vez mais presente, sobretudo o DM2, acompanhada de alta morbimortalidade, levando à morte em todo o mundo de aproximadamente 1.000.000 no ano de 2002 (World Health Organization 2003). Trata-se de doença que se torna ainda mais grave quando está associada à comorbidades, dentre elas HA (American Diabetes Association 2005). O DM2 apresenta aspectos genéticos diversos, entretanto, na maioria dos casos tendo apresentação poligênica, heterogeneidade genética e comportamento, de acordo com o modelo multifatorial. Os genes candidatos à associação com essa doença vêm sendo cada vez mais descobertos e estudados. Dentre esses, um dos genes de maior correlação com o DM2 é o *TCF7L2* (Hattersley 2007).

Até o presente momento não havia dados sobre a prevalência do DM2 e HA, bem como estudo de marcadores polimórficos do gene *TCF7L2* relacionados ao DM2 na população do sertão Pernambucano e nordestino. Este trabalho teve como objetivo determinar a prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 na população adulta do Distrito de Canaã, Município de Triunfo, Pernambuco, bem como verificar a ocorrência de polimorfismos no gene *TCF7L2* relacionados ao DM2 em amostra da população de Triunfo, Pernambuco, bem como comparar os dados obtidos com outras populações.

2. 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Importância da genética populacional e da evolução

A genética populacional tem como uma das principais metas estudar a base genética da evolução. Os objetivos do estudo populacional são primariamente as frequências e aptidão dos genótipos da população natural. O progresso na genética de populações é feito através da construção de modelos matemáticos de evolução, estudando seu comportamento, depois checando se o estado da população é compatível com tal comportamento (Gillespie 1998). Essa pode sofrer influencia da oscilação genética, caracterizada por pequenas mudanças aleatórias nas frequências genotípicas, causadas pela variação no número de descendentes entre indivíduos (Gillespie 1998).

A genética populacional tem como característica a análise quantitativa, com a variação genética podendo ser mensurada através das frequências alélicas. O primeiro marco na genética populacional teórica, a lei de Hardy-Weinberg (HW), foi a descoberta da relação entre frequências alélicas e frequências genotípicas de um dado locus autossômico em equilíbrio numa dada população casando randomicamente. A lei de HW descreve o estado de equilíbrio de um locus único em população diplóide acasalando randomicamente, ou seja, escolha da união com completo desconhecimento dos seus genótipos, grau de parentesco ou localidade geográfica, livre de outras forças evolutivas, tais como mutação, migração e oscilação genética (Stark 1976).

2.2. Importância da teoria da evolução para a compreensão das doenças crônico-degenerativas

A perspectiva evolutiva das doenças degenerativas tornou-se um aspecto importante da biologia populacional nos últimos anos (Eaton *et al.* 1988; Armelagos 1991; Crews e James 1991; Crews e Gerber 1994) e os biólogos humanos examinaram a variação dos aspectos físicos e da saúde dos diferentes grupos étnicos (Molnar 1998).

As crescentes descobertas na área molecular muito contribuíram para uma melhor compreensão de como a variação genética é organizada e modificada, geração após geração, fornecendo novas ferramentas para a compreensão da afinidade entre as populações e dos padrões das doenças. Esse avanço também contribuiu para uma melhor compreensão da base genético-evolutiva de doenças crônico-degenerativas (DCDs) específicas. As DCDs são condições que conduzem a progressiva deterioração de um ou mais dos aspectos clínicos,

metabólicos ou fisiológicos que possam ser medidos em uma escala contínua (Crews e James 1991).

A variação genética é fato de grande importância, uma vez que diferentes grupos étnicos ou sexos podem responder diferentemente ao mesmo estilo de vida ou a uma mesma intervenção farmacológica. A evolução e as teorias darwinistas configuram a base científica da biologia e assim a base científica da medicina. Com isso, os estudos dos problemas médicos dentro do contexto evolutivo estão sendo denominados de Medicina Darwiniana ou Medicina Evolutiva, com classificação formal desde 1991. Este novo conceito de medicina pretende buscar explicações para as vulnerabilidades humanas às doenças através da Teoria Evolutiva (Espotorno 2005).

Um modelo integrativo foi proposto para ajudar a explicar a epidemia de DCDs que hoje aflige as pessoas de meia idade e idosos (Crews e Gerber 1994). Este modelo é baseado na suposição de que todos os organismos foram programados para possuírem mecanismos genéticos “empreendedores”, que melhoram a extração, retenção e reabsorção dos componentes metabólicos escassos, mas necessários. Uma segunda suposição é que muitos locos genéticos tem múltiplas atividades e funções em diferentes vias metabólicas e fisiológicas. Locos com múltiplas funções são ditos pleiotrópicos (Crews e Gerber 1994).

Nos últimos 10.000 anos os humanos alteraram dramaticamente o seu ambiente e suas circunstancias ecológicas. Estas alterações foram particularmente rápidas nos últimos séculos (Fenner 1970; Harrison 1973; Baker e Baker 1977; Eaton *et al.* 1988; Stini 1991). Em 1957, Williams propôs que os genes com efeitos pleiotrópicos, genes que tivessem efeitos opostos sobre a adaptabilidade em diferentes idades, era a base biológica para o declínio relacionado à idade e a senescência. Apresentou-se a hipótese de que determinados alelos retidos no conjunto gênico seriam associados com a melhora da sobrevivência, crescimento, desenvolvimento e maturação na idade reprodutiva, independente de qualquer efeito detrimental que eles pudessem ter. Alelos com efeitos benéficos cedo na vida, mas com efeitos detrimentais após a idade de máxima probabilidade de reprodução, são ditos que exibem pleiotropia antagônica. Tais alelos poderiam predispor seus portadores a degeneração física ou perda de função após o ponto máximo de reprodutividade. Portanto, numerosos alelos que conferiam vantagem nas fases iniciais da evolução humana fazem com que atualmente seus portadores estejam expostos às DCDs (Williams 1957; Levi e Anderson 1975; McGarvey *et al.* 1989; Crews 1990; Crews e Gerber 1994).

Quanto aos genes “empreendedores” (*thrifty genes* ou genes economizadores), Neel propôs que esses fossem reconhecidos no genoma humano devido a sua vantagem seletiva sobre outros menos “empreendedores” durante as fases iniciais de evolução humana (Neel

1962). Genes empreendedores predisporiam seus portadores a um aproveitamento mais eficiente de fontes escassas de seus ambientes. De acordo com o autor estes genes poderiam aumentar a eficiência de extração e armazenamento de energia em tempos de abundância quando comparados com aqueles que não os tinham. Subseqüentemente, durante o tempo de escassez, indivíduos com genes empreendedores teriam vantagem pela utilização de energia previamente estocada para manter a homeostase, quando comparados aqueles sem esses genes.

Combinando genótipos empreendedores com pleiotropia antagônica se produz um “modelo gênico pleiotrópico/empreendedor” (Crews e Gerber 1994). Um modelo gênico pleiotrópico/empreendedor sugere que algumas DCDs ocorreriam secundariamente a excessivo acúmulo de uma fonte inicialmente escassa, mas agora abundante. Tais fontes provavelmente incluem gorduras, proteínas e sal e sacarose (Neel 1962).

A hipótese dos genes empreendedores, entretanto, vem sendo questionada em alguns aspectos (Bradley 1992; Eaton *et al.* 1997). Por exemplo, populações que vivem em torno do oceano pacífico poderiam ter evitado períodos freqüentes e prolongados de fome, uma vez que possuem vegetações abundantes durante todo o ano e são rodeadas por águas mornas ricas em peixes. O que se vê, no entanto, é uma prevalência de DM2, de 4,4%, similar a de outros continentes (*International Diabetes Federation* 2006a). Uma segunda hipótese foi especulada: a escala de dietas disponíveis para o ser humano na era pré-agricultural determina a escala que ainda existe para homens e mulheres vivendo nos tempos atuais. Em outras palavras, a nutrição para os seres humanos seria geneticamente programada (Eaton e Kooner 1985; Eaton *et al.* 1988; Eaton *et al.* 1996; Eaton *et al.* 1997). De acordo com a teoria, o ser humano ainda não estaria preparado para reconhecer geneticamente alguns alimentos não disponíveis aos ancestrais caçador-coletores e, com isso, poderiam ter papel no desenvolvimento de algumas DCDs, tais como DM2 e HA (Eaton *et al.* 1988; Baschetti 1998). Respalando a teoria da nutrição geneticamente programada, estudo utilizando a dieta paleolítica (ou dos caçador-coletores) por 3 semanas, composta de frutas frescas e vegetais (exceto legumes), tomates enlatados sem aditivos (exceto por ácido cítrico), peixe e frutos do mar, frescos ou congelados e sem sal, carnes magras sem sal, frescas ou congeladas, nozes sem sal (exceto amendoim), limão fresco espremido ou suco de lima, óleo de linhaça ou colza (grão europeu), café e chá (sem açúcar, mel, leite ou creme) e temperos sem sal, teve como resultados reduções no peso (média de 2,3 kg), na circunferência abdominal (CA) (0,5 cm) e na pressão arterial sistólica (PAS) (3 mmHg), todos estatisticamente significativas (Österdahl *et al.* 2008). Outros estudos indicam riscos da dieta ocidental e potenciais benefícios da dieta paleolítica em diversos parâmetros metabólicos (O’Keefe e Cordain 2004; Lindeberg 2005; Frassetto *et al.* 2009).

2.3. Doenças crônico-degenerativas, síndrome metabólica e respectivas repercussões

2.3.1. Hipertensão arterial sistêmica

A elevação da pressão arterial (PA) representa um fator de risco independente, linear e contínuo para DCV (Lewington *et al.* 2002).. Atualmente a prevalência média mundial estimada da HA é de 26,4%, apresentando ampla margem de variação de acordo com a população estudada, atingindo 21,0% nos Estados Unidos e no Canadá; 33,5% a 39,7% em países europeus; 15% a 21,7% em países africanos e asiáticos; e cerca de 40% em países da América Latina (Joffres *et al.* 2001; Ordúñez *et al.* 2001; Kearney *et al.* 2005).

A hipertensão arterial apresenta custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, tais como: doença cerebrovascular, doença arterial coronariana (DAC), insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica e doença vascular de extremidade. No Brasil, em 2003, 27,4% dos óbitos foram decorrentes de DCV, atingindo 37%, quando são excluídos os óbitos por causas mal definidas e a violência. A principal causa de morte em todas as regiões do Brasil é o acidente vascular cerebral (AVC), acometendo as mulheres em maior proporção (Lotufo 2005). Entre os fatores de risco para mortalidade, HA explica 40% das mortes por AVC e 25% daquelas por DAC (He *et al.* 2002; *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure 2003*; Kannel 2007). Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de HA na ordem de 22,3% a 43,9% (Matos e Ladeia 2003; Gus *et al.* 2004; *IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension Work Groups* 2004) e a Sociedade Brasileira de Hipertensão estima que haja 30 milhões de brasileiros hipertensos, representando aproximadamente 30% da população adulta (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia 2006). No momento não existem dados de prevalência dessa condição no sertão pernambucano.

O método mais utilizado para medida da pressão arterial na prática clínica é o indireto, com técnica auscultatória e esfigmomanômetro de coluna de mercúrio ou aneróide, ambos calibrados. Entretanto, os aparelhos eletrônicos evitam erros relacionados ao observador e podem ser empregados quando validados de acordo com recomendações específicas, inclusive em estudos epidemiológicos. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), os valores que permitem classificar os indivíduos adultos acima de 18 anos, de acordo com os

níveis de pressão arterial estão na tabela 1 (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia 2007).

Tabela 1. Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (<18 anos)

	Classificação	Pressão sistólica	Pressão diastólica
	Ótima	<120	< 80
	Normal	<130	< 85
	Limítrofe	130 -139	85 - 89
	Hipertensão estágio	140 - 159	90 - 99
1	Hipertensão estágio	160 -179	100 - 109
2	Hipertensão estágio	≥ 180	≥ 110
3	Hipertensão sistólica isolada	≥ 140	< 90

Quando as pressões sistólica e diastólica de um paciente se situam em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para a classificação da pressão arterial.

Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão – SBH, Sociedade Brasileira de Nefrologia – SBN 2007

Em relação aos possíveis candidatos gênicos para apresentação da hipertensão arterial sistêmica, muitas foram as descobertas. Funke-Kaiser e cols. (2003) propôs que o gene da enzima 1 conversora da endotelina (*ECE1*) localizado no cromossomo 1 posição p36.1 é candidato para regulação da pressão arterial (participa do processo proteolítico da endotelina-1) e identificou 5 polimorfismos na *ECE1* em hipertensos europeus. Jeunemaitre e cols. (1992) encontraram ligação genética entre o gene da angiotensinogênio (*AGT*) localizado no cromossomo 1 posição q42-43 e hipertensão em humanos, fato evidenciado também por Caulfield e cols.(1994). Outros cromossomos e seus respectivos genes foram relacionados ao desenvolvimento da HA, tais como: cromossomo 2 posição p25-p24 (*HYT3*), cromossomo 3 posição p14.1-q12.3 (*HYT7*), cromossomo 3 posição q21-q2 (*AGTR1A*), cromossomo 5 (*HYT6*), dentre outros (*Online Mendelian Inheritance in Man OMIM* 2009).

2.3.2. Síndrome metabólica

A síndrome metabólica é definida como a junção de potenciais fatores de risco para o desenvolvimento das DCV. Está associada a aumento de risco de danos sub-clínicos cardíacos (Burchfiel *et al.* 2005), vasculares (Tzou *et al.* 2005) e renais (Kurella *et al.* 2005),

bem como a 1,5 a 3 vezes maior risco para DCV e 5 vezes maior risco para o desenvolvimento do DM2 (Isomaa *et al.* 2001; Schmidt *et al.* 2005). A presença da SM aumenta a mortalidade geral em 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes (Lakka *et al.* 2002)

Dentre os fatores de risco para as doenças macrovasculares presentes nessa síndrome, destacam-se dislipidemia (especialmente hipertrigliceridemia, baixa lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento nas partículas pequenas e densas da lipoproteína de baixa densidade (LDL pequenas e densas), HA, distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono e obesidade (particularmente obesidade visceral) (Isomaa 2003; Scott 2003; Miranda 2005). Também se encontram presentes nessa síndrome importantes condições pró-aterogênicas ou relacionadas a risco cardiovascular, dentre os quais se destacam as citocinas pró-inflamatórias, o fenômeno de hipercoagulabilidade e a microalbuminúria (Tabela 2).

No momento não existe uma definição mundialmente aceita para a SM. Várias são as Sociedades que postulam critérios para sua definição e diagnóstico, se destacando as da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Alberti e Zimmet 1998), *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII)* (Alexander *et al.* 2003) e *International Diabetes Federation (IDF)* (International Diabetes Federation 2006b). As Sociedades reconhecem os mesmos fatores de risco, entretanto estabelecem discretas diferenças no tocante ao efetivo diagnóstico (Tabela 3).

Tabela 2. Componentes associados à Síndrome Metabólica

1. Resistência insulínica	8. Disfunção endotelial
2. Hiperinsulinemia	9. Inflamação
3. Obesidade (sobretudo visceral)	10. Hipercoagulabilidade
4. Disfunção do adipócito	11. Microalbuminúria
5. Dislipidemia	12. Doença hepática (esteatohepatite não alcoólica)
6. Distúrbio no metabolismo dos hidratos de carbono	13. Síndrome dos ovários policísticos
7. Hipertensão arterial	14. Aterosclerose

Adaptado de Geloneze e Geloneze (2008)

No caso do NCEP ATP III, indivíduos que apresentem pelo menos 3 dos seguintes quadros preenchem os critérios diagnósticos: (a) circunferência abdominal >102 cm para homens e 88 cm para mulheres, (b) PA $\geq$ 130/85 mmHg, (c) triglicérides $\geq$ 150 mg/dl, (d)

HDL-c < 40 para homens e < 50 para mulheres, (e) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl. As principais diferenças entre os critérios sugeridos pelo NCEP ATP III e IDF têm como base a seleção dos pacientes a serem avaliados e alguns pontos de corte para os diversos fatores de risco. Quanto à seleção dos pacientes a serem avaliados, enquanto no NCEP ATP III, circunferência abdominal, pressão arterial, triglicérides, HDL-c e glicemia de jejum devem ser estudados em todos os indivíduos selecionados, dando diagnóstico àqueles com 3 ou mais fatores de risco alterados, no caso do IDF, só aqueles com medidas de circunferência abdominal além dos pontos de corte estabelecidos devem ter avaliação dos demais fatores de risco (pressão arterial, triglicérides, HDL-c e glicemia de jejum), sendo diagnosticados aqueles com pelo menos mais dois fatores de risco presentes. Quanto aos valores sugeridos, existem diferenças na circunferência abdominal. Enquanto o NCEP ATP III propõe circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres, na IDF esses valores variam de região para região do planeta, sendo, no caso dos países da América do Sul, > 90 cm para homens e > 80 cm para mulheres.

A prevalência da SM é diretamente dependente do critério diagnóstico utilizado. Caso seja utilizado o critério do NCEP ATP III, dados do *US National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) estabeleceram que 23,7% dos adultos americanos preenchem os critérios diagnósticos (Ford *et al.* 2002). Posteriormente, o estudo ARIC, através dos critérios do NCEP ATP III encontrou uma prevalência de 32% entre os adultos americanos (McNeill *et al.* 2005). Dados coletados do NHANES 1999-2002 encontraram 34,6% da população americana preenchendo os critérios diagnósticos do NCEP ATP III para a SM (Ford 2005a). Segundo a IDF, entre 20-25% da população adulta no mundo apresenta SM (International Diabetes Federation 2006a).

Quanto à genética da SM, Kissebah e cols. (2000) estudou famílias caucasianas e demonstrou traço quantitativo do locus (QTL) no cromossomo 3 posição q27, fortemente ligado a 6 traços (peso, circunferência abdominal, leptina, insulina, relação insulina/glicose e circunferência do quadril). Esse QTL exibe possível interação com um segundo QTL no cromossomo 17 posição q12, que é fortemente ligado aos níveis de leptina. Vários candidatos a genes são localizados em ambas as regiões. Estudo de McCarthy e cols. (2003) encontrou polimorfismo em 8 genes associados à SM, sendo eles *LDLR* (*low density lipoprotein receptor*), *GBE1* (*glycogen branching enzyme*), *IL1R1* (*interleukin 1 receptor, type i*), *TGFB1* (*transforming growth factor, beta-1*), *IL6* (*interleukin 6*) *COL5A2* (*collagen, type v, alpha-2*), *SELE* (*selectin e*) e *LIPC* (*lipase, hepatic*). Variantes em genes adicionais mostraram significativas interações gênicas através do sexo, por exemplo, *low density lipoprotein*

receptor-related protein-associated protein 1 (LRPAP1) em mulheres e *prolylcarboxypeptidase (PRCP)* em homens.

Tabela 3. Critérios Diagnósticos para a Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III, OMS e IDF

Critério da ATP III	Presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: 1 – Circunferência Abdominal: > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres 2 – Triglicerídeo > 150 mg/dl 3 – HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres 4 – Pressão Arterial $\geq$ 130/85 mmHg 5 - Glicemia de Jejum $\geq$ 100 mg/dl
	----- Presença de DM, TDG, GJA ou RI associado a 2 ou mais dos seguintes critérios 1 – Pressão Arterial > 160/90 mmHg 2 – Hiperlipidemia triglicérides 150 mg/dl e/ou HDL-c <35 mg/dl em homens e < 39 mg/dl em mulheres 3 – Obesidade Central: relação cintura/quadril > 0.90 em homens e > 0.85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m ² 4 – Microalbuminúria: excreção urinária de albumina $\geq$ 20 mg/min ou relação albumina/creatinina $\geq$ 20 mg/g
Critério da WHO	----- Circunferência abdominal > 90 cm pra homens e > 80 cm para mulheres
Critério da IDF	Associado a 2 ou mais dos seguintes critérios: 1 – Triglicerídeo > 150 mg/dl 2 – HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres 3 – Pressão Arterial $\geq$ 130/85 mmHg 4 - Glicemia de Jejum $\geq$ 100 mg/dl

OMS: Organização Mundial da Saúde; NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III; IDF: International Diabetes Federation; TDG: tolerância diminuída à glicose; RI: resistência insulínica; IMC: índice de massa corpórea. Adaptado de Godoy e Moreira (2008)

2.3.3. Diabetes mellitus tipo 2

Diabetes mellitus é uma condição grave e debilitante, que requer tratamento contínuo. É doença crônica cada vez mais presente, afetando aproximadamente 171 milhões de indivíduos em todo o mundo e com projeção de alcançar 366 milhões de pessoas no ano de 2030 (Wild *et al.* 2004). Números da Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que, em todo o globo, 987.000 mortes ocorreram em decorrência do diabetes no ano de 2002, representando 1,7% da mortalidade geral (World Health Organization 2003). Esse quadro se tornará cada vez mais grave, em função da projeção de aumento pronunciado de portadores.

Diabetes mellitus acarreta também um grande impacto econômico para as nações. Só nos Estados Unidos, por exemplo, os custos diretos e indiretos com a doença em 2002 foram estimados em 132 bilhões de dólares (*American Diabetes Association* 2003) e cresceram de forma significativa, até que no ano de 2007 atingiram 174 bilhões de dólares anuais (*American Diabetes Association* 2008). A importância do diabetes se encontra, sobretudo, na perspectiva do desenvolvimento das complicações. Por sua frequência e gravidade, destacam-se as complicações crônicas. A prevalência de complicações diabéticas varia, quando analisada a literatura médica, podendo esse fato ter como razões tanto a variabilidade na susceptibilidade genética entre as populações, como as diferenças metodológicas no diagnóstico das mesmas. As complicações crônicas, tanto as microvasculares (nefropatia, retinopatia e neuropatia) como as macrovasculares (eventos cardio e cerebrovasculares), proporcionam altas morbimortalidade e ônus sócio-econômico. Segundo informações do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, diabetes mellitus aparece como a sexta causa primária de internações hospitalares e contribui de forma significativa (30% - 50%) para outros fatores causais de internamento, tais como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatia, AVC e HA (Silvestre 1997). O diabetes ainda é a principal causa de amputações de membros inferiores, de cegueira adquirida, bem como dos pacientes que ingressam nas clínicas nefrológicas para realização de tratamento dialítico (Gross *et al.* 2005).

Boletim da OMS a respeito do diabetes mellitus no Caribe e na América Latina informou que o número de mortes em 2000 foi estimado em 339.035, incapacidade permanente causou um custo superior a 50 bilhões de dólares, enquanto a transitória cerca de 763 milhões de dólares. O custo anual associado ao diabetes foi estimado em aproximadamente US\$ 65 bilhões para o Caribe e a América Latina (Barceló *et al.* 2003).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), atualmente são três os critérios aceitos para o diagnóstico do diabetes mellitus (Sociedade Brasileira de Diabetes 2006):

- sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual acima de 200mg/dl. Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário das refeições;
- glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia;
- glicemia de 2 horas pós-sobrecarga de 75g de glicose (teste oral de tolerância à glicose, TOTG) acima de 200mg/dl. O teste de tolerância à glicose deve ser efetuado com os cuidados preconizados pela OMS, com colheita para diferenciação de glicemia em jejum e 120 minutos após a ingestão de glicose.

- É reconhecido um grupo intermediário de indivíduos em que os níveis de glicemia não preenchem os critérios para o diagnóstico de DM. São, entretanto, muito elevados para serem considerados normais. Nesses casos foram consideradas as categorias de glicemia de jejum alterada (GJA) e tolerância diminuída à glicose (TDG), cujos critérios são apresentados na Tabela 4:

Tabela 4. Valores de glicose (mg/dl) para diagnóstico de DM e seus estágios pré-clínicos

Categoria	Jejum*	2h após 75g de glicose	Casual**
Glicemia normal	<100		
Glicemia de jejum alterada	100 – 125	< 140	
Tolerância diminuída à glicose	100 – 125	140 – 199	
Diabetes mellitus	≥126	≥ 200	≥ 200 (com sintomas clássicos)

Adaptado de Galindo, Cavalcanti e Lyra (2008)

2.4. Diabetes mellitus e genética

2.4.1. Métodos de identificação de genes de susceptibilidade

Diabetes mellitus tipo 2 é doença que apresenta aspectos genéticos diversos. Embora existam apresentações de origem monogênicas, indubitavelmente as mais prevalentes têm apresentação poligênica, heterogeneidade genética e comportamento, de acordo com o modelo multifatorial. Embora o aspecto comportamental tenha grande influencia na sua instalação, essa doença apresenta evidencias para a importante contribuição do componente genético; a variação na prevalência entre diferentes grupos étnicos e o risco maior da doença entre parentes de primeiro grau são exemplos da sua presença (Elbein 2002; Horenstein e Shuldiner 2004).

Candidatos a variantes foram descobertos através de esforços de seqüenciamento e avaliação de SNPs nas bases públicas de dados, proporcionando muitas descobertas (Sachidanandam *et al.* 2001). Com a ajuda de estudo de associação de todo o genoma (GWAS), diversos locos genéticos foram implicados em fenótipos complexos (Florez 2008). O método GWAS permite a identificação de qualquer gene ou seqüência reguladora sem que haja um conhecimento prévio de sua função, ou seja, o genoma é analisado sem que haja uma hipótese inicial dos genes envolvidos na doença.

Outra estratégia de detecção de eventuais genes envolvidos com o DM2, por exemplo, é a investigação de genes candidatos. Nessa, os genes que serão estudados são selecionados caso sua função biológica sugira estar envolvida com a doença (candidatos biológicos) ou caso pertençam a uma região previamente identificada por clonagem posicional (candidatos posicionais). Em seguida, é avaliada a associação entre o polimorfismo genético e o fenótipo da doença nesses genes (Videira *et al.* 2006).

A grande maioria dos portadores de DM2 resulta de alterações de vários genes, cada um apresentado efeito parcial e provavelmente aditivo. Inúmeros locos genéticos têm sido convincentemente associados com DM2, 14 deles recentemente descobertos, cada um com seu tamanho aproximado de efeito para o desenvolvimento dessa disfunção (Scott *et al.* 2007; Zeggini *et al.* 2007), combinados numa metanálise completa (Zeggini *et al.* 2008) e seguido de replicação em aproximadamente 50.000 amostras independentes (Steinthorsdottir *et al.* 2007). Esse esforço conjunto rendeu 6 locos genéticos adicionais associados com o DM2 (Florez 2008).

2.4.2. Fator de transcrição 2 semelhante ao 7 (*TCF7L2*) e Diabetes Mellitus tipo 2

Diante do vasto manancial de descoberta na genética, um dos genes de maior correlação com o DM2 é o fator de transcrição 2 semelhante ao 7 (*TCF7L2*). Esse gene foi identificado através de estudos de ligação e foram confirmados através do método do gene candidato (Cox e Freeman 2006). Em 2006, Grant e cols. (2006), após explorar múltiplos sinais de ligação, encontrou no *TCF7L2* forte efeito no risco para o DM2 (Figura 1). Desde então, essa associação foi analisada em diversas amostras de todo o mundo (Duggirala *et al.* 1999; Vionnet *et al.* 2000; Wiltshire *et al.* 2001; Reynisdottir *et al.* 2003; Scott *et al.* 2006; Bodhini, *et al.* 2007; Chang *et al.* 2007; De Silva *et al.* 2007; *Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT et al.* 2007; Guo *et al.* 2007; Kimber *et al.* 2007; Ng *et al.* 2007; Parra *et al.* 2007; Sale *et al.* 2007; Sladek *et al.* 2007; Zeggini *et al.* 2007; González-Sánchez *et al.* 2008; Marquezine *et al.* 2008; Rees *et al.* 2008; van Hoek *et al.* 2008; Gloyn *et al.* 2009; Takeuchi *et al.* 2009; Yan *et al.* 2009). Várias metanálises (Caushi *et al.* 2007; Luo *et al.* 2009; Tong *et al.* 2009) e revisões (Florez 2007; Frayling 2007; Weedon 2007; Caushi e Froguel 2008; Jin e Liu, 2008; Welters e Kulkarni, 2008) acerca da correlação gene *TC7L2* e DM2 têm sido reportadas. O *TCF7L2* mostrou associação com a probabilidade aumentada 30-50% para cada alelo herdado de desenvolver DM2, aproximadamente o dobro do observado com a maioria dos outros genes de susceptibilidade o DM2 (Hattersley 2007).

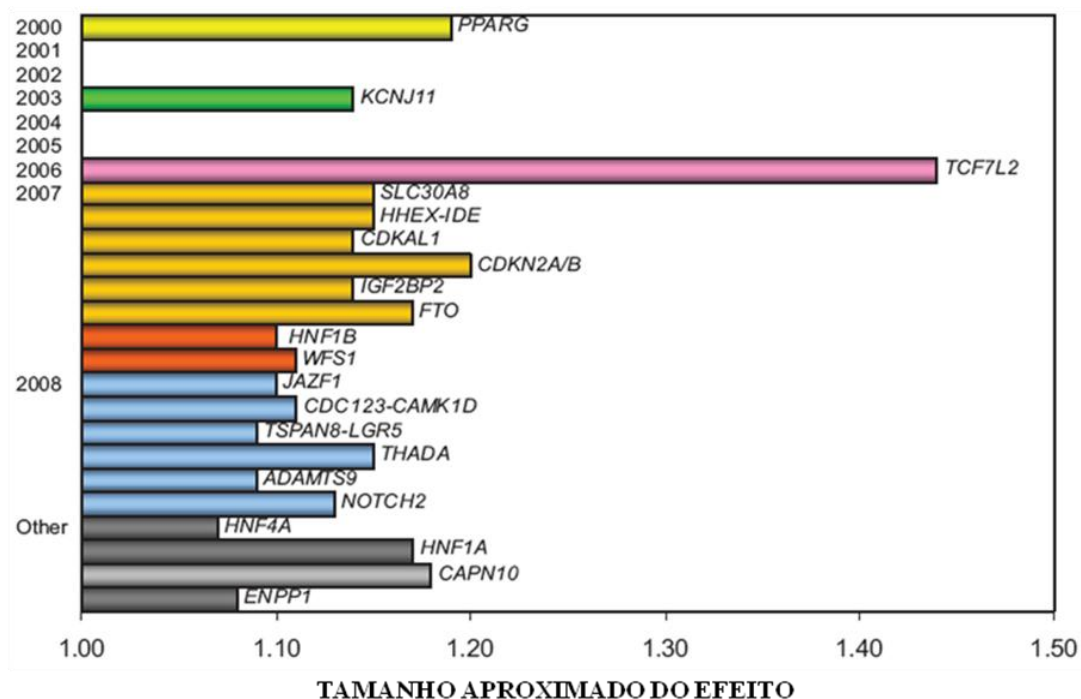


Figura 1. Cronologia da descoberta dos genes associados ao DM2, através do ano de publicação definitiva e tamanho aproximado do efeito (Florez 2008)

O gene *TCF7L2* abrange uma região de 215.863 bases no cromossomo 10 posição q25.3 (Figura 2), consistindo de 14 éxons e 13 íntrons (Durval *et al.* 2000; Damcott *et al.* 2006) e é membro da família do fator de célula *T* (*TCF*), grupo contendo uma caixa de alta mobilidade, que desempenha papel na ativação de muitos genes a partir da via de sinalização Wnt, tendo importante comportamento no aumento da susceptibilidade ao DM2 (Nelson e Nusse 2004; Prunier *et al.* 2004; Papadopoulou e Edlund 2005; Yi *et al.* 2005; Damcott *et al.* 2006; Helgason *et al.* 2007).

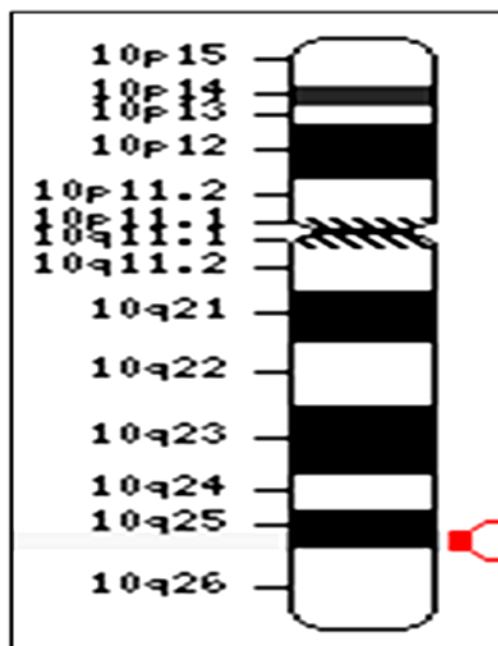


Figura 2. Idiograma mostrando a localização do gene TCF7L2 no cromossomo 10 (vermelho) (OMIM 2009)

O termo Wnt surgiu a partir da combinação dos genes *Wg* (Sharma e Chopra 1976) e o *proto-oncogen Int-1* (Rijsewijk *et al.* 1987), caracterizados por, apesar de estabelecerem efeitos diferentes em organismos diversos, serem homólogos, com origem evolucionária comum, evidenciada por seqüências de aminoácidos similares de suas proteínas codificadas. O entendimento de que genes semelhantes produzem efeitos diferentes revelou que o Wnt faz parte de uma classe de ligantes de profunda importância no processo de desenvolvimento dos organismos multicelulares (Coombs *et al.* 2008). É família de glicoproteínas secretadas que influenciam o desenvolvimento de células através de mecanismos autócrinos e parácrinos. Existem três caminhos conhecidos de sinalização de Wnt: a Wnt / β -catenina (canônica), a Wnt/Ca²⁺ e a Wnt/ via polaridade, que ativam diferentes rotas de sinalização intracelular (Miller 2002). Destas, a via Wnt/ β -catenina, também chamada via canônica, é a mais bem caracterizada, na qual ligantes Wnt regulam a transcrição de genes, controlando os níveis das proteínas e localização da proteína multifuncional β -catenina (Willert e Nusse 1998; Akiyama 2000; Miller 2002). Na ausência de sinalização de Wnt, a *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK3 β), proteína polipose adenomatosa coli, axina e β -catenina formam um "complexo de destruição", permitindo a GSK3 β fosforilar a β -catenina em resíduos de serina e treonina, direcionando a β -catenina para ubiquitinação e degradação pelos proteassomas (figura 3a). A ativação da via canônica (Figura 3b) ocorre através da ligação de ligantes Wnt ao receptor *frizzled* (ondulado) e seus co-receptores, *low-density lipoprotein receptor-related protein*

(LRP) 5 e 6, levando a ativação de uma proteína intracelular, *disheveled* (DSH). Essa desencadeia sinalização intracelular que leva à fosforilação serina / treonina, inativação de GSK3 β e desestabilização do complexo de destruição, impedindo a fosforilação GSK3 β da β -catenina. Esse evento permite o acúmulo e a translocação nuclear da β -catenina. Uma vez dentro do núcleo, a β -catenina age em combinação com o Tcf e as famílias dos fatores de transcrição fator potencializador linfóide (Lef), dentre os quais o *TCF7L2*, para estimular a transcrição de genes responsivos ao Wnt, sendo mais de 60 desses envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celular (Willert e Nusse 1998; Akiyama 2000; Miller 2002; Smith 2007).

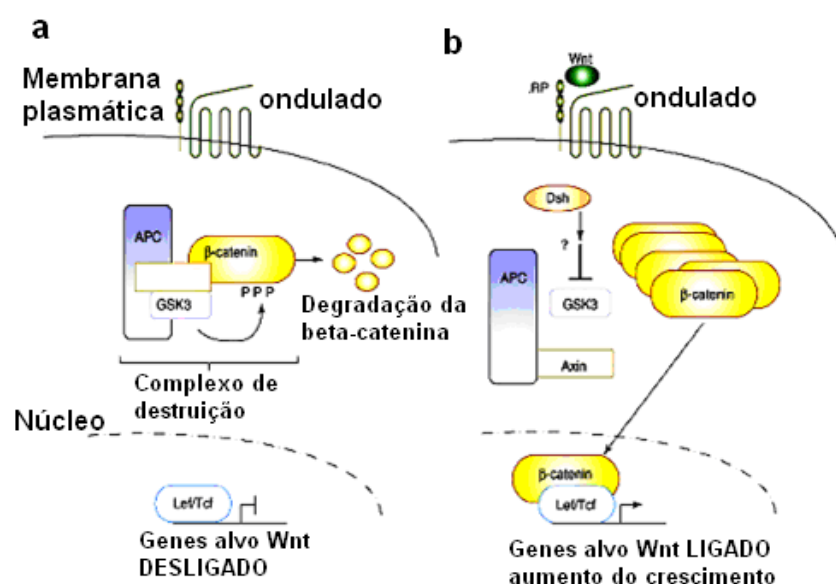


Figura 3. Via de sinalização Wnt canônica. (a) Na ausência de sinalização Wnt, β -catenina faz parte do "complexo de destruição", sendo os demais componentes a polipose adenomatosa coli (APC), axina e glicogênio sintase kinase 3- β (GSK3 β). Este complexo permite GSK3 β fosforilar resíduos de serina e treonina da β -catenina, evitando a transcrição da β -catenina nos genes alvo. (b) Ativação da via de sinalização Wnt ocorre quando os ligantes Wnt acoplam-se à superfície celular dos receptores ondulados em combinação com o co-receptor relacionado ao receptor da lipoproteína de baixa densidade (LRP). A ativação deste complexo desencadeia uma cascata de sinalização intracelular, causando fosforilação de resíduos de serina / treonina e inibição da GSK3 β . A inibição da atividade GSK3 β leva à desmontagem do complexo de destruição, a β -catenina não é mais degradada e pode acumular-se no citoplasma. Daí ocorre a translocação de β -catenina para o núcleo, onde, em combinação com o fator potencializador linfóide (Lef)/fator célula-T (Tcf), ativa a transcrição dos genes sensíveis à sinalização Wnt (Welters e Kulkarni 2008).

Estudos propõem que a sinalização Wnt tem um papel na regulação da função secretora da célula β pancreáticas maduras. O primeiro relato surgiu a partir da deleção do co-

receptor Wnt, o LRP5, em ratos, levando a alterações no metabolismo da glicose e do colesterol, ocorrendo intolerância à glicose frente a uma dieta padrão normal (Fujino *et al.* 2003). Experimentos *in vitro* utilizando ilhotas isoladas desses animais encontraram uma reduzida secreção da insulina estimulada pela glicose, que se correlaciona com uma diminuição na expressão de vários genes específicos das células β pancreáticas, incluindo glicoquinase, membros da família dos fatores de transcrição do fator nuclear hepático (HNF) e genes envolvidos na sinalização insulínica. Isto é ainda evidenciado em ilhotas isoladas de ratos e humanas, nas quais a redução do *TCF7L2* reduz a secreção de insulina estimulada pela glicose, a expressão de insulina, o *pancreatic and duodenal homeobox 1* (também chamado fator 1 promotor da insulina, PDX1) (necessário para o desenvolvimento e maturidade das células β pancreáticas) e a concentração de insulina (Shu *et al.* 2008). Estudos em humanos com polimorfismos do *TCF7L2* e predispostos ao DM2 evidenciaram intolerância à glicose em resposta ao teste oral de tolerância à glicose, mas não ao teste intravenoso. Isso sugere um defeito no eixo entero-insular (Lyssenko *et al.* 2007; Schafer *et al.* 2007) a rede de comunicação neural e endócrina entre o intestino e as ilhotas pancreáticas que provoca a elevação da secreção de insulina em resposta à alimentação. O *hormônio glucagon like peptide-1* (GLP-1) é um componente central deste eixo.

O GLP-1 é liberado pelas células endócrinas do intestino em resposta à ingestão de alimentos e atua sobre as células β pancreáticas potencializando a secreção de insulina estimulada pela glicose (Baggio e Drucker 2007). Foi proposto que o defeito na tolerância à glicose oral em pacientes com variantes *TCF7L2* é resultado da deterioração da secreção do GLP-1 pelas células intestinais. Isto é baseado em um estudo implicando a via Wnt na regulação célula-específica do gene do pró-glucagon (glu), precursor do GLP-1 (Prunier *et al.* 2004; Yi *et al.* 2005). O *TCF7L2* foi considerado essencial para a transcrição glu, portanto, para a síntese do GLP-1, em uma linhagem de células endócrinas do intestino (Yi *et al.* 2005).

Além do seu potencial papel na regulação da secreção de insulina estimulada pela glicose, evidências indicam que a via Wnt está envolvida na sobrevivência das células β pancreáticas. Ativação da sinalização Wnt em linhagens de células β ou ilhotas de ratos resultam em aumento na proliferação de células β pancreáticas (Cozar-Castellano *et al.* 2006; Rulifson *et al.* 2007; Schinner *et al.* 2008). Além disso, aumentando a expressão de β -catenina em ilhotas *in vivo* provoca uma expansão da massa de células β funcional (Rulifson *et al.* 2007). A depleção do *TCF7L2* em ilhotas humanas provocou diminuição na proliferação das células β pancreáticas, aumento nos níveis de apoptose e diminuição drástica nos níveis de AKT (também chamada proteína kinase B, p-AKT)), um importante fator de sobrevivência das células β e a super expressão de *TCF7L2* tanto em ilhotas de ratos como em

humanas, protege as células contra toxicidade induzida pela glicose e citocinas, com uma redução na atividade de caspase 3 e níveis de apoptose (Shu *et al.* 2008).

A via canônica de ativação Wnt é provavelmente muito abrangente, com cruzamentos adicionais e interações com outras vias de sinalização (Figura 4), destacando-se:

- Estudo demonstrou a ativação da via de sinalização Wnt pelo GLP-1 (Liu e Habener 2008). Em ilhotas isoladas, o GLP-1 e exendina-4 (um agonista de longa ação do receptor do GLP-1) ativaram a sinalização de Wnt e aumentaram a expressão dos genes responsivos ao Wnt. A ativação da sinalização Wnt pelo GLP-1 foi mediada através das enzimas Akt e *protein kinase A* (PKA), mas independente de GSK3 β (Figura 4a). O envolvimento da Akt neste caminho é ainda incerto, no entanto, a exendina-4 eleva os níveis de adenosina monofosfato cíclico (AMPC), causando a ativação de PKA, o que pode potencialmente ativar diretamente a β -catenina e aumenta a transcrição β -catenina / Tcf (Hino *et al.* 2005). GLP-1 e exendina-4 já demonstraram aumentar a proliferação e sobrevivência das células β pancreáticas (Xu *et al.* 1999; Egan *et al.* 2003; List e Habener 2004) e a inibição da sinalização Wnt diminui a proliferação das células β em resposta à exendina-4 (Liu e Habener 2008), indicando que a proliferação das células β pancreáticas mediada pelo GLP-1 depende da ativação da sinalização Wnt.

- A GSK3 β pode ser fosforilada e, assim, inibida pela cascata de sinalização insulínica, via ativação da *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) e da Akt (Patel *et al.* 2004) (Figura 4b).

- A β -catenina em combinação com α -catenina, forma um elo entre a caderina-E e a actina do citoesqueleto (Aberle *et al.* 1996; Brembeck *et al.* 2006) (Figura 4c). Recentes evidências apontam para um papel de junções de adesão na regulação da proliferação das células β , com a super expressão da caderina-E causando diminuição na proliferação células β , enquanto que a redução dos níveis de caderina-E tem o efeito contrário (Figura 4c) (Carvell *et al.* 2007).

- A β -catenina forma complexo com o receptor *c-met*. A ativação deste receptor ocorre através da ligação de seu ligante, o *hepatocyte growth factor* (HGF), um conhecido ativador da proliferação das células β pancreáticas (Daí *et al.* 2005). Em hepatócitos, a ativação c-met provoca a fosforilação da tirosina e liberação de β -catenina, com a sua subsequente translocação para o núcleo de uma forma Wnt independente, levando à indução de proliferação (Monga *et al.* 2002) (figura 4d).

- A β -catenina pode também se ligar aos fatores de transcrição da família *forkhead box* (FOXO) e reforçar a transcrição dos genes regulados pelo FOXO (Essers *et al.* 2005) (Figura 4e). O FOXO1 tem um papel importante na regulação da sobrevivência e

proliferação de células β pancreáticas (Kitamura *et al.* 2005; Buteau e Accili 2007) e a β -catenina poderia potencialmente modular a transcrição gênica regulada pelo FOXO1, bem como proliferação de células β .

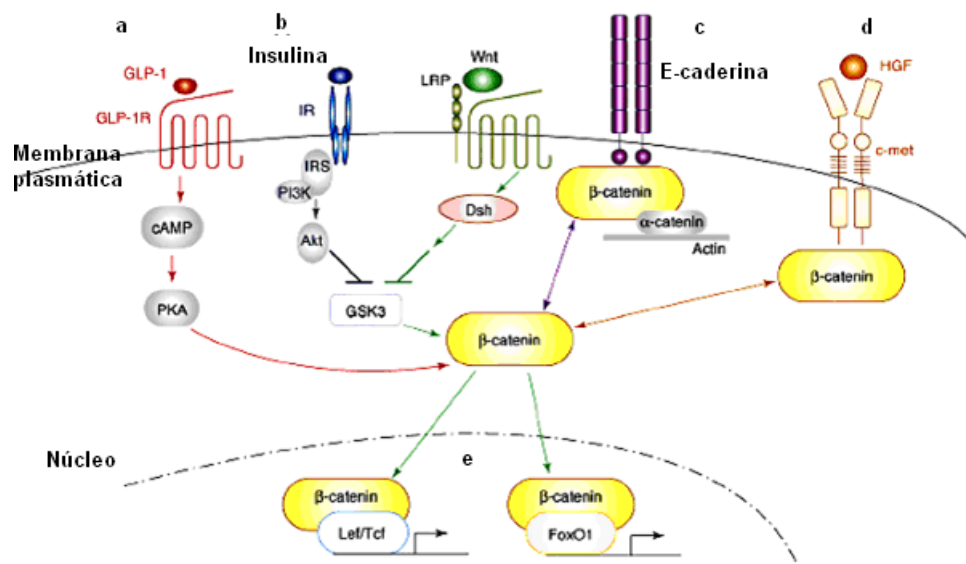


Figura 4. Conversa cruzada entre Wnt e importantes vias de sinalização das células β . Componentes centrais da via canônica, tais como GSK3 β e β -catenina, também têm importantes funções na via de sinalização das células β . (a) Ativação da ligação dos receptores do GLP-1 pelo GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) ou Extendina-4 (um agonista de longa ação do receptor do GLP-1) causa elevação dos níveis de AMPc, que leva à ativação de PKA (proteína quinase A) (via mostrada em vermelho). PKA pode fosforilar diretamente a β -catenina e inibir sua conseqüente degradação. (b) GSK3 β também é alvo através da via de sinalização da insulina (em azul). Ativação do receptor da insulina causa fosforilação dos resíduos de serina e treonina das proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS), ativação do fosfatidil inositol 3-quinase (PI3K) e da Akt (Proteína quinase B). Akt é capaz de fosforilar a GSK3 β em resíduos de serina e treonina, causando inativação de GSK3 β . (c) β -catenina é um importante componente das proteínas que constituem junções das células de adesão (em roxo). Em combinação com um α -catenina, a β -catenina forma um elo entre a E-caderina e a actina do citoesqueleto. (d) β -catenina também pode ter outros sócios de ligação adicionais, incluindo o receptor c-MET (em laranja). A ativação do receptor do c-met através da ligação dos ligantes do HGF (fator de crescimento hepático) leva a fosforilação em tirosina da β -catenina e sua liberação do complexo do receptor. (e) Além de regular a transcrição gênica em combinação com a família dos fatores de transcrição Lef/ Tcf de fatores de transcrição, a β -catenina também pode se ligar ao fator e transcrição FOXO1. Isto representa a possibilidade de que a β -catenina module genes adicionais importantes para a sobrevivência e função das células β através da sua capacidade de se ligar ao FOXO1 (Welters e Kulkarni 2008).

O gene *TCF7L2* humano tem pelo menos quatro marcadores polimórficos associados com o DM2 (Tong *et al.* 2009). São eles:

(1) substituição (C $\rightarrow$ T) (posição genômica: 114748339) no SNP *rs7903146* do íntron 3 (Grant *et al.* 2006);

(2) substituição (T $\rightarrow$ C) (posição genômica: 114744078) no SNP *rs7901695* do íntron 3 (Grant *et al.* 2006);

(3) substituição (G→T) (posição genômica: 14798892) no SNP *rs12255372* do *íntron* 4 (Grant *et al.* 2006);

(4) substituição (G→C) (posição genômica: 114797037) no SNP *rs11196205* do *íntron* 4 (Scott *et al.* 2006).

2.5. Genotipagem através de PCR em tempo real com sondas Taqman

A análise quantitativa da sequência do ácido nucléico tem tido um papel importante em muitos campos da pesquisa biológica. Mensuração da expressão gênica (RNA) tem sido amplamente utilizada na monitorização de respostas biológicas a vários estímulos (Tan *et al.* 1994, Huang *et al.* 1995; Prud'homme *et al.* 1995). Vários métodos têm sido descritos para a análise quantitativa de sequências de ácidos nucléicos, tanto para o RNA quanto para o DNA (Sharp *et al.* 1980; Thomas 1980). A PCR tem provado ser uma poderosa ferramenta para a análise quantitativa do ácido nucléico.

Vários sistemas de detecção são utilizados para análise do PCR quantitativo e do PCR transcriptase reversa. Um novo método foi desenvolvido para a análise quantitativa do DNA. O ensaio é baseado no uso da 5' nuclease, primeiramente descrito por Holland e cols. (1991). O método utiliza a atividade 5' nuclease de Taq polimerase para clivar uma sonda de hibridação não extensível, durante a fase de extensão de PCR. A abordagem utiliza sonda de hibridização fluorogênica duplamente marcada (Lee *et al.* 1993; Bassler *et al.* 1995; Livak *et al.* 1995). A nuclease de degradação da sonda de hibridação libera a extinção da emissão fluorescente, resultando no pico de emissão fluorescente. O uso de um detector de sequência (ABI Prism) permite a medição de espectros de fluorescência de todas as 96 fontes do termociclador continuamente durante a amplificação PCR. Portanto, as reações são monitoradas em tempo real. A partir daí se encontra a análise quantitativa da sequência do DNA alvo.

3. OBJETIVOS

Apesar da importância do levantamento de dados sobre DM2 devido á sua alta incidência no mundo, bem como das comorbidades freqüentemente presentes e que agravam os riscos à saúde quando superponentes, tais como HA e SM, até o momento são poucos os estudos a respeito da prevalência dessas condições, bem como de ocorrência de polimorfismos genéticos relacionados ao DM2 nas populações sul-americanas (Marquezine *et al.* 2008), sem evidencias dessa análise na população do sertão do nordeste brasileiro.

3.1. Objetivo geral

- Determinar a prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2, bem como verificar a ocorrência de polimorfismos dos principais SNPs no gene *TCF7L2*, relacionados ao diabetes mellitus tipo 2 em amostra da população do Município de Triunfo, Pernambuco.

3.2. Objetivos específicos

1. Determinar a prevalência de hipertensão arterial, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 em amostra representativa da população adulta (30 anos de idade ou mais) do distrito de Canaã, Triunfo, Pernambuco.

2. Avaliar a associação dos SNPs rs7903146, rs7901695, rs12255372 e rs11196205 com a relação com diabetes no Município de Triunfo, Pernambuco.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Estudo de prevalência de síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus tipo 2

De março de 2008 a julho de 2009 realizou-se um estudo transversal em amostra constituída por 198 indivíduos, representativa da população adulta (≥ 30 anos) no Distrito de Canaã, município de Triunfo, Estado de Pernambuco, que foi estratificada por faixa etária. O município de Triunfo está situado a 449 km do Recife, no sertão Pernambucano, microrregião do Pajeú com população de 15.770 habitantes, sendo 6394 aqueles com 30 anos de idade ou mais (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2009).

O projeto do estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) (registro nº 190/2006). Os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no número de famílias residentes no Distrito de Canaã, sendo encontradas 234 famílias. Dos 1817 questionários distribuídos e respondidos no Distrito de Canaã, foi realizado sorteio dos participantes da amostra, sendo escolhido apenas um indivíduo por cada família. Das 234 famílias, 198 preencheram todas as etapas de estudo. Foi levantada a composição da amostra por faixa etária e por sexo. Em caso de recusa, escolhia-se o familiar de idade mais próxima e assim por diante. Foram critérios de exclusão: gravidez, doenças consuptivas e psiquiátricas graves, déficit mental ou retardo mental e pacientes acamados. Os entrevistadores foram devidamente treinados e supervisionados por um coordenador de campo. Os participantes responderam ao questionário padronizado e codificado com dados pessoais, hábitos de vida, bem como conhecimento ou não de HA, SM ou DM2. A seguir, foram avaliadas as entrevistas e realizadas as medidas da PA, frequência cardíaca e medidas antropométricas. Foi também coletado sangue dos participantes, que foram orientados para fazer jejum de 12 horas antes dessa coleta, que teve o objetivo de realizar os exames bioquímicos específicos.

As prevalências de HA, SM e DM2 foram calculadas por contagem direta e expressa em "indivíduos/mil". Por não existir uma esperada nestas medidas para a população estudada, não foi utilizado um teste de hipótese. Analisou-se no máximo a conveniência da proporção. Analisou-se a homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, idade, renda mensal, grau de escolaridade, atividade física, tabagismo, índice de massa corpórea, presença de hipertensão arterial, síndrome metabólica e DM2. Os dados foram submetidos à análise estatística por

método do Qui-Quadrado (χ^2), com significância de 5% ($p < 0,05\%$), bem como realizados intervalos de confiança de 95% para comparar proporções.

Para o diagnóstico de síndrome metabólica, foi utilizado o critério preconizado pela IDF, ou seja, analisando a circunferência abdominal, PA, glicemia de jejum, triglicérides e colesterol HDL (Tabela 3) (*International Diabetes Federation* 2006). Indivíduos que apresentaram pelo menos 3 dos seguintes quadros preenchem os critérios diagnósticos: (a) circunferência abdominal >90 cm para homens e >80 cm para mulheres, (b) PA $\geq 130/85$ mmHg, (c) triglicérides ≥ 150 mg/dl, (d) HDL < 40 para homens e < 50 para mulheres, (e) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl.

A PA foi mensurada três vezes, com intervalo mínimo de dois minutos, no braço direito de cada indivíduo, sentado, após pelo menos cinco minutos de repouso, através de um aparelho oscilométrico eletrônico e digital validado (Omron 705CP; Dupont, Paris, France) (O'Brien *et al.* 1996) Para a definição da categorização dos níveis pressóricos, foram utilizados os critérios das Sociedades Brasileiras de Cardiologia, de Hipertensão e de Nefrologia (Tabela 1) (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia 2007) sendo o diagnóstico de HAS feito quando encontrada PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos. Mesmo nos indivíduos que referiram ser hipertensos foi aferida a PA. Os indivíduos foram classificados em normotensos e hipertensos.

Para o diagnóstico de DM2, os indivíduos foram rastreados com glicemia capilar de jejum (GCJ). Os diagnósticos de DM2, TDG e GJA, foram baseados nos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (Tabela 4) (Sociedade Brasileira de Diabetes 2006), ou seja, além daqueles com diagnóstico prévio de DM2, foram considerados portadores de diabetes aqueles com glicose de jejum ≥ 126 mg/dl ou glicemia plasmática ≥ 200 mg/dl 2 horas após ingestão de 75 g de glicose anidra (TOTG), teste este realizado em todos os que apresentaram glicemia de jejum entre 100 mg/dl e 125 mg/dl, bem em 1 de cada 6 indivíduos apresentando glicemia de jejum < 100 mg/dl. Foram considerados portadores de GJA todos aqueles que apresentaram glicemia de jejum entre 100 mg/dl e 125 mg/dl e glicemia após TOTG < 140 mg/dl. Foram considerados portadores de TDG aqueles apresentando glicemia após TOTG entre 140 mg/dl e 199 mg/dl.

Foram ainda analisadas algumas características da população estudada, tais como nível socioeconômico e escolaridade, bem como algumas comorbidades e fatores de risco. A classificação dos níveis socioeconômicos adotou como critério o número de salários mínimos recebidos mensalmente, sendo subdivididos em: < 1 salário mínimo, 1 a 2 salários mínimos e mais de 2 salários mínimos. Quanto à escolaridade, o critério baseou-se na lei de Diretrizes e

Bases da Educação Nacional - LEI 9394-96 (Brasil, 2006) que utiliza os termos ensino fundamental (equivalente ao 1º grau), ensino médio (equivalente ao 2º grau) e ensino superior. Aqueles sem qualquer escolaridade foram nominados de analfabetos. Quanto à comorbidades e fatores de risco, foram coletados dados quanto ao tabagismo, atividade física e peso corporal. Para hábito de fumar, foram considerados tabagistas aqueles indivíduos fumando qualquer quantidade de cigarros, excetuando-se os que nunca fumaram ou pararam de fumar há pelo menos 30 dias. Para avaliação de atividade física, foram considerados praticantes aqueles que fazem algum exercício pelo menos 3 horas semanais de uma ou mais das seguintes atividades no lazer: caminhar, dançar, nadar, pedalar, correr ou outra atividade física esportiva, inclusive treinamento para competições. Para o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade foi utilizado o cálculo IMC (peso/altura em metros ao quadrado). Aqueles que apresentaram $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ foram considerados abaixo do peso, aqueles com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 foram considerados de peso normal, IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m^2 foram considerados com sobrepeso e aqueles com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ foram considerados obesos (World Health Organization 2004).

4.2. Coleta de material de diabéticos para análise genética

A coleta do material biológico (sangue) foi realizada no distrito de Canaã, numa amostra de 112 indivíduos diabéticos do tipo 2 e 228 indivíduos não diabéticos, perfazendo um total de 340 amostras. Os participantes do estudo de análise genética foram identificados como portadores ou não de DM2, inicialmente pelos agentes de saúde do Município de Triunfo, em seguida confirmado ou não seu diagnóstico através de avaliação laboratorial (glicemia de jejum plasmática e/ou hemoglobina glicosilada A1c). A seleção dos participantes dessa amostra, portanto, foi independente daquela para a amostra dos estudos de prevalência de DM2, SM e HA. O material destinado a realizações de testes genéticos foi coletado em ACD e enviado sob refrigeração para o Laboratório de Genética Molecular Humana, da Universidade Federal de Pernambuco.

4.2.1. Extração do DNA

A extração do DNA do material biológico foi realizada utilizando a técnica do *Mini Salting Out*. Esta pode ser dividida em três fases: separação dos leucócitos, digestão e eliminação de proteínas utilizando proteinase K, finalmente precipitação e lavagem do DNA. Após conclusão da extração, o material foi incubado na estufa a 55°C durante 25 minutos, logo depois foi re-suspendido em 35 µl de água de Milli-Q autoclavada, agitado no *vortex*,

dado um pulso de centrifugação e quantificado no espectrofotômetro *Ultrospec 2100 Pro* por três vezes e utilizada média das aferições. Ao final as amostras foram diluídas para 100 ng/μl, adicionando água Milli-Q autoclavada. Desse material foram retirados 10 μl e enviados para o Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), onde se realizarão as genotipagens para os SNPs do gene *TCF7L2*, através de PCR em tempo real.

4.2.2. Genotipagem

Foram genotipados quatro SNPs do *TCF7L2*: *rs7901695* (T→C), *rs7903146* (C→T), *rs12255372* (G→T) e *rs11196205* C→C. A genotipagem foi feita através de PCR em tempo real, utilizando sondas TaqMan. Para a preparação do material foram utilizados o Máster Mix, composto de Taq DNA polimerase, dNTPs e tampão; sonda de hidrólise Taqman, juntamente com os primers para a região em estudo; água Milli-q autoclavada e o DNA estudado. Para a preparação do material da PCR para a amostra, foram utilizados 2,5 μl de Máster Mix, sendo esse composto por 0,25 μl de sonda, 1,25 μl de água e 1,0 μl de DNA.

Foi adicionado 1 μl do DNA a ser genotipado a um tubo *eppendorf*. Depois foi preparada uma mistura com o Master Mix, a sonda com os *primers*.. Foram adicionados 4 μl da mistura a cada tubo *eppendorf* e levado para o aparelho, Rotor-Gene 3000. A leitura foi feita através do software Rotor-Gene versão 6 build 41 que fornece a informação do alelo amplificado, normal ou mutante, através da fluorescência emitida pelos marcadores da sonda (VIC ou FAM).

5. RESULTADOS

Na amostra constituída por 198 indivíduos, 68 (34,4%) eram homens e 130 (65,6%) mulheres, com idade média de 57,4 anos (31-90 anos), sendo 56,7 anos entre os homens e 57,7 anos entre as mulheres (Tabela 5). Quanto à composição da amostra segundo as características de interesse, para o grau de escolaridade, 13,1% eram analfabetos, 80,0% tinham ensino fundamental incompleto e 6,9% tinham ensino médio incompleto. Na amostra não havia indivíduos com ensino superior. Para a renda mensal individual, 81,3% dos indivíduos ganhavam menos de 1 salário mínimo, 16,7% ganhavam entre 1 e 2 salários mínimos e 2,0% tinham renda de mais de 2 salários mínimos. Quanto aos hábitos, 28,2% dos indivíduos eram fumantes e 71,8% não fumantes; 27,8% praticavam atividade física pelo menos 3 vezes por semana e 72,2% não o faziam.

Tabela 5. Composição por sexo e faixa etária (%) da amostra estudada, Triunfo, PE, 2009.

Faixa etária (anos)	Amostra (%)	
	Masculino	Feminino
30-39	3,0	5,6
40-49	7,1	11,6
50-59	11,1	18,7
60-69	7,1	14,6
≥ 70	6,1	15,1
Total	34,4	65,6

5.1. Prevalência de hipertensão arterial

Entre os 198 indivíduos estudados, 127 (64,1%) apresentaram quadro compatível com hipertensão arterial. Dos 127 hipertensos, 73 indivíduos (57,5%) relataram saber de seu diagnóstico, enquanto 54 (42,5%) não sabiam de sua condição.

A análise individualizada por sexo mostrou prevalência relativa de HA (referida + observada) significativamente mais elevada em mulheres (70,8%) do que em homens (51,5%) ($p < 0,01$) (Tabela 6). Quanto à idade, houve associação positiva e significativa entre aumento da faixa etária e prevalência de HA ($p < 0,01$). Dos hipertensos que tinham diagnóstico

prévio, 31,3% se encontravam com PA < 140/90 mmHg e 91,0% tinham medicação prescrita. Daqueles com medicação prescrita, 29,5% apresentavam a PA controlada.

Tabela 6. Número de pessoas estudadas para a prevalência (%) de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95%, por sexo e por faixa etária, Triunfo, PE, 2009

Idade (anos)	Masculino			Feminino			P 0,01
	n	%	IC(95%)	n	%	IC(95%)	
30-39	6	33,3	(00,0-71,0)	11	36,4	(7,90-64,0)	
40-49	14	35,7	(10,6-60,7)	23	56,5	(36,2-76,7)	
50-59	22	59,1	(38,5-79,6)	37	75,7	(61,8-89,5)	
60-69	14	64,3	(39,2-89,3)	29	75,9	(60,3-91,4)	
≥70	12	50,0	(21,7-78,2)	30	83,3	(69,9-96,6)	
Total na amostra	68	51,5	(39,6-63,3)	130	70,8	(62,9-78,6)	< 0,01
Prevalência global			64,1 (57,4 - 70,7)				

Tabela 7. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica por grau de instrução e poder aquisitivo em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	Porcentagem na amostra	Prevalência de Hipertensão arterial (IC 95%)	P
Escolaridade	Analfabeto	13,1	73,9 (55,9 - 91,8)	0,591
	Fundamental incompleto	80,0	67,1 (59,3 - 74,8)	
	Médio incompleto	6,9	58,3 (30,4 - 86,1)	
Renda mensal	< 1 salário mínimo	81,3	68,9 (61,7 - 76,0)	<0,05
	1-2 salários mínimos	16,7	42,4 (25,5 - 59,2)	
	> 2 salários mínimos	2,0	50,0 (1,00 - 99,0)	

Na tabela 7, a prevalência de HA é apresentada de acordo com o grau de escolaridade e rendimento mensal. Não houve associação entre as taxas de HA e grau de escolaridade ($p = 0,591$), entretanto indivíduos com renda mensal inferior a 1 salário mínimo apresentaram prevalência significativamente maior de HA quando comparado aos demais patamares de renda ($p < 0,05$).

A relação entre HA com os fatores de risco cardiovascular e co-morbidades está representada na tabela 8. Não houve associação entre as taxas de HA e atividade física, bem

como com presença de tabagismo ou DM2. Entretanto, os indivíduos com aumento do peso (sobrepeso e obesidade, IMC ≥ 25 kg/m²) e portadores de SM apresentaram maior prevalência de HA, quando comparados aos indivíduos sem essas condições ($p < 0,01$).

Tabela 8. Porcentagem de fatores de risco cardiovascular e comorbidades na amostra e prevalência de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	Porcentagem na amostra	Prevalência de Hipertensão Arterial (IC 95%)	P
Tabagismo	Sim	28,2	76,0 (64,0 - 87,9)	0,196
	Não	71,8	65,3 (56,9 - 73,6)	
Atividade física	Sim	27,8	70,9 (57,6 - 84,1)	0,818
	Não	72,2	68,9 (60,5 - 77,2)	
IMC (kg/m ²)	< 25	48,6	54,9 (44,7 - 65,1)	<0,01
	25-29,9	35,8	75,0 (64,3 - 85,6)	
	≥ 30	15,6	78,6 (63,4 - 93,7)	
DM2	Sim	13,6	68,0 (49,7 - 86,2)	0,813
	Não	86,4	64,2 (56,7 - 71,6)	
SM	Sim	48,5	82,3 (74,6 - 89,9)	<0,01
	Não	51,5	47,1 (37,4 - 56,7)	

IMC = índice de massa corpórea, SM = síndrome metabólica, DM2 = diabetes mellitus tipo 2

5.2. Prevalência de síndrome metabólica

Dos 198 indivíduos estudados, 96 (48,5%) eram portadores de síndrome metabólica. A análise por sexo mostrou prevalência de SM significativamente mais elevada em mulheres (60,8%) do que em homens (25,0%) ($p < 0,01$) (Tabela 9). Em relação à idade, houve associação positiva e significativa entre aumento da faixa etária e prevalência de SM ($p < 0,01$).

Tabela 9. Número de pessoas estudadas, prevalência (%) de síndrome metabólica e intervalo de confiança (IC) de 95%, por faixa etária e total e por sexo, Triunfo, PE, 2009

Masculino				Feminino			P
Idade (anos)							<0,01
	n	%	IC(95%)	n	%	IC(95%)	
30-39	6	16,7	(0,00-45,6)	11	18,2	(0,00-41,0)	
40-49	14	21,4	(0,00-42,8)	23	34,8	(15,3-54,2)	
50-59	22	31,8	(12,3-51,2)	37	73,0	(58,6-87,3)	
60-69	14	14,3	(0,00-32,6)	29	82,8	(69,0-96,5)	
≥70	12	33,3	(6,60-59,9)	30	60,0	(42,4-77,5)	
Total na amostra	68	25,0	(14,7-35,2)	130	60,8	(52,4-69,1)	<0,01
Prevalência global			48.5 (41,5 - 55,4)				

Na tabela 10, a prevalência de SM é apresentada de acordo com o grau de escolaridade, rendimento mensal, atividade física, IMC, bem como presença de tabagismo, DM2 ou HA. Não houve associação entre as taxas de SM e grau de escolaridade, rendimento mensal, atividade física ou presença de tabagismo ou HA. Entretanto, os indivíduos com aumento do peso (sobrepeso e obesidade, $IMC \geq 25$ kg/m²), portadores de DM2 ou HA apresentaram maior prevalência de SM, quando comparados aos indivíduos sem essas condições ($p < 0,01$).

Tabela 10. Prevalência de síndrome metabólica (SM) e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	Porcentagem na amostra	Prevalência de SM (IC 95%)	P
Escolaridade	Analfabetos	13,1	34,8 (15,3 - 54,2)	0,636
	Fundamental incompleto	80,0	46,4 (38,1 - 54,6)	
	Médio incompleto	6,9	58,3 (30,4 - 86,1)	
Renda mensal	< 1 salário mínimo	92,5	46,3 (38,6 - 56,9)	0,971
	1-2 salários mínimos	5,1	44,4 (11,9 - 76,8)	
	> 2 salários mínimos	2,3	50,0 (0,00 - 11,9)	
Tabagista	Sim	26,8	42,9 (29,0 - 56,7)	0,725
	Não	73,2	46,4 (37,6 - 55,1)	
Atividade física	Sim	27,8	51,1 (36,4 - 65,7)	0,386
	Não	72,2	43,6 (34,6 - 52,5)	
IMC (kg/m ²)	< 25	48,6	22,0 (21,1-22,9)	< 0,01
	25-29.9	35,8	60,9 (48,9 - 72,8)	
	≥ 30	15,6	85,7 (72,7 - 98,6)	
DM2	Sim	13,6	87,5 (74,2 - 100)	< 0,01
	Não	86,4	46,9 (39,1 - 54,6)	
HA	Sim	64,1	84,4 (77,1 - 91,6)	< 0,01
	Não	35,9	28,4 (19,6 - 37,1)	

IMC = índice de massa corpórea, HA = hipertensão arterial, DM2 = diabetes mellitus tipo 2

5.3. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2

De acordo com os critérios utilizados, entre os 198 adultos, 27(13,6%) apresentaram níveis glicêmicos compatíveis com diabetes. 6,6% dos indivíduos eram portadores de GJA e 1,0% de TDG, portanto, 7,6% apresentavam hiperglicemia ainda não compatível com DM2. Nos diabéticos, 24,0% não tinham diagnóstico prévio. Dos já diagnosticados, utilizando a hemoglobina glicosilada A1c < 7,0% como parâmetro de controle glicêmico, 8,0% se encontravam bem controlados e 92% não controlados.

A prevalência por sexo mostrou-se significativamente mais elevada em mulheres (16,2%) do que em homens (9,1%) (p = 0,01) (Tabela 11). Em relação à idade, houve associação positiva e significativa entre aumento da faixa etária e prevalência de DM2 (p < 0,05).

Na tabela 12, a prevalência de DM2 é apresentada de acordo com o grau de escolaridade, rendimento mensal, atividade física, IMC, bem como presença de tabagismo, hipertensão arterial ou síndrome metabólica. Não houve associação entre as taxas de DM2 e grau de escolaridade, rendimento mensal, atividade física, bem como presença de tabagismo ou HA. Entretanto, os indivíduos com aumento do peso (sobrepeso e obesidade, IMC ≥ 25

kg/m²) e portadores de SM apresentaram maior prevalência de DM2, quando comparados aos indivíduos sem essas condições ($p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente).

Tabela 11. Número de pessoas estudadas, prevalência (%) de diabetes mellitus tipo 2 e intervalo de confiança (IC) de 95%, por faixa etária e total (obtida da amostra em cada sexo, Triunfo, PE, 2009)

	Masculino			Feminino			P
Idade (anos)							< 0,05
	n	%	IC(95%)	n	%	IC(95%)	
30-39	6	0,0	--	11	0,0	--	
40-49	14	0,0	--	23	9,1	(0,00-20,8)	
50-59	22	4,5	(4,10-13,1)	37	20,6	(7,50-33,6)	
60-69	14	21,4	(0,00-42,8)	29	28,0	(11,6-44,3)	
≥70	12	18,2	(0,00-40,0)	30	11,5	(0,08-22,9)	
Total na amostra	68	8,8	(1,23-13,7)	130	16,2	(9,80-22,5)	0,01
Prevalência global	13,6 (8,60-18,5)						

Tabela 12. Prevalência de diabetes mellitus 2 e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	% na amostra	Prevalência de DM2 (IC 95%)	P
Escolaridade	Analfabetos	13.1	4,3 (0,0 – 12,5)	0,189
	Fundamental incompleto	80.0	17,1 (10,8 – 23,3)	
	Médio incompleto	6.9	0,0	
Renda mensal	< 1 salário mínimo	92.5	13,3 (8,1 – 18,40)	0,077
	1-2 salários mínimos	5.1	10,0 (0,0 – 28,5)	
	> 2 salários mínimos	2.3	50.0 (1,0 – 99,0)	
Tabagismo	Sim	26.8	12,2 (3,0 – 21,3)	0,594
	Não	73.2	15,2 (8,9 – 21,4)	
Atividade física	Sim	27.8	17,8 (6,6 – 33,3)	0,564
	Não	72.2	14,5 (8,1 – 20,8)	
IMC (kg/m ²)	<25	48,6	13,2 (12,5-13,9)	< 0,05
	25-29.9	35.8	12,5 (4,3 – 20,6)	
	≥ 30	15.6	17,9 (3,7 – 32,0)	
SM	Sim	48,5	20,8 (12,6 – 28,9)	< 0,01
	Não	51,5	4,9 (0,7 – 9,1)	
HA	Sim	64.1	13,4 (7,4 – 13,9)	0,469
	Não	35.9	9,9 (2,3 – 15,6)	

IMC = índice de massa corpórea, SM = síndrome metabólica, HA = hipertensão arterial

5.4. Genotipagem dos indivíduos diabéticos para os SNPs de *TCF7L2*

O gene *TCF7L2* humano tem diversos marcadores polimórficos de ligação com o DM2. Nesse estudo em Triunfo foram genotipados quatro SNPs do *TCF7L2*: *rs7903146*; *rs7901695*; *rs12255372* e *rs11196205*.

Foram coletadas 340 amostras de material biológico. Das 340 amostras de material biológico de diabéticos e não diabéticos em Triunfo, apenas 324 apresentaram resultados viáveis para *rs7901695*, 325 para *rs7903146*, 297 para *rs11196205*, e 303 para *rs12255372*. A tabela 13 mostra os SNPs utilizados, codificação dos alelos, sua referência e posição. Pode-se verificar que a maior distância entre eles é menor que 5000 pares de bases configurando, portanto, os haplotipos.

A análise genotípica encontrou associação significativa dos SNPs *rs7901695* e *rs12255372* com o DM2 ($p = 0,0379$ e $p = 0,0119$, respectivamente) (Tabela 14). Convém notar que os genótipos desses SNPs mais freqüentes nos diabéticos foram os heterozigotos demonstrando uma baixa relação para qualquer alelo.

As freqüências alélicas mostradas na tabela 15 corroboram o observado com os genótipos para o SNP *rs7901695*, sendo o alelo 1 o mais freqüente nos diabéticos.

A análise haplotípica mostra que os pares *rs7901695* x *rs11196205* e *rs11196205* x *rs12255372* apresentam associação haplotípica com DM2 ($p = 0,007$ e $p = 0,015$, respectivamente)(Tabela 16).

Entre os haplótipos triplos apenas um conjunto (*rs7903146* x *rs11196205* x *rs12255372*) não mostrou associação com diabetes ($p = 0,2903$) (Tabela 17). As quadras haplotípicas mostraram associação com DM2 sendo os haplótipo 1-2-1-2 o mais freqüente nos diabéticos (Tabela 18).

Tabela 13. SNPs do *TCF7L2* na população de Triunfo

#	Codificação dos alelos		SNP	POSIÇÃO
1	1=C;2=T	C/T	<i>rs7901695</i>	114744078
2	1=C;2=T	C/T	<i>rs7903146</i>	114748339
3	1=C;2=G	C/G	<i>rs11196205</i>	114797037
4	1=G;2=T	G/T	<i>rs12255372</i>	114798892

Tabela 14. Avaliação das frequências genotípicas de SNPs do TCF7L2 e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

SNP	Genótipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
rs7901695	1/1	28	45	0,2593	0,2083
	1/2	58	98	0,5370	0,4537
	2/2	22	73	0,2037	0,3380
Associação			$\chi^2 = 6,544$	gl = 2 , p = 0,0379	
rs7903146	1/1	46	103	0,4220	0,4769
	1/2	51	94	0,4679	0,4352
	2/2	12	19	0,1101	0,0880
Associação			$\chi^2 = 1,018$	gl = 2 , p = 0,6012	
rs11196205	1/1	41	89	0,3981	0,4588
	1/2	39	65	0,3786	0,3351
	2/2	23	40	0,2233	0,2062
Associação			$\chi^2 = 1,028$	gl = 2 , p = 0,5981	
rs12255372	1/1	36	102	0,3495	0,5100
	1/2	52	67	0,5049	0,3350
	2/2	15	31	0,1456	0,1550
Associação			$\chi^2 = 8,867$	gl = 2 , p = 0,0119	

Tabela 15. Frequências alélicas de quatro SNPs de TCF7L2 e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

Snip	Alelo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
rs7901695	1	114	188	0,5278	0,4352
	2	102	244	0,4722	0,5648
	Associação		$\chi^2 = 4,57$	gl = 1, p = 0,026	
rs7903146	1	143	300	0,656	0,6944
	2	75	132	0,344	0,3056
	Associação		$\chi^2 = 0,982$	gl = 1 p = 0,322	
rs11196205	1	121	243	0,5874	0,6263
	2	85	145	0,4126	0,3737
	Associação		$\chi^2 = 0,856$	df = 1, p = 0,355	
rs12255372	1	124	271	0,6019	0,6775
	2	82	129	0,3981	0,3225
	Associação		$\chi^2 = 3,390$	gl = 1 p = 0,0656	

Tabela 16. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 2 x 2, de TCF7L2 e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

Ordem	Snips	Haplótipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
1 - 2	rs7901695 x rs7903146	1-1	39,55	61,19	0,181	0,1372
		1-2	75,0	133,5	0,344	0,2994
		2-1	103,4	250	0,474	0,5606
		2-2	0,0	1,3	0,000	0,0028
	Associação		$\chi^2 = 5.611$		gl = 3, p = 0,132	
1 - 3	rs7901695 x rs11196205	1-1	102,3	181,2	0,473	0,4136
		1-2	11,7	10,8	0,054	0,0247
		2-1	24,4	91,9	0,114	0,2098
		2-2	77,6	154,1	0,359	0,3518
	Associação		$\chi^2 = 12.215$		gl = 3, p = 0,007	
1 - 4	rs7901695 x rs12255372	1-1	37,46	75,49	0,1734	0,1724
		1-2	76,54	116,3	0,3543	0,2656
		2-1	92,72	222,2	0,4293	0,5072
		2-2	9,275	24,01	0,04294	0,0548
	Associação		$\chi^2 = 5.78408$		gl = 3, p = 0,123	
2 - 3	rs7903146 x rs11196205	1-1	53,6	145,5	0,246	0,332
		1-2	89,4	158,6	0,410	0,362
		2-1	73,7	129,2	0,338	0,295
		2-2	1,3	4,7	0,006	0,011
	Associação		$\chi^2 = 5,09164$		gl = 3, p = 0,165	
2 - 4	rs7903146 x rs12255372	1-1	112,2	254,9	0,515	0,5846
		1-2	30,8	48,5	0,141	0,1113
		2-1	19,6	41,0	0,090	0,0941
		2-2	55,4	91,5	0,254	0,2099
	Associação		$\chi^2 = 3,389$		gl = 3, p = 0,336	
3 - 4	rs11196205 x rs12255372	1-1	46,11	126,4	0,2217	0,3082
		1-2	75,63	129,3	0,3636	0,3153
		2-1	78,64	151,5	0,3781	0,3696
		2-2	7,617	2,85	0,03662	0,0060
	Associação		$\chi^2 = 10,443$		gl = 3, p = 0,015	

Tabela 17. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 3 x 3, do *TCF7L2* e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

Ordem	SNP	Haplotipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
1 – 2 - 3		1-1-1	28,7	55,2	0,1315	0,1237
	rs7901695	1-1-2	10,9	6,6	0,0499	0,0151
	x	1-2-1	73,8	129,3	0,3387	0,2900
	rs7903146	1-2-2	1,2	4,2	0,0054	0,0094
	x	2-1-1	24,8	92,6	0,1140	0,2076
	rs11196205	2-1-2	78,6	156,7	0,3606	0,3513
		2-2-1	0,0	1,3	0,0000	0,0029
Associação		$\chi^2= 15,003$		gl = 6, p = 0,0202		
1- 2 - 4		1-1-1	19,1	35,9	0,0878	0,0805
	rs7901695	1-1-2	20,4	25,8	0,0937	0,0579
	x	1-2-1	18,7	40,7	0,0858	0,0913
	rs7903146	1-2-2	56,3	92,5	0,2583	0,2075
	x	2-1-1	94,0	225,8	0,4312	0,5062
	rs12255372	2-1-2	9,4	24,1	0,0433	0,0539
		2-2-1	0,0	1,2	0,0000	0,0028
Associação		$\chi^2= 6,912$		gl = 6, p = 0,2903		
1 – 3 - 4		1-1-1	28,71	66,67	0,1329	0,1515
	rs7901695	1-1-2	73,55	115,9	0,3405	0,2634
	x	1-2-1	8,83	9,392	0,0409	0,0213
	rs11196205	1-2-2	2,909	1,723	0,0135	0,0039
	x	2-1-1	18,98	69,49	0,0879	0,1579
	rs12255372	2-1-2	5,159	22,02	0,0239	0,0500
		2-2-1	73,56	153,7	0,3406	0,3492
	2-2-2	4,298	1,17	0,0199	0,0027	
Associação		$\chi^2= 17,683$		gl = 7, p = 0,0135		
2 – 3 - 4		1-1-1	30,26	100,9	0,1388	0,2304
	rs7903146	1-1-2	23,21	45,35	0,1065	0,1035
	x	1-2-1	81,5	155,5	0,3738	0,3551
	rs11196205	1-2-2	8,028	3,084	0,03682	0,0070
	x	2-1-1	18,52	36,15	0,08497	0,0825
	rs12255372	2-1-2	55,16	91,9	0,253	0,2098
		2-2-1	1,316	5,067	0,006035	0,0116
Associação		$\chi^2= 12,964$		gl = 6, p = 0,0436		

Tabela 18. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 4 x 4, do *TCF7L2* e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

Ordem	SNP	Haplotipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq	
1 -2 -3 -4	rs7901695	1-1-1-1	10,8	31,1	0,0493	0,0696	
		1-1-1-2	17,9	24,8	0,0823	0,0556	
		1-1-2-1	7,8	4,9	0,0358	0,0109	
		1-1-2-2	3,1	1,7	0,0140	0,0039	
	rs7903146	1-2-1-1	17,9	35,6	0,0822	0,0799	
		1-2-1-2	55,9	93,1	0,2564	0,2087	
		x	1-2-2-1	1,2	4,5	0,0054	0,0101
			rs11196205	2-1-1-1	19,5	70,6	0,0896
	rs12255372	2-1-1-2		5,1	21,4	0,0234	0,0479
		2-1-2-1	74,5	155,6	0,3419	0,3488	
		2-1-2-2	4,3	1,5	0,0196	0,0034	
		2-2-1-1	0,0	1,3	0,0000	0,0029	
Associação			$\chi^2= 20,592$		gl = 11 , p = 0, 0378		

6. DISCUSSÃO

Este trabalho compõe um projeto amplo, cuja finalidade é descrever aspectos epidemiológicos e genéticos da população adulta do Município de Triunfo, localizado no sertão de Pernambuco. O objetivo deste estudo, de corte transversal, foi apresentar a estimativa de prevalência de DM2, bem como análise de algumas características e comorbidades entre os diabéticos e não diabéticos residentes no Distrito de Canaã, Município de Triunfo/Pernambuco. Triunfo é a cidade mais alta do território pernambucano, situada em uma das regiões áridas nordestinas (Sertão do Pajeú). A temperatura desce com frequência a 15°C, podendo, durante algumas ocasiões, cair para em torno de 10°C. Diferentemente da cidade como um todo, o Distrito de Canaã é situado na parte mais baixa do Município de Triunfo, com isso apresentando temperaturas bem mais elevadas, portanto se assemelhando às temperaturas encontradas no restante do sertão pernambucano. As prevalências encontradas neste estudo são representativas de uma população urbana, heterogênea, miscigenada quanto à ascendência, constituída de adultos, predominantemente de baixas renda e escolaridade, com idade igual ou superior a 30 anos, residentes no sertão nordestino.

Este estudo tinha também o objetivo de realizar a avaliação de alguns dos SNPs do *TCF7L2* com o DM2 numa população no Sertão do Nordeste Brasileiro. Foi escolhida a população de Triunfo. Os SNPs estudados foram: *rs7903146*, *rs7901695*, *rs12255372* e *rs11196205* e foram selecionados por se situarem relativamente próximos para constituírem haplótipos.

6.1. Prevalência de hipertensão arterial

Os resultados desse estudo mostram uma alta prevalência de hipertensão arterial (64,1%) na população estudada. Essa frequência foi maior que a de outros grupos populacionais urbanos brasileiros, não somente em cidades de outras regiões do país, tais como Goiânia - GO (36,4%) (Jardim *et al.* 2007), Tubarão - SC (36,4%) (Pereira *et al.* 2007), Campo Grande - MS (41,4%) (de Souza *et al.* 2007), São José do Rio Preto – SP (25,2%) (Cesarino *et al.* 2008), Nobres – MT (30,1%) (Rosário *et al.* 2009) e Firminópolis - GO (32,7%) (Nascente *et al.* 2009), como também naquelas localizadas no Nordeste brasileiro, por exemplo, Aracajú - SE (31,8%) (Ala *et al.* 2004), Salvador - BA (29,9%) (Lessa *et al.* 2006) e São Luís – MA (27,4%) (Barbosa *et al.* 2008). Uma possível razão para tal diferença

é a faixa etária mais avançada da população estudada. Enquanto no presente estudo a população estudada tinha idade igual ou superior a 30 anos, com média de idade de 57,4 anos, nos outros estudos brasileiros a média de idade variou entre 39,4 anos (Barbosa *et al.* 2008) e 45,3 anos (Pereira *et al.* 2007). Uma vez que a pressão arterial aumenta linearmente com a idade (Vasan *et al.* 2001) e que 43,0% dos indivíduos estudados apresentavam 60 anos de idade ou mais, possivelmente a faixa etária da amostra influenciou essa alta prevalência de HA. A prevalência de dessa condição naqueles com 60 anos de idade ou mais foi de 71,8%, sendo 64,3% para homens e 75,9% para mulheres entre 60 e 69 anos de idade e 50% para homens e 83,3% para mulheres com 70 anos ou mais de idade (Tabela 6). Houve uma relação positiva e significativa entre a faixa etária e a presença de HA ($p < 0,01$), a exemplo de inúmeros outros estudos populacionais (Fields *et al.* 2004; Gus *et al.* 2004; Mill *et al.* 2004; Jardim *et al.* 2007).

A prevalência global de hipertensão entre homens (26,6%; IC 95% 26,0-27,2%) e mulheres (26,1%; IC 95% 25,5-26,6%) sugere que sexo não é um fator de risco para hipertensão (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia 2006). Estimativas globais apontam para taxas de hipertensão mais elevadas para homens até os 50 anos e para mulheres a partir da sexta década (Kearney *et al.* 2005). Na amostra do presente estudo, a prevalência de HA foi mais elevada em mulheres (70,8%) do que em homens (51,5%) ($p < 0,01$). A predominância da hipertensão em mulheres está em concordância com resultados de estudos brasileiros (Lessa *et al.* 2001; Schieri *et al.* 2001; Lessa *et al.* 2006), porém diferente de outros nacionais, que encontraram predominância em homens (Jardim *et al.* 2007; de Souza *et al.* 2007; Barbosa *et al.* 2008) ou sem diferença estatística entre os gêneros (Cesarino *et al.* 2008; Nascente *et al.* 2009; Rosário *et al.* 2009).

Quanto ao conhecimento, tratamento e controle da PA, observaram-se em Goiânia percentuais de 64,3%, 42,4% e 12,9%, respectivamente (Jardim *et al.* 2007), em Nobres 73,5%, 61,9% e 24,4%, respectivamente (Rosário *et al.* 2009) e em Tubarão 55,6%, 46,8% e 10,1%, respectivamente (Pereira *et al.* 2007). No Rio de Janeiro foram encontrados melhores resultados, 81,5%, 77,8% e 60,1%, respectivamente (Nogueira *et al.* 2010). No presente estudo, dos indivíduos hipertensos, 73 indivíduos (57,5%) tinham conhecimento de sua condição. Dos hipertensos com diagnóstico prévio, 91% vinham em tratamento, entretanto, apenas 31,3% se encontravam com PA < 140/90 mmHg. O resultado do controle pressórico entre os hipertensos, portanto, foi melhor em Canaã do que os observados em Goiânia, Nobres e Tubarão, embora inferior ao encontrado no Rio de Janeiro. O elevado número de pacientes com pressão arterial alterada, apesar da maioria dos hipertensos estarem realizando

algum tipo de tratamento, demonstra a falta de efetividade da atenção dirigida a esses pacientes.

As diferenças socioeconômicas desempenham importante papel nas condições de saúde em decorrência de vários fatores, tais como acesso ao sistema de saúde, grau de informação, compreensão do problema e adesão ao tratamento (Ong *et al.* 2007). Em diversos estudos a avaliação do nível socioeconômico é embasada no tipo de ocupação e no nível de escolaridade, observando-se taxas maiores de DCV nos níveis socioeconômicos mais baixos (Tobe *et al.* 2005). Nível socioeconômico mais baixo está associado à maior prevalência de HA e de fatores de risco para elevação da pressão arterial. Hábitos alimentares, peso corporal e nível educacional são possíveis fatores associados (Drummond e Barros 1999). Em poucos estudos de prevalência realizados no Brasil a amostra foi estratificada levando-se em consideração o nível sócio-econômico da população. Estudos brasileiros observaram que a prevalência de HA tende a ser maior nas classes mais baixas (Klein *et al.* 1995; Dressler e Santos 2000; Gus *et al.* 2004), similarmente ao encontrado nos indivíduos estudados em Canaã, onde a prevalência foi significativamente maior naqueles que ganhavam menos de 1 salário mínimo mensal ($p < 0,05$) e diferentemente dos dados encontrados na população de São Luís, onde não houve diferença significativa para HA quanto à questão econômica (Barbosa *et al.* 2008). Segundo um estudo realizado em Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil, a ingestão de sal é altamente influenciada pelo nível sócio-econômico e pode explicar parcialmente a alta prevalência de HAS nas classes sócio-econômicas mais baixas (Molina *et al.* 2003).

Com relação ao grau de escolaridade não foi encontrada associação estatisticamente significativa com a hipertensão ($p = 0,591$), similarmente ao observado em estudo brasileiro (Jardim *et al.* 2007) e em contraste com outros, que encontraram maior prevalência de HA nas faixas de menor escolaridade (INCA 2002-2003; Ong *et al.* 2007; Cesarino *et al.* 2008), nos extremos de escolaridade, menor ou igual a quatro anos (39,1%) e maior ou igual a 12 anos (39,2%) (Barbosa *et al.* 2008) e na escolaridade elevada somente para homens (Lessa *et al.* 2006).

O sedentarismo aumenta a incidência de hipertensão arterial. Indivíduos sedentários apresentam risco 30% maior de desenvolver hipertensão, quando comparado aos ativos (Paffenbarger *et al.* 1991; Fargard 2005). Na amostra estudada, não houve diferença estatística entre os praticantes de atividade física e os sedentários, fato também encontrado em outros estudos (Lessa *et al.* 2006; Jardim *et al.* 2007; Barbosa *et al.* 2008). Estudos evidenciam que o consumo de derivados do tabaco causa quase 50 doenças diferentes, destacando-se doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias obstrutivas crônicas.

O tabagismo é responsável por 200 mil mortes por ano no Brasil, 25% das mortes causadas por doença coronariana (INCA 2009). No presente estudo, não se encontrou correlação entre tabagismo e ocorrência de HA, dados similares aos encontrados em outros estudos brasileiros (Conceição *et al.* 2006; Jardim *et al.* 2007; Barbosa *et al.* 2008; Rosário *et al.* 2009).

O excesso de peso corporal é um fator predisponente para a hipertensão, podendo ser responsável por 20% a 30% dos casos de HA (*World Health Organization* 2004). Em torno de 75% dos homens e 65% das mulheres apresentam hipertensão diretamente atribuível ao sobrepeso ou obesidade (Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia 2006). Estudos observacionais mostraram que ganho ponderal e aumento da circunferência abdominal são índices prognósticos importantes de HA, sendo obesidade um importante indicador de risco cardiovascular (*World Health Organization* 2004; Carneiro *et al.* 2003; Niskanen *et al.* 2004). Sobrepeso/obesidade foram fatores de risco para hipertensão em estudos brasileiros (Jardim *et al.* 2007; de Souza *et al.* 2007; Barbosa *et al.* 2008; Nascente *et al.* 2009). Na população estudada de Triunfo houve uma associação positiva entre o IMC e a prevalência de HA ($p < 0,01$), com 70,0% daqueles com sobrepeso e 78,6% dos obesos apresentando hipertensão arterial.

A SM tem como um dos seus componentes a pressão arterial acima de 130/85 mmHg (*International Diabetes Federation* 2006a). Hipertensos com SM têm freqüentemente lesões de órgãos-alvo induzidas pela hipertensão (Redon *et al.* 2009). Estudos analisando SM entre hipertensos são ainda escassos no Brasil. Em Salvador, Bahia, estudo envolvendo 102 hipertensos maiores de 18 anos e atendidos em hospital-escola, registrou uma prevalência de SM de 71,6% (critérios do NCEP-ATP III) (Bulhões e Araujo 2007). Estudo de corte transversal em Cuiabá, composto por amostra de 120 hipertensos com idade média de 58,3 anos, registrou uma prevalência de SM de 70,8% (Franco *et al.* 2009). No presente estudo, com indivíduos residentes em Canaã, 82,3% dos hipertensos apresentavam SM, altamente significativa em relação aos normotensos ($p < 0,01$). Portanto, resultado obtido no presente estudo encontrou prevalência ainda mais elevada que o estudo de Cuiabá, apesar de apresentar idade média similar.

Uma importante contribuição dos estudos epidemiológicos sobre hipertensão arterial é a demonstração de que ela ocorre paralelamente a outros fatores metabólicos (Kannel 2000). Hipertensão e diabetes, quando presentes concomitantemente, aumentam o risco para lesões de órgãos-alvo, incidência de DCV e mortalidade (Kannel *et al.* 1991; Stamler *et al.* 1993) A Força Tarefa para a Gestão de Hipertensão Arterial da Sociedade Européia de Hipertensão e da Sociedade Européia de Cardiologia, em 2007, recomendou que, para manuseio da HA, um TOTG deve ser realizado em todos os pacientes hipertensos cuja glicemia de jejum seja ≥ 100

mg/dl (Mancia *et al.* 2007a). A hipertensão, per se, está associada a um duplo risco para desenvolvimento de DM2 (Gress *et al.* 2000; Sowers e Bakris 2000). A prevalência de hipertensão em pacientes com DM2 é 1 a 3 vezes maior do que não diabéticos pareados por idade e sexo (Sowers *et al.* 2001; Bakris *et al.* 2000). Entretanto, nesse estudo com residentes de Canaã 68% dos diabéticos apresentavam HA, em comparação com 64,2% dos não diabéticos, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,813$), diferentemente de outros estudos brasileiros (Freitas *et al.* 2001; Lessa *et al.* 2006; Barbosa *et al.* 2008), que encontraram maior prevalência de DM2 entre hipertensos versus normotensos. Estudos posteriores analisando comportamento e aspectos genéticos podem esclarecer essa situação.

A prevalência de HA encontrada nesse Município do sertão nordestino sugere ser esse quadro grave problema de saúde pública, podendo se traduzir em repercussões cardiovasculares.

6.2. Prevalência de síndrome metabólica

Os resultados desse estudo mostram uma alta prevalência de síndrome metabólica (48,5%) na população estudada. A prevalência detectada foi superior aos 30,0% encontrados por Oliveira e cols. (Oliveira *et al.* 2006) em amostra aleatória de 240 moradores (25–87 anos) no semi-árido da Bahia e aos 29,8% dos 1663 indivíduos de amostra randômica da população adulta (25–64 anos) residente em Vitória, Espírito Santo (Salaroli *et al.* 2007), no entanto, similar aos 47,4% encontrados em população nipo-brasileira, com idade média de 57,4 anos (Rosenbaum *et al.* 2005). Entretanto, esses estudos utilizaram os critérios diagnósticos do NCEP ATP III, diferentemente do estudo em Canaã, que utilizou os critérios da IDF. Quanto à taxa de concordância entre os 2 critérios diagnósticos, esta varia amplamente. Enquanto estudo utilizando dados americanos encontrou concordância no diagnóstico de 92,9% para os critérios do NCEP ATP III e IDF (Ford 2005a), estudos americanos e europeus encontraram baixa concordância entre esses métodos diagnósticos (Adams *et al.* 2005; Athyros *et al.* 2005; Assmann *et al.* 2007).

As diferenças de prevalência de SM entre homens e mulheres variam de acordo com os estudos. Estudos americanos (Ford *et al.* 2002; Ford 2005a) e em Vitória, Espírito Santo (Salaroli *et al.* 2007), indicaram não haver diferenças significativas na prevalência entre os sexos, diferentemente de estudo do semi-árido da Bahia, que encontrou uma prevalência maior em mulheres (38,4%) do que em homens (18,6%) (Oliveira *et al.* 2006). Nesse estudo em Canaã, Município de Triunfo, assim como encontrado no estudo de Oliveira e cols., a

prevalência de SM foi significativamente mais elevada em mulheres (60,8% %) do que em homens (25,0%) ($p < 0,01$).

Estudos têm encontrado aumento na prevalência de SM com o avanço da idade (Ford *et al.* 2002; Maggi *et al.* 2006; Patel *et al.* 2006). Observa-se uma ampla variação na prevalência da SM em idosos na literatura. Utilizando os critérios diagnósticos do NCEP ATP III, a prevalência entre franceses com mais de 70 anos é de 11,3% nas mulheres e 12,5% nos homens (Guize *et al.* 2006), entre turcos com mais de 65 anos é de 24,0% (Cankurtaran *et al.* 2006) e entre italianos com mais de 65 anos é de 33,0% em homens e 20% em mulheres (Ravaglia *et al.* 2006). Quando utilizados os critérios da IDF, estudo em população italiana com mais de 60 anos encontrou SM em 52,0% dos indivíduos (Mannucci *et al.* 2007) e na população grega encontrou SM em 69% dos idosos (Athyros *et al.* 2005); inquérito em população chinesa com mais de 60 anos detectou SM em 54% das mulheres e 35% dos homens (He *et al.* 2006) e entre australianos com mais de 70 anos, a prevalência de SM foi de 36% entre homens e 46% entre as mulheres (Adams *et al.* 2005). Estudo analisando população idosa (60-84 anos) residente em Londrina e utilizando os critérios do NCEP ATP III, encontrou SM em 39,9% dos analisados (Cabrera *et al.* 2007). Pesquisa conduzida com população acima de 60 anos e residente em Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, utilizando ambos os critérios diagnósticos, encontrou prevalências de 53,4% pelo NCEP ATP III e 56,9% pela IDF (Rigo *et al.* 2009). Nesse estudo no Distrito de Canaã, Triunfo, utilizando o critério da IDF, a população com 60 anos de idade ou mais apresentou prevalência de SM de 56,5%, dados similares ao encontrado na população de Novo Hamburgo. Ainda, houve uma relação positiva e significativa entre as faixas etárias e a presença de SM ($p < 0,01$).

Estudos mostraram que a prevalência da SM pode ter relação com o status socioeconômico. Uma associação inversa entre o nível de escolaridade e risco de síndrome metabólica foi observado em estudo britânico (Brunner *et al.* 1997), em mulheres suecas de meia idade (Wamala *et al.* 1999), em coreanos de ambos os sexos (Paek *et al.* 2006), em mulheres coreanas (Park *et al.* 2007), bem como em finlandeses de ambos os sexos (Silventoinen *et al.* 2005). Diferentemente desses resultados, no estudo com a população de Canaã, Triunfo, não foi encontrada diferença na prevalência de SM com os diferentes graus de escolaridade ($p = 0,636$). Uma vez que somente 6,9% dos estudados apresentavam um maior grau de escolaridade, os dados necessitam ser confirmados em estudo com número maior de participantes. Alguns estudos sugeriram existir associação entre a baixa condição econômica e o aparecimento da SM (Ford *et al.* 2002). Estudo francês mostrou que a renda familiar se associou inversamente com a SM em mulheres, mas não em homens (Dallongeville *et al.* 2005), achado similar ao encontrado pelos coreanos (Paek *et al.* 2006;

Park *et al.* 2007) e no Espírito Santo (Saralori *et al.* 2007). No presente estudo, entretanto, não houve diferença significativa nos diferentes patamares de rendimento mensal ($p=0,979$). Um viés de interpretação desses dados é que a grande maioria dos indivíduos (81,3%) se encontrava no menor patamar de rendimento mensal.

A atividade física influencia de forma benéfica os componentes individuais da síndrome metabólica, como a redução do peso corporal e do acúmulo de gordura visceral (US Department of Health and Human Services 1996; Katzmarzyk *et al.* 2003), diminuição da pressão arterial (US Department of Health and Human Services 1996; Katzmarzyk *et al.* 2003), aumento do HDL e diminuição dos triglicerídeos (US Department of Health and Human Services 1996; Katzmarzyk *et al.* 2003), bem como melhora da sensibilidade insulínica. (Rice *et al.* 1999; Katzmarzyk *et al.* 2003). Estudos indicaram que atividade física reduziu o risco da síndrome metabólica (Laaksonen *et al.* 2002a; Katzmarzyk *et al.* 2003) e que a inatividade física ou pouca atividade física foi um fator de risco importante para o aparecimento da SM (Ford *et al.* 2002; Lakka *et al.* 2003; Rennie *et al.* 2003; Ekelund *et al.* 2005; Ford *et al.* 2005; Yoo *et al.* 2009). O presente estudo, por outro lado, não mostrou diferença significativa para SM entre sedentários e praticantes de atividade física ($p=0,386$).

Poucos são os estudos que avaliaram a relação entre tabagismo e o risco de desenvolvimento da SM. Estudos encontraram maior risco de desenvolvimento da SM entre fumantes quando comparados com não tabagistas (Facchini *et al.* 1992; Targher *et al.* 1997; Park *et al.* 2003; Paek *et al.* 2006; Kim *et al.* 2009). Por outro lado, estudo em mulheres pós-menopausadas brasileiras não encontrou relação entre tabagismo e aumento de risco para SM (Petri Nahas *et al.* 2009). No presente estudo não houve diferença significativa na prevalência de SM entre fumantes e não fumantes ($p=0,725$).

A obesidade associa-se a um maior risco cardiovascular, decorrente da maior incidência, dentre outros fatores, da SM (Everson *et al.* 1998). Estudos têm comprovado a positiva relação entre sobrepeso e, sobretudo, obesidade, com aparecimento de SM (Nguyen *et al.* 2008; Zabetian *et al.* 2009). Estudo em população americana encontrou que à medida que o IMC se eleva, aumenta a incidência de SM, variando de 4,6% nos indivíduos de peso normal até 59,6% nos obesos (Park *et al.* 2003). Estudo com idosos evidenciou prevalência de SM significativamente maior em obesos (63% em homens e 61% em mulheres), quando comparados a portadores de sobrepeso (37% em homens e 46% em mulheres) bem como com aqueles de peso normal (12% em homens e 22% em mulheres) ($p < 0,001$) (Goodpaster *et al.* 2005). Nesse estudo, assim como na literatura, houve uma positiva e altamente significativa correlação entre peso corporal e prevalência de SM, estando presente em 60,9% dos com sobrepeso e 85,7% dos com obesidade ($p < 0,01$).

A hipertensão arterial é alteração freqüente na síndrome metabólica. Em estudo populacional italiano, pressão arterial normal alta ou francamente alta, foi encontrada em mais de 80% dos indivíduos com a síndrome metabólica (Mancia *et al.* 2007b). O presente estudo apresentou relação altamente significativa entre SM e pressão maior ou igual a 130/85 mmHg ou diagnóstico de HA, estando presente em 84,4% dos diagnosticados para SM ($p < 0,01$).

Indivíduos com SM são mais propensos ao desenvolvimento de DM2. A presença da síndrome metabólica aumenta o risco (Grundy *et al.* 2004; Eckel *et al.* 2005) e é altamente preditiva para o aparecimento de DM2 (Hanson *et al.* 2002; Laaksonen *et al.* 2002b; Stern *et al.* 2004; Meigs *et al.* 2004; Hanley *et al.* 2004; Grundy *et al.* 2004; Sattar *et al.* 2008). Ford (2005b) resumiu à época os achados dos cinco principais estudos que examinaram o risco para o desenvolvimento de DM2 entre os indivíduos com SM pelo critério do NCEP ATP III e relatou que o risco relativo por efeito aleatório estimado foi de 3,08 (216-4,40, $P = 0,001$). No San Antonio Heart Study a sensibilidade de predição para DM2 de acordo com a presença de SM, segundo a definição do NCEP-ATP III, foi de 66% (Haffner *et al.* 1990) e estudos mais recentes evidenciaram que o risco para DM2 é até cinco vezes maior em indivíduos com a síndrome metabólica, em comparação com aqueles sem síndrome metabólica (Grundy 2006; Ford *et al.* 2008). Em populações da Finlândia e Suécia, na faixa etária de 35 a 70 anos, de acordo com os critérios da OMS, a prevalência de SM foi de 10% em mulheres e 15% em homens com tolerância à glicose normal; 42% das mulheres e 67% dos homens com intolerância à glicose (de jejum ou pós-TOTG) e de 78% das mulheres e 84% dos homens com DM2 (Hu *et al.* 2004). Nesse presente estudo, compatível com o encontrado na literatura, 87,5% dos portadores de SM apresentavam DM2, comparado com 46,9% daqueles não diabéticos, diferença altamente significativa ($p < 0,01$).

Uma vez que até o momento não existe um estudo nacional brasileiro de prevalência da SM e como não há estudos representativos da população do sertão nordestino sobre SM, os achados desta pesquisa podem constituir referencial para futuros projetos com essa e outras populações

6.3. Prevalência de diabetes mellitus tipo 2

Neste estudo, a prevalência estimada de DM2 correspondeu a 13,6% da população residente no Distrito de Canaã, Município de Triunfo, Pernambuco. O número de afetados por essa doença nesta população sertaneja nordestina com 30 anos ou mais de idade foi superior ao encontrado por Malerbi e Franco (1992) em estudo multicêntrico envolvendo várias capitais brasileiras (7,6% dos indivíduos entre 30 e 69 anos), por Duncan e cols. (1993) em

Porto Alegre, Rio Grande do Sul (8,89% dos indivíduos entre 15 e 64 anos), por Oliveira e cols. (1996) no Rio de Janeiro (7,1% dos indivíduos entre 30 e 69 anos), por Gus e cols. (2002) no Rio Grande do Sul (7,0% dos indivíduos > 20 anos) e por Souza e cols. (2003) no Município de Campos, Rio de Janeiro (6,0% dos indivíduos > 18 anos), entretanto compatível com as prevalências observadas por Torquato e cols. (2003) em Ribeirão Preto, São Paulo (12,1% dos indivíduos entre 30 e 69 anos) e por Bosi e cols. (2009) em São Carlos, São Paulo (13,5% dos indivíduos entre 30 e 79 anos). O presente estudo abrange uma amostra de indivíduos acima dos 30 anos de idade, diferentemente de alguns dos estudos referidos e, por isso, comparações fidedignas entre os valores de prevalência encontrados não podem ser feitas. No entanto, os estudos mais recentes sinalizam para um aumento na prevalência de DM2 na população adulta brasileira. Nesse, que é o primeiro estudo analisando prevalência de DM2 no sertão pernambucano e nordestino, encontrou-se um expressivo número de diabéticos, demonstrando que também no sertão nordestino esse é um quadro preocupante.

Esse estudo encontrou TDG em 1,0% dos indivíduos, diferentemente dos 7,8% em estudo multicêntrico (Malerbi e Franco 1992), dos 7,7% em Ribeirão Preto (Torquato *et al.* 2003) e dos 5,0% em São Carlos (Bosi *et al.* 2009). Entretanto, a prevalência de disglícemicos (TDG e GJA) foi de 7,6%.

A prevalência de DM2 nesse estudo foi significativamente maior no feminino (16,2%) do que no masculino (8,8%) ($p = 0,01$), dado também encontrado por Fidelis e cols. (2009), diferentemente de Malerbi e Franco (1992), Souza e cols. (2003), Torquato e cols. (2003), Passos e cols. (2005) e Bosi e cols. (2009), que não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os sexos.

A prevalência do DM2 aumentou de acordo com a idade, descrevendo uma curva ascendente (tabela 11), com relação positiva e significativa ($p < 0,05$). A prevalência foi maior em homens (21,4%) e mulheres (28,0%) entre 60 e 69 anos, entretanto com redução na prevalência nos homens (18,2%) e mulheres (11,5%) com 70 anos de idade ou mais. Este crescimento da prevalência do DM2 com a idade também foi encontrado por outros estudos (Malerbi e Franco 1992; Souza *et al.* 2003; Torquato *et al.* 2003). A queda na faixa etária acima dos 70 anos também foi observada em homens no estudo de São Carlos, SP (Bosi *et al.* 2009) e em ambos os sexos nos indivíduos com 80 anos ou mais no município de Teixeira (Fidelis *et al.* 2009).

Observou-se no presente estudo não haver diferença significativa na prevalência de DM2 quanto ao grau de escolaridade ($p = 0,189$), dado similar ao encontrado por Passos e cols. (2005), mas diferente de outros estudos (Oliveira *et al.* 1996; Barceló e Rajpathak 2001; Souza *et al.* 2003; Maty *et al.* 2005; Azimi-Nezhad *et al.* 2008; Espelt *et al.* 2008; Ong *et al.*

2008; Steinvil *et al.* 2008; Bosi *et al.* 2009), que encontraram maior prevalência de diabetes entre as pessoas com menor grau de escolaridade. Também não foi encontrada diferença significativa na prevalência de DM2 quanto aos diferentes patamares de renda ($p = 0,077$), resultado similar ao visto em outro estudo brasileiro (Bosi *et al.* 2009), porém diferente do encontrado por Passos e cols. (2005), onde houve relação inversa entre diabetes e status de renda familiar. Entretanto, uma vez que somente 6,9% dos estudados apresentavam grau intermediário de escolaridade e a grande maioria estava no patamar mensal de menos de 1 salário mínimo de renda, os dados necessitam ser confirmados em estudos posteriores.

A obesidade é provavelmente o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do DM tipo 2 (Gigante *et al.* 1997; Berber *et al.* 2001; Visscher e Seidell 2001). No presente estudo encontrou-se associação positiva e significativa entre a prevalência de DM e o IMC ($p < 0,05$), variando de 13,2% naqueles com $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ a 17,9% nos indivíduos apresentando $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, dados também encontrados em outros estudos (Torquato *et al.* 2003; Passos *et al.* 2005; Bosi *et al.* 2009).

A hipertensão arterial está presente em 20% a 60% dos indivíduos diabéticos (American Diabetes Association 2005), sendo 1 a 3 vezes mais prevalente em diabéticos quando comparados a não diabéticos e é a maior determinante de eventos cardiovasculares nessa população (Wingard e Barrett-Connor 1995; Sowers *et al.* 2001; Bakris *et al.* 2000). A HA tem valor preditivo positivo para a progressão ao DM2 e segundo Groop e cols. (1993), está associada à redução de 27% no metabolismo global da glicose e a uma queda de 40% no metabolismo não oxidativo da glicose. No estudo de Canaã, Triunfo, diferentemente de outros estudos brasileiros (Souza *et al.* 2003; Passos *et al.* 2005; Barbosa *et al.* 2008), os hipertensos não apresentavam uma prevalência significativamente maior de DM2, quando comparados a normotensos ($p = 0,469$). Ao se estratificar os níveis pressóricos dos pacientes com DM2 da nossa amostra, observou-se que apenas 22,2% apresentavam níveis de PA inferiores a 130 x 80 mmHg, atualmente considerado o nível pressórico ideal para estes pacientes (Sociedade Brasileira de Diabetes 2009). O restante dos diabéticos (77,8%) apresentava PA alterada, sendo 18,5% com PA entre 130x80 mmHg e 140x90 mmHg e 59,3% acima de 140x90 mmHg.

O sedentarismo também tem sido associado à resistência à insulina em indivíduos não-diabéticos, independentemente da obesidade (Rosenthal *et al.* 1983; Mayer-Davies *et al.* 1998). A prática regular de exercícios aumenta o número de capilares e fibras musculares, favorecendo a disponibilidade de glicose mediada pela insulina nessas células (Helmrich *et al.* 1991; Utriainen *et al.* 1996). No presente estudo, assim como no estudo de Gimeno e cols. (2002), não houve diferença significativa na prevalência de DM2 entre sedentários e

praticantes de atividade física ($p=0,564$), diferentemente Passos e cols. (2005), que encontrou relação positiva entre sedentarismo e diabetes.

O tabagismo é a principal causa de morte evitável globalmente (*Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States* 2005). Estudos (Eliasson 2003; Haire-Joshu *et al.* 2004; Passos *et al.* 2005; Chiolero *et al.* 2008) e metanálise (Willi *et al.* 2007) têm sugerido que o tabagismo ativo pode ser independentemente associado com DM2. No estudo de Canaã, entretanto, não se encontrou diferença significativa na prevalência de DM2 entre fumantes e não fumantes ($p = 0,594$).

Nos portadores de diabetes mellitus a presença de SM aumenta consideravelmente a prevalência de DCV. Estudo envolvendo indivíduos com 50 anos ou mais encontrou prevalência significativamente maior de eventos cardiovasculares em portadores de DM2 com SM (Alexander *et al.* 2003). Outros demonstraram que a presença de SM prediz o desenvolvimento de DM2 (Laaksonen *et al.* 2002b; Eckel *et al.* 2005). Compatível com esses dados, no presente estudo, os portadores de SM apresentaram significativamente mais DM2 (20,8%), quando comparados a aqueles sem SM (4,9%) ($p < 0,01$).

6.4. Correlação do Diabetes Mellitus tipo 2 e TCF7L2 em Triunfo

Nós examinamos a potencial associação entre DM2 e SNPs do gene *TCF7L2* e encontramos que dois SNPs são associados à susceptibilidade a essa doença na população nordestina brasileira. De acordo com meta-análises (Florez 2007; Cauchi *et al.* 2007) *TCF7L2* é o gene de susceptibilidade mais reproduzível para DM2 em vários grupos étnicos, mostrando forte e consistente associação, com probabilidade de desenvolvimento de DM2 aumentada em 40-60% para cada alelo herdado (Cauchi *et al.* 2007). Nosso estudo confirma a ligação de variantes do gene *TCF7L2* são associados com DM2 na população nordestina do Brasil.

A análise genotípica encontrou associação significativa dos SNPs *rs7901695* e *rs12255372* com o DM2, diferentemente dos SNPs *rs7903146* e *rs11196205*, que não se ligaram significativamente com ao diabetes. Convém notar que os genótipos dos SNPs mais frequentes nos diabéticos na nossa população estudada foram os heterozigotos, demonstrando uma baixa relação para qualquer alelo.

A associação do SNP *rs7901695* e DM2, está comprovada através de estudos em diferentes populações (Hayashi *et al.* 2007; Mayans *et al.* 2007; González-Sánchez *et al.* 2008;

Rees *et al.* 2008; Southam *et al.* 2009; Timpson *et al.* 2009). Zeggini e cols. (2007) realizaram estudo genômico de associação do DM2 em grande número de diabéticos e quanto à correlação com o *rs7901695* foi encontrado um *odds ratio* de 1,37 ($p < 0,05$). No estudo de Triunfo, em concordância com dados encontrados nessas diferentes populações, houve associação significativa com o DM2 ($p = 0,03$).

Nós encontramos significativa associação do *rs12255372* com risco para DM2 nesse estudo no sertão nordestino ($p = 0,001$), dados similares aos encontrados por diversas outras populações (Grant *et al.* 2006; Scott *et al.* 2006; Zhang *et al.* 2006; Humphries *et al.* 2006; Cauchi *et al.* 2007; Wang *et al.* 2007; Chandk *et al.* 2007; Mayans *et al.* 2007; Marzi *et al.* 2007; Luo *et al.* 2009; Tabara *et al.* 2009), confirmada por meta-análise (Tong *et al.* 2009) e diferente de alguns estudos que não encontraram essa associação (Horikoshi *et al.* 2007; Alsmaldi *et al.* 2008).

A associação do SNP *rs7903146* e DM2, está comprovada através de vários estudos em diferentes grupos étnicos (Horikoshi *et al.* 2007; Mayans *et al.* 2007; Parra *et al.* 2007; Lyssenco *et al.* 2007; Dahlgren *et al.* 2007; Miyake *et al.* 2008; Rees *et al.* 2008; González-Sánchez *et al.* 2008), em brasileiros (Marquezine *et al.* 2008) e ratificada através de meta-análises (Scott *et al.* 2007; Luo *et al.* 2009; Tong *et al.* 2009). Por outro lado, estudos não têm evidenciado essa ligação (Chang *et al.* 2007; Saadi *et al.* 2008; Alsmaldi *et al.* 2008). Os resultados da população estudada em Triunfo não encontraram associação significativa desse SNP com DM2.

Diversos estudos avaliaram a correlação do SNP *rs11196205* e o DM2, tendo sido comprovada em vários grupos populacionais (Hayashi *et al.* 2007; Rees *et al.* 2008; Luo *et al.* 2009; Tong *et al.* 2009). Ng e cols. (2007) examinaram 22 SNPs que medem o gene *TCF7L2* para a associação com diabetes tipo 2 em Hong Kong, China. Em estudo caso-controle eles replicaram a associação com o alelo de risco C do *rs11196205* (OR, 2.11, 95% CI, 1,04-4,26), previamente identificados em uma população japonesa (Hayashi *et al.* 2007). Miyake e cols. (2008) analisaram cinco SNPs no gene *TCF7L2* em 2.214 indivíduos japoneses com DM2 e 1.873 controles e confirmaram a associação significativa com o alelo de menor do *rs11196205*. A associação permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo e IMC (p ajustado = 0,0053). No presente estudo, entretanto, não foi encontrada associação significativa entre o SNP *rs11196205* e DM2.

Alguns haplótipos mostraram boas associações com diabetes sendo a melhor com os haplótipos duplos de *rs7901695* e *rs11196205* ($p = 0,007$) (Tabela 4), todos os haplótipos triplos menos os de *rs7903146* x *rs11196205* x *rs12255372* (Tabela 5), bem como os haplotipos quádruplos ($p = 0,0378$) (Tabela 6).

Todas as associações são suficientes para garantir sucesso em uma procura maior de um marcador clinicamente adequado para acompanhamento de indivíduos e famílias. Sabe-se que estes haplótipos segregam em famílias e podem ser utilizados como marcadores justamente naqueles casos em que as complicações já são evidentes. O haplótipo duplo de *rs7901695* e *rs11196205* deve ser pesquisado em novos estudos de associação do gene *TCF7L2* com DM2, pois é possível que ele aponte para famílias onde pode aparecer maior quantidade de diabéticos.

.

7. CONCLUSÕES

Este estudo revelou uma elevada prevalência de diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e síndrome metabólica entre os residentes do Distrito de Canaã, município de Triunfo, Pernambuco, portanto, também um problema de saúde pública na população residente no sertão nordestino do Brasil. Ambos, fatores de risco modificáveis e não modificáveis para estas condições estão presentes e merecem atenção, bem como indicam a necessidade de intervenções para detecção precoce e controle adequado dessas condições. Ações promotoras de saúde efetivas são necessárias, com o intuito de reduzir os riscos associados de desfechos desfavoráveis e seu impacto social. O aprofundamento deste assunto através de novos inquéritos epidemiológicos com ênfase nos aspectos nutricionais, estilo e qualidade de vida dessa população, além da avaliação de componente(s) genético(s) possivelmente poderá esclarecer esses achados nos residentes do sertão nordestino.

No presente estudo, os SNPs de *TCF7L2* encontraram-se em associação com DM2 na população de Triunfo, no Nordeste Brasileiro. Ainda, se os haplótipos estudados forem estendidos, com a adição de outros, pode-se ter haplótipos que, segregando nas famílias e caracterizando-as, permita estabelecer um elemento diagnóstico simples a partir de SNPs de *TCF7L2*. Essa associação deve ser usada em futuras pesquisas, não só na população nordestina per se, como envolvendo outras regiões do país ou mesmo em outros países. Uma vez esses dados replicados, essa associação pode ser usada como marcador de risco para essa doença e suas complicações em estudo de famílias e seu acompanhamento.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aberle H, Schwartz H and Kemler R (1996) Cadherin–catenin complex: protein interactions and their implications for cadherin function. *J. Cell. Biochem* 61(4):514-523.
- Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, *et al.* (2005) Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care* 28(11):2777–9.
- Akiyama T (2000) Wnt/b-catenin signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 11: 273-282.
- Ala L, Gill G, Gurgel R and Guevas L (2004) Evidence for affluence-related hypertension in urban Brazil. *J Hum Hypertens* 18 (11): 775-9.
- Alberti K and Zimmet P (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-53.
- Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM and Haffner SM (2003) Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years or older. *Diabetes* 52(5):1210-4.
- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, Alkayal F, Al-Saud H, Al-Saud NA *et al.* (2008) Weak or no association of TCF7L2 variants with Type 2 diabetes risk in an Arab population. *BMC Med Genet* 9:72.
- American Diabetes Association (2003) Economics costs of diabetes in U.S. in 2002. *Diabetes Care* 26: 917-932.
- American Diabetes Association (2005) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 28:S4-36.
- American Diabetes Association (2008) Economics costs of diabetes in U.S. in 2007. *Diabetes Care* 31(3): 596-615.
- Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 1997-2001 (2005) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54(25):625-628.
- Armelagos GJ (1991) Human evolution and the evolution of disease. *Ethnicity Disease* 1(1):21-25.
- Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, *et al.* (2007) Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult

- Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol* 99(4):541-8.
- Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M and Mikhailidis DP (2005) The prevalence of the metabolic syndrome using the national cholesterol educational program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin* 21(8):1157–9.
- Azimi-Nezhad M, Ghayour-mobarhan M, Parizadeh MR, Safarian M, Esmaeili H, Parizadeh SM, *et al.* (2008) Prevalence of type 2 diabetes mellitus in Iran and its relationship with gender, urbanization, education, marital status and occupation. *Singapore Med J* 49(7):571-6.
- Baggio L and Drucker D (2007) Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132: 2131–2157.
- Baker PT and Baker TS (1977) Biological adaptations to urbanization I and industrialization: some research I strategy considerations. In: RK Wetherington (ed) *Coloquia In Anthropology*, vol. I, Fort Burgwin Research Center, Taos, New Mexico, pp 107-18.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, *et al.* (2000) National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 36:646-661.
- Barbosa JB, Silva AA, Santos AM, Monteiro Júnior FC, Barbosa MM, Barbosa MM, *et al.* (2008) Prevalência da hipertensão arterial em adultos e fatores associados em São Luís - MA. *Arq Bras Cardiol* 91(4):260-266.
- Barceló A and Rajpathak S (2001) Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica* 10(5):300-8.
- Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S (2003) The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of The World Health Organization* 81(1).
- Baschetti R (1998) Diabetes epidemic in newly westernized populations: is it due to thrifty genes or to genetically unknown foods? *J R Soc Med* 91:622-625.
- Bassler HA, Flood SJ, Livak KJ, Marmaro J, Knorr R and Batt CA (1995) Use of a fluorogenic probe in a PCR-based assay for the detection of *Listeria monocytogenes*. *App Environ Microbiol* 61:3724-3728.
- Berber A, Gómez-Santos R, Fanghänel G and Sánchez-Reyes L (2001) Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25(12):1794-9.

- Bodhini D, Radha V, Dhar M, Narayani N and Mohan V (2007) The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 56(9):1174-1178.
- Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, *et al.* (2009) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in the urban population of 30 to 79 years of the city of São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 53(6):726-732.
- Bradley P (1992) Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the 'thrifty genotype'. *Am J Epidemiol* 136:499-500.
- Brasil (2006) Lei nº 9.394, de 20 de Dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e bases da Educação Nacional. Diário oficial da República Federativa do Brasil, Brasília.
- Brembeck FH, Rosário M and Birchmeier W (2006) Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of β -catenin. *Curr Opin Genet Dev* 16:51-59.
- Brunner EJ, Marmot MG, Nanchahal K, Shipley MJ, Stansfeld SA, Juneja M, *et al.* (1997) Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia* 40:1341-1349.
- Bulhões K and Araújo L (2007) Metabolic syndrome in hypertensive patients: correlation between antropometric data and laboratory findings. *Diabetes Care* 30:1624-6.
- Burchfiel CM, Skelton TN, Andrew ME, Garrison RJ, Arnett DK, Jones DW, *et al.* (2005) Metabolic syndrome and echocardiographic left ventricular mass in blacks: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 112:819-827.
- Buteau J and Accili D (2007) Regulation of pancreatic b-cell function by the forkhead protein FoxO1. *Diabetes Obes Metab* 9 (Suppl 2): 140-146.
- Cabrera MA, Gebara OC, Diamant J, Nussbacher A, Rosano G and Wajngarten M (2007) Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol* 114(2): 224-9.
- Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B and Ariogul S (2006) Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 42(1):35-45.
- Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimarães A, Lerário D, Ferreira SR, *et al.* (2003) Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. *Rev Assoc Med Bras* 49(3):306-311.
- Carvell MJ, Marsh PJ, Persaud SJ and Jones PM (2007) E-cadherin interactions regulate β -cell proliferation in islet-like structures. *Cell Physiol Biochem* 20(5):617-626.

- Cauchi S and Froguel P (2008) TCF7L2 genetic defect and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 8(2):149-55.
- Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Kremler F, Weitgasser R, *et al.* (2007) TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 85(7):777-782.
- Caulfield M, Lavender P, Farrall M, Munroe P, Lawson M, Turner P, *et al.* (1994) Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *New Eng J Med* 330: 1629-1633.
- Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cordeiro JA, *et al.* (2008) Prevalência e Fatores Sociodemográficos em Hipertensos de São José do Rio Preto – SP. *Arq Bras Cardiol* 91(1):29-35.
- Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mohankrishna P, Hattersley AT, *et al.* (2007) Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia* 50(1):63-7.
- Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, Kuo SS, Lee KC, Chiu KC, *et al.* (2007) Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 56(10):2631-2637.
- Chiolero A, Faeh D, Paccaud F and Cornuz J (2008) Consequences of smoking on body weight, body fat distribution, and insulin resistance: narrative review. *Am J Clinical Nutrition* 87(4):801-809.
- Conceição TV, Gomes FA, Tauil PL and Rosa TT (2006) Valores de pressão arterial e suas associações com fatores de risco cardiovasculares em servidores da Universidade de Brasília. *Arq Bras Cardiol* 86(1):26-31.
- Coombs G, Covey T and Virshup D (2008) Wnt signaling in development, disease and translational medicine. *Curr Drug Target* 9(7):513-31.
- Cornelissen V and Fagard R (2005) Effect of resistance training on resting blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 23:251-59.
- Cox R and Freeman H (2006) Type 2 diabetes: a cocktail of genetic discovery. *Human Molecular Genetics* 15:202-209.
- Cozar-Castellano I, Fiaschi-Taesch N, Bigatel TA, Takane KK, Garcia-Ocaña A, Vasavada R, *et al.* (2006) Molecular control of cell cycle progression in the pancreatic β -cell. *Endocr Rev* 27:356-370.
- Crews D (1990) Anthropological issues in biological gerontology. In: RC Rubinstein (ed) *Anthropology and Aging: Comprehensive Reviews*. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, pp 11-38.

- Crews D and Gerber L (1994) Chronic degenerative diseases and aging. In: D.E. Crews and R. Garruto (eds) *Biological Anthropology and Aging*. Oxford University Press, New York, pp 154-181.
- Crews D and James G (1991) Human evolution and the genetic epidemiology of chronic degenerative diseases. In: C.G.N. Mascie-Taylor GW Lasker (eds) *Applications of Biological Anthropology to Human Affairs*. Cambridge University Press, New York, pp 185-201.
- Dahlgren A, Zethelius B, Jensevik K, Syvänen AC, Berne C and ULSAM Cohort (2007) Variants of the TCF7L2 gene are associated with beta cell dysfunction and confer an increased risk of type 2 diabetes mellitus in the ULSAM cohort of Swedish elderly men. *Diabetologia* 50(9):1852-7.
- Dai C, Huh CG, Thorgeirsson SS and Liu Y (2005) β -cell-specific ablation of the hepatocyte growth factor receptor results in reduced islet size, impaired insulin secretion, and glucose intolerance. *Am J Pathol* 167(2):429-436.
- Dallongeville J, Cottel D, Ferrières J, Arveiler D, Bingham A, Ruidavets JB, *et al.* (2005) Household Income is associated with the risk of metabolic syndrome in a sex-specific manner. *Diabetes Care* 28(2):409-15.
- Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H, Silver KD, *et al.* (2006) Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes* 55(9):2654-9.
- De Silva NM, Steele A, Shields B, Knight B, Parnell K, Weedon MN, *et al.* (2007) The transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene is associated with Type 2 diabetes in UK community-based cases, but the risk allele frequency is reduced compared with UK cases selected for genetic studies. *Diabet Med* 24(10):1067-1072.
- De Souza AR, Costa A, Nakamura D, Mocheti LN, Stevanato Filho PR and Ovando LA (2007) A study on systemic arterial hypertension in Campo Grande, MS, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 88(4):441-6.
- Diabetes Genetics Initiative of Broad Institute of Harvard and MIT, Lund University, and Novartis Institutes of BioMedical Research, Saxena R, Voight BF, Lyssenko V *et al.* (2007) Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 316(5829):1331-1336.
- Dressler WW and Santos JE (2000) Social and cultural dimensions of hypertension in Brazil: a review. *Cad Saúde Pública* 16:303-15.

- Drummond M and Barros M (1999) Social Inequalities in Adult Mortality in Sao Paulo city. *Rev Bras Epidemiol* 2:34-49.
- Duggirala R, Blangero J, Almasy L, Dyer TD, Williams KL, Leach RJ, *et al.* (1999) Linkage of type 2 diabetes mellitus and of age at onset to a genetic location on chromosome 10q in Mexican Americans. *Am J Hum Genet* 64:1127-1140.
- Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa RS and Achutti AC (1993) Risk Factors for non-communicable diseases in a metropolitan area in south of Brazil: prevalence and simultaneity. *Rev Saúde Pública* 27(1):43-8.
- Duval A, Busson-Leconiat M, Berger R and Hamelin R (2000) Assignment of the TCF-4 gene (TCF7L2) to human chromosome band 10q25.3. *Cytogenet Cell Genet* 88(3-4):264-265.
- Eaton S and Konner M (1985) Paleolithic nutrition: A consideration of its nature and current implications. *N Eng J Med* 312:283-89.
- Eaton S, Eaton S III and Konner M (1997) Paleolithic nutrition revisited: A twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr* 51:207-16.
- Eaton SB, Eaton SB III, Konner MJ and Shostak M (1996) An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J Nutr* 126:1732-40.
- Eaton, S, Konner M and Shostak M (1988) Stone agers in the fast lane: chronic degenerative diseases in evolutionary perspective. *American Journal of Medicine* 84:739-749.
- Eckel RH, Grundy SM and Zimmet PZ (2005) The metabolic syndrome. *Lancet* 365(9468):1415-1428.
- Egan JM, Bulotta A, Hui H and Perfetti R (2003) GLP-1 receptor agonists are growth and differentiation factors for pancreatic islet β cells. *Diabetes Metab Res Rev* 19(2):115–123.
- Ekelund U, Brage S, Franks PW, Hennings S, Emms S and Wareham NJ (2005) Physical activity energy expenditure predicts progression toward the metabolic syndrome independently of aerobic fitness in middle-aged healthy Caucasians: the Medical Research Council Ely Study. *Diabetes Care* 28(5):1195-200.
- Elbein SC (2002) Perspective: the search for genes for type 2 diabetes in the post-genome era. *Endocrinology* 143:2012–2018.
- Eliasson B (2003) Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis* 45(5):405-413.
- Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, *et al.* (2008) Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia* 51(11):1971-9.

- Espotorno A (2005) Medicina evolucionaria una ciencia básica emergente. *Rev Med Chile* 133(2):231-240.
- Essers MA, de Vries-Smits LM, Barker N, Polderman PE, Burgering BM, Korswagen HC (2005) Functional interaction between β -catenin and FOXO in oxidative stress signaling. *Science* 308(5725):1181-1184.
- Everson SA, Goldberg DE, Helmrach SP, Lakka TA, Lynch JW, Kaplan GA, *et al.* (1998) Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 21:1637-43.
- Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YD and Reaven GM (1992) Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339(8802):1128–1130.
- Fagard R (2005) Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 23:265-7.
- Fenner F (1970) The effects of changing social organization on the infectious diseases of man. In: SV Boyden (ed) *The Impact of Civilization on the Biology of Man*. University of Toronto Press, Toronto, pp. 48-68.
- Fidelis L, Moreira O, Teodoro B and Oliveira CE (2009) Prevalência de diabetes melitus no município de Teixeira-MG. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde* 14(1):23-27.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella E and Sorlie P (2004) The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000. *A Rising Tide. Hypertension* 44:398-404.
- Florez J (2007) The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:391–396.
- Florez J (2008) The Genetics of Type 2 Diabetes: A Realistic Appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 93:4633-4642.
- Ford E (2005a) Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 28(11): 2745-2749.
- Ford E, Giles W and Dietz W (2002) Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc* 287(3): 356-359.
- Ford ES (2005b) Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 28:1769-78.
- Ford ES, Kohl HW 3rd, Mokdad AH and Ajani UA (2005) Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among US adults. *Obes Res* 13:608-14.

- Ford ES, Li C, Sattar N (2008) Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care* 31:1898-1904.
- Franco GP, Scala LC, Alves CJ, de França GV, Cassanelli T and Jardim PC (2009) Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá - MT: prevalência e fatores associados. *Arq Bras Cardiol* 92(6):472-478.
- Frassetto LA, Schloetter M, Mietus-Synder M, Morris RC Jr and Sebastian A (2009) Metabolic and physiologic improvements from consuming a paleolithic, hunter-gatherer type diet. *Eur J Clin Nutr* 63(8):947-55.
- Frayling T (2007) A new era in finding Type 2 diabetes genes: the unusual suspects. *Diabet Med* 24(7):696-701.
- Freitas OC, Resende de Carvalho F, Marques Neves J, Veludo PK, Silva Parreira R, Marafioti Gonçalves R, *et al.* (2001) Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol* 77(1):9-21.
- Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, *et al.* (2003) Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 229-234.
- Funke-Kaiser H, Reichenberger F, Kopke K, Herrmann S, Pfeifer J, Orzechowski H, *et al.* (2003) Differential binding of transcription factor E2F-2 to the endothelin-converting enzyme-1b promoter affects blood pressure regulation. *Hum Molec Genet* 12:423-433.
- Galindo V, Cavalcanti N and Lyra R (2008) Definição, diagnóstico e classificação dos distúrbios no metabolismo dos hidratos de carbono. In: Ruy Lyra, Ney Cavalcanti. (Org). *Diabetes mellitus*. 2 ed., v. 1, AC Farmacêutica, Rio de Janeiro, p 53-58.
- Geloneze B and Geloneze S (2008) Síndrome metabólica e doenças aterotrombóticas. In: Ruy Lyra, Ney Cavalcanti. (Org.). *Diabetes mellitus*. 2 ed., v. 1, AC Farmacêutica, Rio de Janeiro, p 199-206.
- Gigante DP, Barros FC, Post CL and Olinto MT (1997) Prevalência de obesidade em adultos e seus fatores de risco. *Rev Saúde Pública* 31(3):236-46.
- Gillespie J (1998) Preface. In: J Gillespie (ed) *Population genetics: a concise guide*. The Johns Hopkins University Press, pp 10-12.
- Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L and Moisés RS (2002) Prevalence and 7-year incidence of type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem. *Diabetologia* 45(12):1635-8.

- Gloyn A, Braun M and Rorsman P (2009) Type 2 diabetes susceptibility gene TCF7L2 and its role in beta-cell function. *Diabetes* 58(4):800-2.
- Godoy A and Moreira R (2008) Síndrome metabólica: do diagnóstico ao tratamento. In: Ruy Lyra, Ney Cavalcanti. (Org). *Diabetes mellitus*. 2 ed., v. 1, AC Farmacêutica, Rio de Janeiro, p 187-198.
- González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Pérez-Barba M and Serrano-Ríos M (2008) Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin:insulin ratio in the Spanish population. *Diabetologia* 51(11):1993-7.
- Goodpaster B, Krishnaswami S and Harris T (2005) Obesity, Regional Body Fat Distribution, and the Metabolic Syndrome in Older Men and Women. *Arch Intern Med* 165:777-783.
- Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, *et al.* (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38(3):320-323.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR and Brancati FL (2000) Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 342(13):905-912.
- Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widén E, Groop PH, Teppo AM, *et al.* (1993) Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36(7):642-7.
- Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML and Zelmanovitz T (2005) Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes Care* 28(1):164-76.
- Grundy S (2006) Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 47:1093-100.
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr and Lenfant C (2004) American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109(3):433-8.
- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N and Bénéto A (2006) Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 190 (3):685-97.

- Guo T, Hanson RL, Traurig M, Muller YL, Ma L, Mack J, *et al.* (2007) TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in Pima Indians: analysis of 3,501 individuals. *Diabetes* 56(12):3082-3088.
- Gus I, Fischmann A and Medina C (2002) Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 78(5):478-90.
- Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C and Gus M (2004) Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol* 83(5):429-33.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD and Patterson JK (1990) Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of diabetes? *JAMA* 263(21): 2893-8.
- Haire-Joshu D, Glasgow RE and Tibbs TL (2004) Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 27(suppl 1):S74-S75.
- Hanley AJ, Festa A, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE, Savage PJ, Tracy RP, *et al.* (2004) Metabolic and inflammation variable clusters and prediction of type 2 diabetes: factor analysis using directly measured insulin sensitivity. *Diabetes* 53:1773-81.
- Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH and Knowler WC (2002) Components of the “metabolic syndrome” and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 51:3120-7.
- Harrison GA (1973) The effects of modern living. *Journal of Biosocial Science* 5:217-228.
- Hattersley A (2007) Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. *J Clin Invest* 117(8):2077-2079.
- Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H and Maeda S (2007) Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 50:980-984.
- He J, Muntner P, Chen J, Roccella EJ, Streiffer RH and Whelton PK (2002) Factors associated with hypertension control in the general population of the United States. *Arch Intern Med* 162:1051-8.
- He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, *et al.* (2006) Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol* 47 (8):1588-94.
- Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, *et al.* (2007) Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 39(2):218-225.

- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW and Paffenbarger RS (1991) Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325(3):147-52.
- Hino S, Tanji C, Nakayama KI and Kikuchi A (2005) Phosphorylation of β -catenin by cyclic AMP dependent protein kinase stabilizes β -catenin through inhibition of its ubiquitination. *Mol Cell Biol* 25:9063-9072.
- Holland PM, Abramson RD, Watson R and Gelfand DH (1991) Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5' - 3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci* 88: 7276-7280.
- Horenstein RB and Shuldiner AR (2004) Genetics of diabetes. *Rev Endocr Metab. Disord* 5:25-34.
- Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P and Kadowaki T (2007) A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50(4):747-51.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K and DECODE Study Group (2004) Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164(10):1066-76.
- Huang SK, Xiao HQ, Kleine-Tebbe J, Paciotti G, Marsh DG, Lichtenstein LM, *et al.* (1995) IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma. *J Immun* 155:2688-2694.
- Humphries SE, Gable D, Cooper JA, Ireland H, Stephens JW, Hurel SJ, *et al.* (2006) Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women. *J Mol Med* 84(12):1005-14.
- INCA – Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde (2009). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo>. Acessado em 03 de novembro de 2009.
- INCA, Instituto Nacional do Cancer, Ministério da Saúde (2002-2003) Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis, Conprev/INCA/M, 2002-2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/hipertensaoarterial.pdf>. Acessado em 03 de janeiro de 2010.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2009) Cidades. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/trabalho_rendimento/tabela_brasil.shtm. Acessado em 05 de novembro de 2009.

- International Diabetes Federation (2006a) Diabetes Atlas: 3rd Edition, 2006. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org/index.html>. Acessado em 05 de novembro de 2009.
- International Diabetes Federation (2006b) The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome). Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Acessado em 05 de novembro de 2009.
- Isomaa B (2003) A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sciences* 73:2395-411.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, *et al.* (2001) Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24:683-9.
- IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension Work Groups (2004) IV Brazilian guidelines in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 82 (Supl 4): S7-22.
- Jardim PC, Gondim Mdo R, Monego ET, Moreira HG, Vitorino PV, Souza WK, *et al.* (2007) Hipertensão arterial e alguns fatores de risco em uma capital brasileira. *Arq Bras Cardiol* 88(4): 452-457.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtse YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, *et al.* (1992) Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 71:7-20.
- Jin T and Liu L (2008) The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol* 22(11):2383-92.
- Joffres MR, Hamet P, MacLean DR, L'italien GJ and Fodor G (2001) Distribution of blood pressure and hypertension in Canada and the United States. *Am J Hypertens* 14:1099-1105.
- Kannel W (2007) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 13:3S-10S.
- Kannel W, Wilson P and Zhang T (1991) The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 121:1268-1273.
- Kannel WB (2000) Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* (1 Pt2): 3S-10S.
- Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, Skinner JS, Rao DC, Rankinen T, *et al.* (2003) Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc* 35:1703-1709.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK and He J (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217-23.

- Kim BJ, Kim BS, Sung KC, Kang JH, Lee MH and Park JR (2009) Association of smoking status, weight change, and incident metabolic syndrome in men: a 3-year follow-up study. *Diabetes Care* 32(7):1314-6.
- Kimber CH, Doney AS, Pearson ER, McCarthy MI, Hattersley AT, Leese GP *et al.* (2007) TCF7L2 in the Go-DARTS study: evidence for a gene dose effect on both diabetes susceptibility and control of glucose levels. *Diabetologia* 50(6):1186-1191.
- Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, Goldstein M, Broman K, James RG, *et al.* (2000) Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Nat Acad Sci* 97:14478-14483.
- Kitamura YI, Kitamura T, Kruse JP, Raum JC, Stein R, Gu W, *et al.* (2005) FoxO1 protects against pancreatic b cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab* 2(3):153–163.
- Klein CH, Silva NA, Nogueira AR, Bloch KV and Campos LH (1995) Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. I. Metodologia. *Cad Saúde Pública* 11:187-201.
- Kurella M, Lo J and Chertow G (2005) Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16:2134–2140.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT and Lakka TA (2002b) Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 156:1070-77.
- Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R and Lakka TA (2002a) Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 25:1612-1618.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, *et al.* (2002) The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle-aged men. *JAMA* 208:2709-16.
- Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, Männikkö N, Niskanen LK, Rauramaa R, *et al.* (2003) Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 35:1279-1286.
- Lee LG, Connell C and Bloch W (1993) Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes. *Nucleic Acids Res* 2:3761-3766.
- Lessa I (2001) Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens* 8:383-92.

- Lessa I, Araújo MJ, Magalhães L, Almeida Filho N, Aquino E and Costa MC (2004) Clustering of modifiable cardiovascular risk factors in adults living in Salvador (BA), Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 16:131-7.
- Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, de Almeida Filho N, Aquino E and Oliveira MM (2006) Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA) - Brasil. *Arq Bras Cardiol* 87:747-56.
- Levi L and Anderson L (1975) *Psychosocial Stress*. New York: Spectrum Publications.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903-13.
- Lindeberg S (2005) Paleolithic diet and evolution medicine: the key to diseases of the western world. *Lakartidningen* 102(26-27):1976-8.
- List J and Habener J (2004) Glucagon-like peptide 1 agonists and the development and β -cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 286:E875-E881.
- Liu Z and Habener J (2008) Glucagon-like peptide-1 activation of TCF7L2-dependent Wnt signaling enhances pancreatic β cell proliferation. *J Biol Chem* 283:8723-8735.
- Livak KJ, Flood SJ, Marmaro J, Giusti W and Deetz K (1995) Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *PCR Methods Applic* 4:357-362.
- Lolio C (1990) Prevalência da hipertensão arterial em Araraquara. *Arq Bras Cardiol* 55:167-73.
- Loos RJ, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, *et al.* (2007) TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British Euroid population. *Diabetes* 56:1943-1947.
- Lotufo P (2005) Stroke in Brazil: a neglected disease. *Sao Paulo Med J* 123(1):3-4.
- Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, *et al.* (2009) Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res Clin Pract* 85(2):139-46.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melandar M, Almgren P, *et al.* (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117(8): 2155-2163.

- Maggi S, Noale M, Gallina P, Bianchi D, Marzari C, Limongi F, *et al.* (2006) Metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease in an elderly Caucasian cohort: the Italian longitudinal study on aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61(5):505-510.
- Malerbi D and Franco LJ (1992) Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 15(11):1509-16.
- Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, *et al.* (2007b) Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 49:40-47.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* (2007a) 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25(6):1105–1187.
- Mannucci E, Monami M, Bardini G, Ognibene A and Rotella CM (2007) National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome in an Italian cohort: results from the FIBAR Study. *J Endocrinol Invest* 30(11):925-30.
- Marquezine GF, Pereira AC, Sousa AG, Mill JG, Hueb WA and Krieger JE (2008) TCF7L2 variant genotypes and type 2 diabetes risk in Brazil: significant association, but not a significant tool for risk stratification in the general population. *BMC Med Genet* 4(9):106.
- Marzi C, Huth C, Kolz M, Grallert H, Meisinger C, Wichmann HE, *et al.* (2007) Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm Metab Res* 39:46-52.
- Matos A and Ladeia A (2003) Assessment of Cardiovascular Risk Factors in a Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol* 81(3):297-302.
- Maty SC, Everson-Rose SA, Haan MN, Raghunathan TE and Kaplan GA (2005) Education, income, occupation, and the 34-year incidence (1965-99) of type 2 diabetes in the Alameda County Study. *Int J Epidemiol* 34(6):1274-81.

- Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Agren A, Eliasson M, *et al.* (2007) TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Europ J Hum Genet* 15(3):342-346.
- Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, *et al.* (1998) Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA* 279(9):669-74.
- McCarthy JJ, Meyer J, Moliterno DJ, Newby LK, Rogers WJ and Topol EJ (2003) GenQuest multicenter study: Evidence for substantial effect modification by gender in a large-scale genetic association study of the metabolic syndrome among coronary heart disease patients. *Hum Genet* 114:87-98.
- McGarvey ST, Bindon JR, Crews DE and Schendel DE (1989) Modernization and adiposity: causes and consequences. In MA Little and JD Hass, eds., *Human Population Biology: A Transdisciplinary Science*. Oxford University Press, New York, pp 263-279.
- McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, *et al.* (2005) The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 28(2):385-90.
- Meigs JB, Williams K, Sullivan LM, Hunt KJ, Haffner SM, Stern MP, *et al.* (2004) Using metabolic syndrome traits for efficient detection of impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 27(6):1417-26.
- Mensink M (2006) Lifestyle intervention, glucose tolerance, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 3: 26–34.
- Mill JG, Molina MCB, Silva IO, Marquezini AJ, Ferreira AVL, Cunha RS, *et al.* (2004) Epidemiologia da hipertensão arterial na cidade de Vitória, Espírito Santo. *Rev Hipertensão Arterial* 7(3):109-16.
- Miller J (2002) The Wnts. *Genome Biol.* 3:REVIEWS3001.
- Ministério da Saúde (2005) Sistemas de Informação sobre morbidades e mortalidades. Indicadores e Dados básicos. Disponível em: <https://tabnet.datasus.gov.br>. Acessado em 05 de novembro de 2009.
- Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM and Guyton JR (2005) Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J* 149:33-45.
- Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, *et al.* (2008) Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *Hum Genet* 53(2):174-80.
- Molina MCB, Cunha RS, Herckenhoff LF and Mill JG (2003) Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. *Rev Saúde Pública* 37:743-50.

- Molnar S (1998). Racial Variation and the Perception of Human Differences. In: Molnar S, (ed) Human Variation: Races, Types, and Ethnic Groups. Prentice Hall International, Englewood Cliffs, NJ , pp 1-34.
- Monga SP, Mars WM, Pediaditakis P, Bell A, Mulé K, Bowen WC, *et al.* (2002) Hepatocyte growth factor induces Wnt independent nuclear translocation of β -catenin after Met- β -catenin dissociation in hepatocytes. *Cancer Res* 62(7):2064-2071.
- Nascente FM, Jardim PC, Peixoto Mdo R, Monego ET, Barroso WK, Moreira HG, *et al.* (2009) Hypertension and its association to anthropometric indexes in adults from a small city In Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 55(6):716-22.
- Nascimento R, Franco LJ, Gimeno S, Hirai AT, Ferreira S and Grupo de Estudos de Diabetes Mellitus em Nipo-Brasileiros (2003) Diabetes Mellitus Tipo 2: Fatores Preditivos na População Nipo-Brasileir. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47(5):584-592.
- Neel JV (1962) Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by progress? *American Journal of Human Genetics* 14:353-362.
- Nelson W and Nusse R (2004) Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science* 303(5663):1483-1487.
- Ng MC, Tam CH, Lam VK, So WY, Ma RC and Chan JC (2007) Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3733-3737.
- Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW and Lane JS (2008) Association of Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Metabolic Syndrome with Obesity: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 207(6): 928-34.
- Niskanen L, Laaksonen DE, Nyssönen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, *et al.* (2004) Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as Predictors of Hipertensión. *Hypertension* 44:859-865.
- Nogueira D, Faerstein E, Coeli CM, Chor D, Lopes Cde S and Werneck GL (2010) Awareness, treatment, and control of arterial hypertension: Pró-Saúde study, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 27(2):103-9.
- Nordman S, Ostenson CG, Efendic S and Gu HF (2009) Loci of TCF7L2, HHEX and IDE on chromosome 10q and the susceptibility of their genetic polymorphisms to type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117(4):186-90.
- O'Brien E, Mee F, Atkins N and Thomas M (1996) Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society

- Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1(1):55-61.
- O'Keefe J Jr and Cordain L (2004) Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 79(1):101-8.
- Oliveira E, de Souza M and de Lima M (2006) Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 50(3):456-65.
- Oliveira JE, Milech A and Franco LJ (1996) The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio De Janeiro. *Diabetes Care* 19(6):663-6.
- Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP and Lam KS (2007) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 49:69-75.
- Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC and Lam KS (2008) Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol* 18(3):222-9.
- Ong KL, Cheung BMY, Man YB, Lau CP and Lam KSL (2007) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 49:69-75.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (2009) Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>. Acessado em: 16/06/2009.
- Ordúñez P, Silva LC, Rodríguez MP and Robles S (2001) Prevalence estimates for hypertension in Latin America and Caribbean: are they useful for surveillance? *Rev Panam Salud Publica* 10(4):226-31.
- Österdahl M, Kocuturk T, Koochek A and Wändell PE (2008) Effects of a short-term intervention with a Paleolithic diet in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition* 62:682-685.
- Paek KW, Chun KH, Jin KN and Lee KS (2006) Do health behaviors moderate the effect of socioeconomic status on metabolic syndrome? *Ann Epidemiol* 16:756-762.
- Paffenbarger RS Jr, Jung DL, Leung RW and Hyde RT (1991) Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med* 23:319-327.
- Papadopoulou S and Edlund H (2005) Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes* 54(10):2844-2851.

- Park MJ, Yun KE, Lee GE, Cho HJ and Park HS (2007) A cross-sectional study of socioeconomic status and the metabolic syndrome in Korean adults. *Ann Epidemiol* 17(4):320-326.
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR and Heymsfield SB (2003) The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 163(4):427-436.
- Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, *et al.* (2007) Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 71(4):359-366.
- Passos VM, Barreto SM, Diniz LM and Lima-Costa MF (2005) Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community--the Bambuí health and aging study. *Sao Paulo Med J* 123(2):66-71.
- Patel A, Huang KC, Janus ED, Gill T, Neal B, Suriyawongpaisal P, *et al.* (2006) Is a single definition of the metabolic syndrome appropriate? A comparative study of the USA and Asia. *Atherosclerosis* 184(1): 225-232.
- Patel S, Doble B and Woodgett JR (2004) Glycogen synthase kinase-3 in insulin and Wnt signaling: a double-edged sword? *Biochem Soc Trans* 32:803–808.
- Pereira MR, Coutinho MS, Freitas PF, D'Orsi E, Bernardi A and Hass R (2007) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult urban population of Tubarão, Santa Catarina, Brazil, 2003. *Cad Saude Publica* 23(10):2363-74.
- Petri Nahas EA, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP and Dias R (2009) Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 12(5):431-8.
- Prud'homme G, Kono D and Theofilopoulos A (1995) Quantitative polymerase chain reaction analysis reveals marked overexpression of interleukin-1 beta, interleukin-1 and interferon-gamma mRNA in the lymph nodes of lupus-prone mice. *Mol Immunol* 32:495-503.
- Prunier C, Hocevar B and Howe P (2004) Wnt signaling: physiology and pathology. *Growth Factors* 22(3):141-150.
- Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, *et al.* (2006) Metabolic syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 29(11): 2471-6.

- Redon J, Cifková R and Narkiewicz K (2009) Hypertension in the metabolic syndrome: summary of the new position statement of the European Society of Hypertension. *Pol Arch Med Wewn* 119(4):255-60.
- Rees SD, Bellary S, Britten AC, O'Hare JP, Kumar S, Barnett AH, *et al.* (2008) Common variants of the TCF7L2 gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population. *BMC Med Genet* 9(1):8.
- Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S, Marmot M and Brunner E (2003) Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. *Int Epidemiol* 32:600-606.
- Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsdottir AS, *et al.* (2003) Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34–q35.2. *Am J Hum Genet* 73:323-335.
- Rice B, Janssen I, Hudson R and Ross R (1999) Effects of aerobic or resistance exercise and/or diet on glucose tolerance and plasma insulin levels in obese men. *Diabetes Care* 22:684-691.
- Rigo JC, Vieira JL, Dalacorte RR and Reichert CL (2009) Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arq Bras Cardiol* 93(2):85-91.
- Rijsewijk F, Schuermann M, Wagenaar E, Parren P, Weigel D and Nusse R (1987) The *Drosophila* homolog of the mouse mammary oncogene *int-1* is identical to the segment polarity gene *wingless*. *Cell* 50 (4):649–57.
- Rosário TM, Scala LC, França GV, Pereira MR and Jardim PC (2009) Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. *Arq Bras Cardiol* 93(6):672-678.
- Rosenbaum P, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Ferreira SR and Japanese-Brazilian Diabetes Study Group (2005) Analysis of criteria for metabolic syndrome in a population-based study of Japanese-Brazilians. *Diabetes Obes Metab* 7(4):352-9.
- Rosenthal M, Haskell WL, Solomon R, Widstrom A and Reaven GM (1983) Demonstration of a relationship between level of physical training and insulin-stimulated glucose utilization in normal humans. *Diabetes* 32(5):408-11.
- Rulifson IC, Karnik SK, Heiser PW, ten Berge D, Chen H, Gu X, *et al.* (2007) Wnt signaling regulates pancreatic β cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:6247-6252.
- Saadi H, Nagelkerke N, Carruthers SG, Benedict S, Abdulkhalek S, Reed R, *et al.* (2008) Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome,

- and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 80(3):392-8.
- Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, *et al.* (2001) A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409:928-933.
- Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG and Molina MC (2007) Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 51(7):1143-1152.
- Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS *et al.* (2007) Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 56(10):2638-2642.
- Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, *et al.* (2007) Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 56(10):2638-2642.
- Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, *et al.* (2008) Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 371:1927-1935.
- Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjogren M, *et al.* (2006) Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* 55(10):2890-2895.
- Schäfer SA, Tschritter O, Machicao F, Thamer C, Stefan N, Gallwitz B, *et al.* (2007) Impaired glucagon-like peptide-1-induced insulin secretion in carriers of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphisms. *Diabetologia* 50(12):2443-2450.
- Schieri R, Oliveira MC and Pereira RA (2001) High prevalence of hypertension among black and mulatto women in a Brazilian survey. *Ethn Dis* 11:411-8.
- Schinner S, Ulgen F, Papewalis C, Schott M, Woelk A, Vidal-Puig A, *et al.* (2008) Regulation of insulin secretion, glucokinase gene transcription and β cell proliferation by adipocyte-derived Wnt signaling molecules. *Diabetologia* 51:147-154.
- Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, *et al.* (2005) The Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 28:2013-8.

- Scott C (2003) Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *American Journal of Cardiology* 92 (suppl.):35i-42i.
- Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, Sprau AG, Jackson AU, Narisu N, *et al.* (2006) Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes* 55(9):2649-2653.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, *et al.* (2007) A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316:1341–1345.
- Sharma R and Chopra V (1976) Effect of the Wingless (wg1) Mutation on Wing and Haltere Development in *Drosophila melanogaster*. *Developmental Biology* 48:461-465.
- Sharp P, Berk A and Berget SM (1980) Transcription maps of adenovirus. *Methods Enzymol* 65:750-768.
- Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, Matveyenko AV, Oberholzer J and Maedler K (2008) Transcription factor 7-like 2 regulates β -cell survival and function in human pancreatic islets. *Diabetes* 57(3):645-653.
- Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, Hu G and Tuomilehto J (2005) Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 34:327-334.
- Silvestre J (1997) Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Ministério da Saúde.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, *et al.* (2007) A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445(7130):881-885.
- Smith U (2007) TCF7L2 and type 2 diabetes: we WNT to know. *Diabetologia* 50(1):5-7.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia (2006) V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens* 13(4):260-312.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH e Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN (2007) V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 89(3):e24-79.
- Sociedade Brasileira de Diabetes (2006) Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>. Acessado em 05 de novembro de 2009.

- Sociedade Brasileira de Diabetes (2009) Tratamento da hipertensão arterial no diabetes mellitus. In Sociedade Brasileira de Diabetes (Org.). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009, 3 ed.. Itapevi-SP: A. Araújo Silva Farmacêutica, p. 93-97.
- Southam L, Soranzo N, Montgomery SB, Frayling TM, McCarthy MI, Barroso I, *et al.* (2009) Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence based on confirmed type 2 diabetes- and obesity-susceptibility variants? *Diabetologia* 52(9):1846-51.
- Souza L, Chalita F, Reis A, Teixeira C, Giovate Neto C, Bastos DA, *et al.* (2003) Prevalência de diabetes mellitus e fatores de risco em Campos dos Goytacazes, RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab* 47(1):69-74.
- Sowers J and Bakris G (2000) Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:969-970.
- Sowers JR, Epstein M and Frohlich ED (2001) Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 37:1053-1059.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD and Wentworth D (1993) Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16:434-444.
- Stark AE (1976) Generalization of the Hardy-Weinberg law. *Nature* 259:44-44.
- Steinthorsdottir V, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB, *et al.* (2007) A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 39:770-775.
- Steinvil A, Shirom A, Melamed S, Toker S, Justo D, Saar N, *et al.* (2008) Relation of educational level to inflammation-sensitive biomarker level. *Am J Cardiol* 102(8):1034-9.
- Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ and Haffner SM (2004) Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27:2676-81.
- Stini W (1991) The biology of human aging. In: C.G.N. Mascie-Taylor and G.W. Lasker (eds) *Applications of Biological Anthropology to Human Affairs*. Cambridge University Press, New York, pp 207-209.
- Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Miki T *et al.* (2009) Replication Study of Candidate Genes Associated With Type 2 Diabetes Based On Genome-Wide Screening. *Diabetes* 58(2):493-8.
- Takeuchi F, Serizawa M, Yamamoto K, Fujisawa T, Nakashima E, Ohnaka K, *et al.* (2009) Confirmation of multiple risk Loci and genetic impacts by a genome-wide association study of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 58(7):1690-9.

- Tan X, Sun X, Gonzalez-Crussi FX, Gonzalez-Crussi F and Hsueh W (1994) PAF and TNF increase the precursor of NF-kappa B p50 mRNA in mouse intestine: Quantitative analysis by competitive PCR. *Biochim Biophys Acta* 1215:157-162.
- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M and Bonora E (1997) Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Met* 82:3619-3624.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report (2003) *JAMA* 289(19):2560-72.
- Thomas PS (1980) Hybridization of denatured RNA and small DNA fragments transferred to nitrocellulose. *Proc Natl Acad Sci* 77:5201-5205.
- Timpson NJ, Lindgren CM, Weedon MN, Randall J, Ouwehand WH, Strachan DP, *et al.* (2009) Adiposity-related heterogeneity in patterns of type 2 diabetes susceptibility observed in genome-wide association data. *Diabetes* 58(2):505-10.
- Tobe SW, Kiss A, Szalai JP, Perkins N, Tsigoulis M and Baker B (2005) Impact of job and marital strain on ambulatory blood pressure: results from the double exposure study. *Am J Hypertens* 18:1046-51.
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, *et al.* (2009) Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 19:10-15.
- Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, *et al.* (2003) Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J* 121(6): 224-30.
- Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Chen W, *et al.* (2005) Increased subclinical atherosclerosis in young adults with metabolic syndrome: the Bogalusa Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 46:457-463.
- US Department of Health and Human Services (1996) Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
- Utriainen T, Holmäng A, Björntorp P, Mäkimattila S, Sovijärvi A, Lindholm H, *et al.* (1996) Physical fitness, muscle morphology, and insulin-stimulated limb blood flow in normal subjects. *Am J Physiol* 270(5 Pt 1):E905-11.

- van Hoek M, Dehghan A, Witteman JC, van Duijn CM, Uitterlinden AG, Oostra BA, *et al.* (2008) Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study. *Diabetes* 57(11):3122-8.
- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB and Levy D (2001) Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 358:1682-86.
- Videira P, Borrego L and Trindade H (2006) Os Factores Genéticos da Asma. *Rev Port Pneumol*.XII:683-708.
- Vinicor F (1998) The public health burden of diabetes and the reality of limits. *Diabetes Care* 21:C15-C18.
- Vionnet N, Hani EH, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, *et al.* (2000) Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 67:1470-1480.
- Visscher TL and Seidell JC (2001) The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health* 22:355-75.
- Wamala SP, Lynch J, Horsten M, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K and Orth-Gomér K (1999) Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 22:1999-2003.
- Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindström J, Tuomilehto J, *et al.* (2007) Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 50(6):1192-200.
- Weedon M (2007) The importance of TCF7L2. *Diabet Med* 24(10):1062-1066.
- Wellcome Trust Case Control Consortium (2007) Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661-678.
- Welters H and Kulkarni R (2008) Wnt signaling: relevance to beta-cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 19(10):349-55.
- Whelton SP, Chin A, Xin X and He J (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 136:493-503.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree S and King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5):1047-53.
- Willert K and Nusse R (1998) β -catenin: a key mediator of Wnt signaling. *Curr Opin Genet Dev* 8:95-102.

- Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD and Cornuz J (2007) Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298(22):2654-2664.
- Williams G (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence *Evolution* 11:398-411.
- Wiltshire S, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Levy JC, Sampson M, *et al.* (2001) A genomewide scan for loci predisposing to type 2 diabetes in a U.K. population (the Diabetes UK Warren 2 repository): analysis of 573 pedigrees provides independent replication of a susceptibility locus on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 69:553-569.
- Wingard D and Barrett-Connor E (1995) Heart disease and diabetes. In; *Diabetes in America*. Washington DC, US. Govt. Printing Office, pp 429-48.
- World Health Organization (1995) WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, vol 854).
- World Health Organization (2003) *The World Health Report 2003*. Geneva, World Health Organization.
- World Health Organization (2004) *Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity*. Geneva: WHO.
- Xu G, Stoffers DA, Habener JF and Bonner-Weir S (1999) Exendin-4 stimulates both β -cell replication and neogenesis, resulting in increased β -cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 48(12):2270-2276.
- Yan Y, North KE, Ballantyne CM, Brancati FL, Chambless LE, Franceschini N, *et al.* (2009) Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) polymorphism and context-specific risk of type 2 diabetes in African American and Caucasian adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes* 58(1):285-9.
- Yi F, Brubaker P and Jin T (2005) TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3 β . *J Biol Chem* 280(2):1457-1464.
- Yoo JS, Jeong JI, Park CG, Kang SW and Ahn JA (2009) Impact of life style characteristics on prevalence risk of metabolic syndrome. *J Korean Acad Nurs* 39(4):594-601.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, *et al.* (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364: 937-52.
- Zabetian A, Hadaegh F, Sarbakhsh P and Azizi F (2009) Weight change and incident metabolic syndrome in Iranian men and women; a 3 year follow-up study. *BMC Public Health* 9:138.

- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, *et al.* (2008) Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 40:638-645.
- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, *et al.* (2007) Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316(5829):1336-1341.
- Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, van Dam RM, *et al.* (2006) Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes* 55(9):2645-2648.

9. ANEXOS

9.1. Termo de consentimento instruído

Pesquisa: EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA SÍNDROME METABÓLICA E DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 NA POPULAÇÃO ADULTA DO MUNICÍPIO DE TRIUNFO, PERNAMBUCO

Você está sendo convidado (a) a participar do projeto Triunfo, o qual é um registro epidemiológico genético nacional, organizado pelo Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco, que visa envolver a quase totalidade da população adulta do Município de Triunfo.

É importante que você leia e compreenda totalmente as informações fornecidas. Caso você não entenda alguma parte deste consentimento, pergunte ao seu profissional da área de saúde antes de assiná-lo.

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária (a escolha é sua).

Este estudo acontecerá sob a supervisão do Dr. Ruy Lyra da Silva Filho na sala de apoio para o Departamento de Genética no Município de Triunfo.

Qual o objetivo deste estudo no Município de Triunfo?

O objetivo geral é coletar dados e informações, bem como coleta de sangue para avaliação de glicemia, colesterol (total, LDL e HDL), triglicérides dos indivíduos adultos entre 30 e 69 anos de idade, com o objetivo de determinar quais são diabéticos, os que têm tendência para diabetes, bem como os portadores de síndrome metabólica (junção de fatores que aumentam o risco para doenças cardiovasculares). A partir daí determinar o padrão de distribuição genética dos genes relacionados à síndrome metabólica e o DM2, e propor um programa de aconselhamento médico e genético como elementos preventivos básicos para preservar o bem estar e a saúde futuras desta população. Com esses dados, tentar junto à Secretaria de Saúde do Município estabelecer um sistema de atendimento para estas doenças do ponto de vista evolutivo.

O que devo fazer caso resolva participar desse estudo?

Caso você faça parte da população acima descrita, você pode participar desse registro.

Você deverá ler o consentimento com calma e assiná-lo após todas as suas dúvidas terem sido esclarecidas.

Caso você venha participar, serão feitas perguntas sobre sua saúde, seu histórico médico (doenças e tratamentos feitos no passado), sobre os remédios que vem usando. Todas essas perguntas também serão feitas no tocante aos seus pais e irmãos. As informações obtidas serão anotadas em uma ficha clínica. Será também feito um exame físico, onde serão colhidos dados como altura, peso, pressão arterial e circunferência abdominal. Serão coletadas amostras de sangue de ponta de dedo para avaliação de glicemia de jejum, colesterol total, HDL, Triglicérides. Alguns de vocês necessitarão fazer uma coleta de sangue pela veia.

Quais são os potenciais riscos e benefícios se eu concordar em participar?

O benefício direto é a possibilidade de diagnóstico das doenças acima descritas (diabetes, tendência para diabetes ou síndrome metabólica), com isso tendo a possibilidade de tratamento e evitando as complicações que elas trazem. Você não terá nenhum ressarcimento. Após a publicação dos dados, serão informadas as conclusões do estudo.

O que acontecerá se eu não desejar participar?

A participação no estudo é estritamente voluntária. Você pode mudar de idéia de recusar-se a participar a qualquer momento.

A informação colhida será confidencial?

Neste estudo, uma vez os dados sendo publicados, a sua identidade será mantida como estritamente confidencial.

Consentimento informado

Ao dar o meu consentimento assinando esse formulário, Eu concordo que este estudo me foi explicado e que minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente. Fui também informado de que tenho direito de retirar-me deste estudo a qualquer momento. Sendo conhecedor disto, eu concordo em participar deste estudo voluntariamente. Entendo que este formulário será preenchido e que receberei uma cópia.

Nome do paciente	Assinatura	Data
Representante legal caso o	Assinatura	Data
paciente não possa assinar		
Nome do médico	Assinatura	Data

9.2. Manuscritos de artigos científicos

9.2.1. ARTIGO 1

Prevalência de diabetes melito e fatores associados em população urbana adulta de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino brasileiro

Prevalence of diabetes and associated factors in an urban adult population of low educational level and income from the Brazilian Northeast wilderness

Ruy Lyra, Rosilda Santos Silva, Renan Montenegro Jr., Marcus Vinicius Cardoso Matos, Nathalia Joanne Bispo Cézar, Luiz Maurício-da-Silva

Autor responsável: **Ruy Lyra**

Endereço: Avenida Visconde de Albuquerque, 137 Madalena, Recife/Pernambuco/Brasil, CEP: 50610-090. Fone: 081-34451145; Fax: 081-32269333

Endereço eletrônico: ruyllyra@smart.net.br

Título abreviado: **Prevalência de Diabetes no sertão nordestino**

Publicado nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia
Versão ISSN 0004-2730

Arq Bras Endocrinol Metab vol.54 no.6 São Paulo Aug. 2010

doi: 10.1590/S0004-27302010000600009

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diabetes melito (DM) constitui problema de saúde pública no Brasil. Este estudo teve por objetivo investigar a prevalência de DM, sua relação com características sociodemográficas e outros fatores de risco cardiovascular em uma população adulta do sertão de Pernambuco/Brasil.

SUJEITOS E MÉTODOS: Foi conduzido em 2008/2009 estudo transversal na população adulta e urbana do Distrito de Canaã, município de Triunfo, sertão de Pernambuco/Brasil. Amostra representativa constituída por 198 indivíduos com idade média de 57,7 anos foi aleatoriamente selecionada, em que 80,0% tinham apenas o ensino fundamental, e 81,3% tinham renda mensal inferior a um salário-mínimo.

RESULTADOS: Foi encontrada prevalência de 13,6% de DM e de 7,6% de disglícemia (6,6% de glicemia de jejum alterada e 1,0% de tolerância diminuída à glicose). Dos diabéticos, 24,0% não tinham diagnóstico. Nos diabéticos, 87,5% apresentavam síndrome metabólica (SM) e 68,0% eram hipertensos. Houve associação positiva e significativa entre DM e IMC e entre DM e SM.

CONCLUSÃO: Foi encontrada elevada prevalência de DM nessa população adulta urbana do sertão nordestino. Esses resultados assim como a sua associação com obesidade e síndrome metabólica indicam a necessidade de ações mais efetivas na prevenção dessas enfermidades.

Descritores: Diabetes melito; obesidade; síndrome metabólica; escolaridade; baixa renda; prevenção; prevalência; risco cardiovascular

ABSTRACT

BACKGROUND: *Diabetes mellitus* (DM) is a public health problem in Brazil. The objective of this study was to investigate the prevalence of DM and its relation with socio-demographic features and other cardiovascular risk factors in a adult population from the wilderness of Pernambuco, Brazil.

SUBJECTS AND METHODS: In 2008/2009 a cross-sectional study in the adult urban population of Canãa district, city of Triunfo, in the wilderness of Pernambuco/Brazil was conducted. A representative sample of 198 individuals, with average age of 57.7 years, 80% with primary education and 81.3% with a monthly income of less than 1 minimum wage was randomly selected.

RESULTS: A prevalence of diabetes of 13.6% and 7.6% of disglycemia (6.6% of impaired fasting glycemia, and 1.0% of impaired glucose tolerance) was found. Among those with diabetes, 24% had no prior diagnosis. Among diabetics, metabolic syndrome (MS) and arterial hypertension (AH) were diagnosed in 87.5% and 68%, respectively. Besides these, there was a positive and significant association between DM and BMI, and between DM and MS.

CONCLUSION: These data demonstrate a high prevalence of DM in the adult urban population from the wilderness of Pernambuco/Brazil. These results as well as their association with obesity and MS, indicate that more effective interventions are necessary for the prevention of these diseases also outside principal urban centers.

Keywords: *Diabetes mellitus*; obesity; metabolic syndrome; education, low income; prevention; prevalence; cardiovascular risk

Introdução

O diabetes melito tipo 2 (DM2) é uma condição grave, debilitante e que requer tratamento contínuo. É uma doença crônica cada vez mais presente, afetando aproximadamente 171 milhões de indivíduos em todo o mundo e com projeção de alcançar 366 milhões de pessoas no ano de 2030 (1). O DM2 ainda acarreta grande impacto econômico para as nações. Só nos Estados Unidos, por exemplo, os custos diretos e indiretos com a doença no ano de 2007 atingiram 174 bilhões de dólares anuais (2) e na América Latina e no Caribe no ano 2000 foram de US\$ 65 bilhões (3). A importância do diabetes se encontra, sobretudo, na perspectiva do desenvolvimento das complicações. Por sua frequência e gravidade, destacam-se as complicações crônicas. Segundo informações do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, o diabetes melito aparece como a sexta causa primária de internações hospitalares e contribui de forma significativa (30%-50%) para outros fatores causais de internamento, tais como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatia, AVC e hipertensão arterial (HA) (4). Boletim da Organização Mundial da Saúde (OMS) para diabetes melito no Caribe e na América Latina informou que o número de mortes em 2000 foi estimado em 339.035 (3). Reduzir o impacto do DM2 significa, antes de tudo, reduzir a incidência da doença, antecipando-se ao seu aparecimento com medidas preventivas, sobretudo em indivíduos de alto risco.

Embora sabidamente crescente no mundo, pouco se conhece sobre a prevalência dessa condição em cidades que não sejam capitais brasileiras, particularmente em populações de baixa escolaridade e renda do sertão nordestino. Assim, o presente estudo teve por objetivo investigar a prevalência de DM e sua relação com características sociodemográficas e outros fatores de risco cardiovascular, em uma população urbana adulta do sertão pernambucano, onde predominam baixa escolaridade e renda. Até este momento não existem referências a estudos semelhantes nessa região.

Sujeito e Métodos

Realizou-se em 2008/2009 um estudo transversal na população adulta (urbana) do distrito de Canaã, município de Triunfo, no sertão de Pernambuco/Brasil. Esse município está situado no sertão pernambucano, na microrregião do Pajeú, a 449 km do Recife, capital do estado, e tem uma população de 15.225 habitantes, sendo 6.513 aqueles com 30 ou mais anos de idade (Censo 2000 - IBGE) (5). Triunfo é a cidade mais alta do território pernambucano, situada em uma das regiões áridas nordestinas (Sertão do Pajeú). A temperatura desce com frequência a 15°C, podendo, durante algumas ocasiões, cair para em torno de 10°C. Diferentemente, o distrito de Canaã é situado na parte mais baixa do município de Triunfo, com isso apresentando temperaturas bem mais elevadas, características do sertão pernambucano. A sua população de 1.817 pessoas é tipicamente urbana, heterogênea e miscigenada quanto à ascendência.

O tamanho da amostra foi baseado no número de famílias residentes nesse distrito (234), sendo esta constituída por 198 indivíduos e estratificada por faixas etárias, de forma representativa da população adulta do município (≥ 30 anos).

Esta pesquisa foi revisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) (registro nº 190/2006). Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Inicialmente foram identificadas e contatadas as 234 famílias residentes naquela localidade para a participação no estudo, sendo randomicamente selecionado um indivíduo de cada família. Em caso de indisponibilidade ou recusa, este foi substituído pelo familiar de idade mais próxima. Foram critérios de exclusão: gravidez, doenças consumptivas e psiquiátricas graves, retardo mental e pacientes acamados. Dos 234 indivíduos selecionados do total de famílias, 198 realizaram todas as etapas de estudo.

Os entrevistadores foram devidamente treinados e supervisionados por um coordenador de campo. Os participantes foram entrevistados seguindo-se um formulário padronizado cujas respostas foram registradas e codificadas com suas características sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade,

renda familiar), hábitos de vida (atividade física/sedentarismo e tabagismo) e quanto à presença de condições mórbidas prévias como DM, HA, obesidade e dislipidemia.

Na classificação da renda se adotou como critério o número de salários-mínimos recebidos individualmente por mês, sendo categorizados em até 1 salário-mínimo, de 1 a 2 salários-mínimos e mais de 2 salários-mínimos. Quanto à escolaridade, a estratificação baseou-se na lei de Diretrizes e Bases da Educação Nacional - Lei 9394-96 (6), que utiliza os termos ensino fundamental (equivalente ao 1º grau), ensino médio (equivalente ao 2º grau) e ensino superior. Aqueles sem qualquer escolaridade foram nominados de analfabetos. Foram ainda coletados dados quanto ao tabagismo e à atividade física. Para hábito de fumar, foram considerados tabagistas aqueles indivíduos utilizando qualquer quantidade de cigarros, excetuando-se os que nunca fumaram ou pararam de fumar há pelo menos 30 dias. Na avaliação da prática de atividade física e determinação de sedentarismo, foi considerada a não realização de exercícios físicos no mínimo três vezes por semana.

Após a coleta dos dados subjetivos, foram também realizadas medidas da pressão arterial (PA), da frequência cardíaca e antropométricas dos participantes, e ao final estes foram orientados a fazer jejum de 12 horas para coleta de sangue venoso em Unidade Básica de Saúde (UBS), para a realização das determinações bioquímicas. Para a avaliação do estado de tolerância à glicose, inicialmente todos os indivíduos foram rastreados com glicemia capilar de jejum (GCJ) em campo, em dias seguintes aos da entrevista. Os diagnósticos de DM, tolerância diminuída à glicose (TDG) e glicemia de jejum alterada (GJA) foram baseados nos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (7). Assim, além daqueles com diagnóstico prévio de DM2, foram considerados diabéticos aqueles com glicemia venosa de jejum ≥ 126 mg/dl em duas ocasiões diferentes ou glicemia 2 horas após ingestão de 75 g de glicose anidra no Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) ≥ 200 mg/dl, teste este realizado em todos os que apresentaram glicemia capilar de jejum entre 100 mg/dl e 125 mg/dl, bem como em 1 de cada 6 indivíduos apresentando glicemia de jejum < 100 mg/dl. Naqueles com glicemia capilar ≥ 126 mg/dl, o exame foi confirmado com glicemia em sangue venoso na Unidade de Saúde. Nos casos identificados de DM prévio à avaliação do controle glicêmico, foi utilizada a última glico-hemoglobina A1c (correspondente ao período do estudo), registrada no prontuário da Unidade de Saúde e obtida por revisão.

A PA foi mensurada três vezes, com intervalo mínimo de dois minutos, no braço direito de cada indivíduo, sentado, após pelo menos cinco minutos de repouso, por meio de um aparelho

oscilométrico eletrônico e digital validado (Omron 705CP; Dupont, Paris, France) (8), sendo calculada a média das três medidas. O diagnóstico de HA baseou-se nos critérios das Sociedades Brasileiras de Cardiologia, de Hipertensão e de Nefrologia (9) - PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg, ou nos indivíduos previamente em uso de anti-hipertensivos.

Para o diagnóstico de síndrome metabólica, foram utilizados os critérios preconizados pela International Diabetes Federation (IDF) (10). Para o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade, utilizaram-se o cálculo do índice de massa corpórea (IMC), determinado pela razão entre o peso (em kg), e o quadrado da estatura (em metros). Aqueles que apresentaram $IMC < 18,5$ kg/m² foram considerados abaixo do peso, os com IMC de 18,5 a 24,9 kg/m² foram considerados de peso normal, os com IMC de 25,0 a 29,9 kg/m² foram considerados com sobrepeso e os com $IMC \geq 30$ kg/m² foram considerados obesos (11).

Nas glicosimetrias capilares, foram utilizados aparelhos portáteis Accu-Check[®] (Roche). As determinações sanguíneas venosas de glicose, de colesterol total, de colesterol HDL e de triglicerídeos foram realizadas por método colorimétrico (aparelho Hitachi 917[®] Roche).

Analysaram-se a distribuição e a homogeneidade dos grupos quanto a gênero, faixa etária, renda, escolaridade, tabagismo, sedentarismo, IMC, hipertensão arterial e síndrome metabólica.

Na análise estatística, foi utilizado o método do Qui-Quadrado (χ^2) para comparar proporções, com intervalo de confiança de 95%, considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05\%$).

Resultados

Dos 198 indivíduos estudados, 68 (34,4%) eram homens e 130 (65,6%), mulheres, com idade média de 57,4 anos (31-90 anos), sendo 56,7 anos entre os homens e 57,7 anos entre as mulheres. A distribuição por faixa etária da amostra estudada de acordo com o gênero está apresentada na [tabela 1](#). Do total da amostra, 13,1% eram analfabetos, 80,0% tinham apenas o ensino fundamental, 6,9% tinham ensino médio e não havia indivíduos com ensino superior. Em relação à renda mensal individual, 81,3% dos indivíduos ganhavam menos de 1 salário-mínimo, 16,7%, entre 1 e 2 salários-

mínimos e 2,0%, mais de 2 salários-mínimos. Quanto aos hábitos, 28,2% dos indivíduos eram fumantes e somente 27,8% praticavam atividade física.

Tabela 1. Prevalência (%) de diabetes melito (DM) na população de Canaã/Triunfo (PE) e sua distribuição por gênero e faixa etária

Idade (anos)	Masculino			Feminino		
	n	% de DM	IC (95%)	n	% de DM	IC (95%)
30-39	6	0,0	–	11	0,0	–
40-49	14	0,0	–	23	9,1	(0,00-20,8)
50-59	22	4,5	(4,10-13,1)	37	20,6	(7,50-33,6)
60-69	14	21,4	(0,00-42,8)	29	28,0	(11,6-44,3)
≥ 70	12	18,2	(0,00-40,0)	30	11,5	(0,08-22,9)
Total	68	8,8	(1,23-13,7)	130	16,2	(9,8-22,5)
		% total de DM		13,6% (8,6-18,5)		

n = número absoluto de indivíduos na amostra.
Intervalo de confiança (IC) de 95%.

Nesta população estudada, 27 indivíduos eram diabéticos, sendo, portanto, a prevalência de DM nessa população de 13,6% (IC 95%: 8,6%-18,5%). Esta se revelou mais elevada entre as mulheres - 16,2% (IC 95%: 9,8%-22,5%), do que entre os homens avaliados - 8,8% (IC 95%: 1,23%-13,7%), com diferença significativa ($p = 0,01$) ([Tabela 1](#)).

Do total de participantes do estudo, 13 indivíduos (6,6%) apresentaram GJA e dois (1,0%) tinham TDG, portanto, totalizando 7,6% de casos de disglucemia ou pré-diabetes.

De todos os diabéticos identificados, 24,0% (IC 95%: 7,2-40,7%) não tinham ainda diagnóstico e dos que já eram previamente diagnosticados, somente 8,0% (IC 95%: 0,0-18,6%) se encontravam controlados do ponto de vista glicêmico (glico-hemoglobina A1c < 7,0%).

Verificando a distribuição desses diabéticos encontrados quanto à escolaridade, observou-se que todos os casos estavam entre analfabetos ou indivíduos com apenas o ensino fundamental. O mesmo não ocorreu em relação à renda, em que não foi encontrada associação entre baixa renda e a ocorrência de DM ([Tabela 2](#)).

Tabela 2. Prevalência de diabetes melito (DM) na população de Canaã/ Triunfo (PE) de acordo com a escolaridade (grau de instrução) e com a renda individual mensal

	Distribuição geral da amostra (%)	% de DM	IC (95%)	* p
Escolaridade				0,189
Analfabetos	13,1	4,30	0,00-12,5	
Ensino Fundamental	80,0	17,1	10,8-23,3	
Ensino Médio	6,9	0,00	—	
Renda mensal				0,077
< 1 salário-mínimo	81,3	13,3	8,10-18,4	
1-2 salários-mínimos	16,7	10,0	0,00-28,5	
> 2 salários-mínimos	2,0	50,0	1,00-99,0	

* Teste χ^2 . Nível de significância de 5% ($p < 0,05\%$).

Na avaliação da relação do DM com outros fatores de risco cardiovascular estudados, não houve diferença significativa na prevalência de DM entre sedentários e praticantes de atividade física, assim como entre fumantes e não fumantes ([Tabela 3](#)).

Tabela 3. Prevalência de diabetes melito (DM) na população de Canaã/ Triunfo (PE) distribuída de acordo com outros fatores de risco cardiovascular (tabagismo, sedentarismo, índice de massa corpórea [IMC], hipertensão arterial e síndrome metabólica)

	Distribuição geral da amostra (%)	% de DM	IC (95%)	* p
Tabagismo				0,594
Sim	28,2	12,2	13,0-21,3	
Não	71,8	15,2	8,90-21,4	
Sedentarismo				0,564
Sim	72,2	14,5	8,10-20,8	
Não	27,8	17,8	6,60-93,3	
IMC (kg/m ²)				< 0,05
< 25,0	48,6	13,2	12,5-13,9	
25,0-29,9	35,8	12,5	4,30-20,6	
≥ 30,0	15,6	17,9	3,70-32,0	
Hipertensão arterial				0,469
Sim	64,1	13,4	7,40-13,9	
Não	35,9	9,9	2,30-15,6	
Síndrome metabólica				< 0,01
Sim	48,5	20,8	12,6-28,9	
Não	51,5	4,90	0,70-9,10	

* Teste χ^2 . Nível de significância de 5% ($p < 0,05\%$).

dados reservados.

No entanto, encontrou-se associação positiva e significativa entre DM e IMC, com prevalência variando de 13,2% naqueles com IMC < 25 kg/m² a 17,9% nos indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² ([Tabela 3](#)).

Não houve também diferença na prevalência de diabetes entre hipertensos e não hipertensos neste estudo ([Tabela 3](#)). Todavia, 68,0% (IC 95%: 49,7-86,2%) dos diabéticos detectados apresentavam HA; e, ao se estratificar os níveis pressóricos desses pacientes com DM desta amostra, observou-se que apenas 22,2% apresentavam níveis de PA nas metas recomendadas, ou seja, inferiores a 130 x 80 mmHg. Os demais (77,8%) apresentavam níveis anormalmente elevados de PA, sendo 18,5% entre 130 x 80 mmHg e 140 x 90 mmHg e 59,3% acima de 140 x 90 mmHg.

A síndrome metabólica foi diagnosticada em 87,5% (IC 95%: 74,2%-100,0%) dos diabéticos detectados pelo inquérito. Além disso, o DM foi significativamente mais prevalente entre os portadores de SM ([Tabela 3](#)).

Discussão

Este trabalho compõe um projeto amplo, cuja finalidade foi descrever aspectos epidemiológicos e genéticos relacionados ao DM e condições associadas da população do sertão pernambucano. Embora possivelmente não representativa da população de Triunfo, a população do distrito de Canaã foi escolhida por representar adequadamente aquela do sertão pernambucano. Esse distrito, que é situado na parte mais baixa do município e apresenta temperaturas bem mais elevadas que a média do município, se assemelha às características climáticas e socioeconômicas encontradas no restante do sertão pernambucano. Assim, os achados deste estudo são provavelmente representativos de populações urbanas de pequenos municípios, de origem miscigenada e predominantemente de baixa renda e escolaridade do sertão nordestino.

Neste, que é o primeiro analisando prevalência de DM no sertão pernambucano, a prevalência de DM correspondeu a 13,6% da população adulta do distrito de Canaã, traduzindo uma expressiva proporção de diabéticos, demonstrando que também no sertão nordestino esse é um quadro preocupante.

O número de afetados por essa doença nesta população sertaneja nordestina com 30 anos ou mais de idade foi superior ao encontrado por Malerbi e Franco (12) em estudo multicêntrico conduzido há duas décadas envolvendo várias capitais brasileiras (7,6% dos indivíduos entre 30 e 69 anos), por Duncan e cols. (13) em Porto Alegre, RS (8,89% dos indivíduos entre 15 e 64 anos), por Oliveira e cols. (14) no Rio de Janeiro, RJ (7,1% dos indivíduos entre 30 e 69 anos), por Gus e cols. (15) no estado do Rio Grande do Sul (7,0% dos indivíduos > 20 anos) e por Souza e cols. (16) em Campos, RJ (6,0% dos indivíduos > 18 anos), entretanto compatível com as prevalências observadas em outros recentes estudos como o de Torquato e cols. (17) em Ribeirão Preto, SP (12,1% dos indivíduos entre 30 e 69 anos) e de Bosi e cols. (18) em São Carlos, SP (13,5% dos indivíduos entre 30 e 79 anos). Assim como em tais estudos, os dados do presente trabalho sinalizam para um

aumento na prevalência de DM na população adulta brasileira. Não obstante, as diferenças entre as características metodológicas dos diversos inquéritos populacionais referidos impossibilitam comparações diretas entre os valores de prevalência encontrados.

Encontraram-se TDG e GJA em 1,0% e 6,6% dos indivíduos estudados, com um total de disglucêmicos de 7,6%. Mesmo considerando as diferenças metodológicas dos estudos, tais frequências se aproximam dos 7,8% de intolerância à glicose encontrada no estudo multicêntrico brasileiro (12), dos 7,7% em Ribeirão Preto (17) e dos 5,0% em São Carlos (18). Considerando as menores diferenças entre tais achados quando comparadas as das prevalências de DM entre os mesmos estudos, que se ressalta que foram conduzidos em diferentes décadas, se poderia especular que se devam a fatores menos modificáveis, possivelmente determinantes genéticos de (dis)função de células-beta.

A prevalência de DM neste estudo foi significativamente maior no sexo feminino, dado que, embora também encontrado por Fidelis e cols. (19), não foi observado nos estudos de Malerbi e Franco (12), Souza e cols. (16), Torquato e cols. (17), Passos e cols. (20) e Bosi e cols. (18), em que não houve diferença estatisticamente significativa entre os gêneros. No presente estudo, a prevalência do DM aumentou também com a idade, caracterizando uma curva ascendente, com relação positiva e significativa. A prevalência foi maior em homens e mulheres entre 60 e 69 anos, entretanto menor entre os com 70 anos de idade ou mais. Esse crescimento da prevalência do DM com a idade também foi encontrado por outros estudos (12,16,17). A queda na faixa etária acima dos 70 anos também foi observada em homens no estudo de São Carlos, SP (18), e em ambos os sexos nos indivíduos com 80 anos ou mais no município de Teixeiras, MG (19). Na análise desses achados se deve considerar um possível viés de seleção deste estudo, em que foi obtida maior proporção de mulheres e de indivíduos com 50 anos ou mais de idade entre os entrevistados. Uma das prováveis explicações está no fato de a coleta de dados ser realizada nos domicílios dos entrevistados sem sensibilização prévia. Assim se identificou a maior dificuldade em encontrar homens e indivíduos mais jovens nos domicílios, por estes estarem muitas vezes em jornada de trabalho na ocasião das visitas.

Quanto à escolaridade, observou-se no presente estudo que todos os casos de DM estavam entre analfabetos ou indivíduos com apenas o ensino fundamental. Esses dados são concordantes com os descritos em vários outros grupos populacionais urbanos (14,16,18,21-24) que encontraram maior prevalência de diabetes entre as pessoas com menor grau de escolaridade. Entretanto, é importante

salientar que, por ser uma característica marcante dessa população, quase a totalidade da amostra estava nessa condição de baixa escolaridade. Por outro lado, não foi encontrada associação entre baixa renda e a ocorrência de DM. Tal resultado é similar ao visto em outro estudo brasileiro (18), porém diferente do encontrado por Passos e cols. (20), em que houve relação inversa entre diabetes e *status* de renda familiar. Entretanto, uma vez que a maioria tinha baixa renda, esta relação necessita de confirmação em estudos delineados com esse propósito.

A obesidade é provavelmente o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do DM tipo 2 (25-27), e essa condição estava presente em 15,6% da população estudada. Contudo, quando considerados sobrepeso e obesidade, estes passam a representar a condição da maioria da população estudada (51,4%). Vale ressaltar que se trata de uma comunidade com predomínio de baixa renda e escolaridade, o que reforça que esta é uma condição bastante prevalente também em populações menos favorecidas. No presente trabalho, encontrou-se também associação positiva e significativa entre a prevalência de DM e o IMC, com prevalência variando de 13,2% naqueles com $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ a 17,9% nos indivíduos com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Tais dados se assemelham aos encontrados em outros inquéritos populacionais (17,18,20).

A hipertensão arterial está presente em 20% a 60% dos indivíduos diabéticos (28), sendo uma a três vezes mais prevalente em diabéticos quando comparados a não diabéticos e a maior determinante de eventos cardiovasculares nessa população (29-31). Embora não se tenha encontrado diferença na prevalência de diabetes entre hipertensos e não hipertensos, assim como descrito em outros estudos brasileiros (16,20,32), neste estudo de Canaã/Triunfo a maioria dos diabéticos apresentava HA, e, desses, somente um pequeno subgrupo encontrava-se dentro das metas recomendadas de níveis de pressão arterial iguais ou inferiores a 130 x 80 mmHg (6), condição que agrava o risco de inúmeros desfechos mórbidos nesses pacientes.

O sedentarismo tem sido associado à resistência à insulina em indivíduos não diabéticos, independentemente da obesidade (33). A prática regular de exercícios aumenta o número de capilares e fibras musculares, favorecendo a disponibilidade de glicose mediada pela insulina nessas células (34). No presente estudo, assim como no descrito por Gimeno e cols. (35), não houve diferença significativa na prevalência de DM entre sedentários e praticantes de atividade física, diferentemente Passos e cols. (20), que encontraram relação positiva entre sedentarismo e diabetes.

Vários estudos (20,36,37) e uma recente metanálise (38) sugerem que o tabagismo ativo pode ser independentemente associado a DM2. Neste estudo, entretanto, não se encontrou diferença significativa na prevalência de DM entre fumantes e não fumantes.

A síndrome metabólica, além de predizer o desenvolvimento de DM2 em portadores de DM, a sua presença aumenta consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares (DCVs) (39-40). De forma concordante, no presente estudo, o DM foi significativamente mais prevalente entre os portadores de SM, além de essa condição ter sido identificada na maioria extrema (87,5%) dos diabéticos detectados pelo inquérito.

Em conclusão, este estudo revelou elevada prevalência de DM entre os residentes do distrito de Canaã, região urbana do município de Triunfo, no sertão de Pernambuco, em população caracterizada por baixas escolaridade e renda, sendo significativamente mais presente em mulheres, nos indivíduos com o IMC superior a 25 kg/m² e com a presença de SM. Esses resultados corroboram os achados de elevada e possivelmente crescente prevalência em vários municípios brasileiros e indicam a necessidade de intervenções para detecção precoce e controle adequado do DM2 e maior atenção quanto a tal enfermidade e suas comorbidades nessa camada social. Ações promotoras de saúde efetivas são necessárias, com o intuito de reduzir os riscos associados de desfechos desfavoráveis e seu impacto social. O aprofundamento desse assunto, por meio de novos inquéritos epidemiológicos com ênfase nos aspectos nutricionais, estilo e qualidade de vida dessa população, além da avaliação de componente(s) genético(s), possivelmente poderá esclarecer esses achados nos residentes do sertão nordestino.

Agradecimentos: Os autores agradecem à Prefeitura de Triunfo, por intermédio do seu prefeito Luciano Bonfim e equipe de saúde (Secretário, Enfermeiras e Agentes de Saúde), pela colaboração no desenvolvimento deste estudo. Também agradecem à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo PPSUS - APQ-0054-2.02/07 EDITAL: MS/CNPq/FACEPE - 09/2006) pelo financiamento desse estudo e fomento à pesquisa, bem como ao Laboratório Roche, pela doação das tiras reagentes para determinações de glicemias capilares.

Vinculação acadêmica: Este artigo é parte da tese de doutorado de Ruy Lyra da Silva Filho pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

Referências

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. American Diabetes Association. Economics costs of diabetes in U.S. in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31(3): 596-615.
3. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27.
4. Silvestre J. Hospitalizações SUS 1997. Coordenadoria da Atenção à Saúde do Idoso. Ministério da Saúde; 1997.
5. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). [acesso em 2009 jul 20]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
6. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. [Acessado em 05 de novembro de 2009] Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>.
7. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit*. 1996;1:55-61.
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC, Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH e Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(3):e24-79.
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Acessado em 05 de novembro de 2009]Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf
10. Brasil. Lei nº 9.394, de 20 de Dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e bases da Educação Nacional. Diário oficial da República Federativa do Brasil.Brasília; 1996.

11. World Health Organization. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneva: World Health Organization (WHO Technical Report Series, vol 854); 1995.
12. Malerbi D and Franco LJ. Multicenter Study of the Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 years. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*. 1992;15(11):1509-16.
13. Duncan BB, Schmidt MI, Polanczyk CA, Homrich CS, Rosa RS, Achutti AC. Risk Factors for non-communicable diseases in a metropolitan area in south of Brazil: prevalence and simultaneity. *Rev Saúde Pública*. 1993; 27(1):43-8.
14. Oliveira JE, Milech A, Franco LJ. The prevalence of diabetes in Rio de Janeiro, Brazil. The Cooperative Group for the Study of Diabetes Prevalence in Rio De Janeiro. *Diabetes Care*. 1996;19(6):663-6.
15. Gus I, Fischmann A, Medina C. Prevalence of risk factors for coronary artery disease in the Brazilian State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):478-90.
16. Souza LJ, Chalita FEB, Reis AF, Teixeira CL; Gicovate Neto C, Bastos DA, et al. Prevalência de diabetes mellitus e fatores de risco em Campos dos Goytacazes, RJ. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2003;47(1):69-74.
17. Torquato MT, Montenegro Júnior RM, Viana LA, de Souza RA, Lanna CM, Lucas JC, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban population aged 30-69 years in Ribeirão Preto (São Paulo), Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2003;121(6):224-30.
18. Bosi PL, Carvalho AM, Contrera D, Casale G, Pereira MA, Gronner MF, et al.. Prevalência de diabetes melito e tolerância à glicose diminuída na população urbana de 30 a 79 anos da cidade de São Carlos, São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(6):726-32.
19. Fidelis LC, Moreira OC, Teodoro BG, Oliveira CEP. Prevalência de diabetes melitus no município de Teixeiras-MG. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*. 2009;14(1):23-27.
20. Passos VM, Barreto SM, Diniz LM, Lima-Costa MF. Type 2 diabetes: prevalence and associated factors in a Brazilian community--the Bambuí health and aging study. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(2):66-71.
21. Barceló A and Rajpathak S. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in the Americas. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;10(5):300-8.

22. Maty SC, Everson-Rose SA, Haan MN, Raghunathan TE, Kaplan GA. Education, income, occupation, and the 34-year incidence (1965-99) of type 2 diabetes in the Alameda County Study. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1274-81.
23. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*. 2008;51(11):1971-9.
24. Ong KL, Cheung BM, Wong LY, Wat NM, Tan KC, Lam KS. Prevalence, treatment, and control of diagnosed diabetes in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Ann Epidemiol*. 2008;18(3):222-9.
25. Gigante DP, Barros FC, Post CL, Olinto MT. Prevalência de obesidade em adultos e seus fatores de risco. *Rev Saude Publica*. 1997;31(3):236-46.
26. Berber A, Gómez-Santos R, Fanghänel G, Sánchez-Reyes L. Anthropometric indexes in the prediction of type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia in a Mexican population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(12):1794-9.
27. Visscher TL and Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annu Rev Public Health*. 2001;22:355-75.
28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:S4-36.
29. Wingard D and Barrett-Connor E. Heart disease and diabetes. In; *Diabetes in America*. Washington DC, US. Govt. Printing Office; 1995.p. 429-48.
30. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001;37:1053-1059.
31. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:646-661.
32. Barbosa JB, Silva AA, Santos AM, Monteiro Júnior FC, Barbosa MM, Barbosa MM, et al. Prevalência da hipertensão arterial em adultos e fatores associados em São Luís - MA. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(4):260-266.

33. Mayer-Davis EJ, D'Agostino R Jr, Karter AJ, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M, *et al.* Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998; 279(9):669-74.
34. Utriainen T, Holmäng A, Björntorp P, Mäkimattila S, Sovijärvi A, Lindholm H, *et al.* Physical fitness, muscle morphology, and insulin-stimulated limb blood flow in normal subjects. *Am J Physiol*. 1996; 270(5 Pt 1):E905-11.
35. Gimeno SG, Ferreira SR, Franco LJ, Hirai AT, Matsumura L, Moisés RS. Prevalence and 7-year incidence of type II diabetes mellitus in a Japanese-Brazilian population: an alarming public health problem *Diabetologia*. 2002;45(12):1635-8.
36. Eliasson B. Cigarette smoking and diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45(5):405-413
37. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking on body weight, body fat distribution, and insulin resistance: narrative review. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):801-9.
38. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;12;298(22):2654-64.
39. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;1;156(11):1070-7.
40. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415-1428.

9.2.2. ARTIGO 2

Prevalência de hipertensão arterial e co-morbidades em população adulta de baixas escolaridade e renda no sertão nordestino

Prevalence of hypertension and co-morbidities in the adult population of low education and income in the Brazilian Northeast wilderness

Ruy Lyra, Rosilda Santos Silva, Renan Montenegro Jr., Rebeka M. A. Maranhão, Felipe A. R. Martins, Luiz Maurício-da-Silva

Autor responsável: **Ruy Lyra**

Endereço: Avenida Visconde de Albuquerque, 137 Madalena, Recife/Pernambuco/Brasil,

CEP: 50610-090. Fone: 081-34451145; Fax: 081-32269333

Endereço eletrônico: ruyllyra@smart.net.br

Título abreviado: **Prevalência de hipertensão no sertão nordestino**

Palavras-chave: Hipertensão; escolaridade; baixa renda; prevalência;

Key-words: Hypertension; education; income; prevalence;

Submetido a revista Clinics (<http://www.scielo.br/revistas/clin/iinstruc.htm#002>).

Resumo

Fundamento: A hipertensão arterial (HA) constitui um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil. Pouco se conhece sobre a prevalência dessa condição em outras cidades que não capitais brasileiras, particularmente em populações de baixas escolaridade e renda.

Objetivo: Estimar a prevalência de hipertensão arterial na população adulta com predomínio de famílias de baixas escolaridade e renda, no sertão de Pernambuco/Brasil.

Métodos: Em 2008/2009, realizou-se um estudo transversal, em amostra de 198 indivíduos estratificada por faixa etária, representativa da população a partir dos 30 anos de idade do Distrito de Canaã, no município de Triunfo, sertão de Pernambuco/Brasil.

Resultados: A amostra foi constituída por 198 indivíduos, com idade média de 57,7 anos (31-90 anos), 80,0% apresentavam ensino fundamental para escolaridade e 81,3% tinham renda mensal inferior a 1 salário mínimo. 127 (64,1%) apresentavam HA. Quando analisadas as características, 73,7% dos analfabetos, 68,9% daqueles com renda mensal de menos de 1 salário mínimo, 78,6% dos portadores de índice de massa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$, 82,3% daqueles com síndrome metabólica e 68,0% dos diabéticos apresentavam HA. Dos hipertensos, 42,2 % não tinham diagnóstico prévio e dos que sabiam de sua condição somente 31,3% se encontravam com pressão arterial $< 140/90 \text{ mmHg}$.

Conclusão: Observou-se uma elevada prevalência de HA nessa população adulta de Triunfo, associada fortemente com baixas escolaridade e renda, sobrepeso/obesidade e síndrome metabólica. Os resultados desse estudo indicam a necessidade de intervenções para detecção precoce e controle adequado da hipertensão arterial.

Palavras-chave: Hipertensão Arterial; Escolaridade; Baixa Renda; Prevenção; Prevalência; Risco Cardiovascular; Síndrome Metabólica; Obesidade.

Summary

Background: Arterial hypertension (AH) is one of the major public health problems in Brazil. There are few data about the prevalence of this condition in Brazilian cities that are not the principal ones, especially in low education and low income northeast wilderness populations.

Objective: To estimate the prevalence of arterial hypertension in the adult population with a predominance of low education and low income families, in the wilderness of Pernambuco /

Brazil. **Methods:** There was a cross-sectional study in 2008/2009, with 198 individuals stratified by age, representative of the population above 30-year-old in Canaan district, city of

Triunfo, in the wilderness of Pernambuco/ Brazil. **Results:** The sample was consisted of 198

individuals, with average age of 57.7 years old (31-90 years old), 80.0% had the primary education and 81.3% had a monthly income less than 1 minimum wage. 127 (64.1%) had

hypertension. When the characteristics were analyzed, 73.7% of the illiterate people, 68.9% of

those with monthly income less than 1 minimum wage, 78.6% of the patients with body mass

index > 30 kg / m², 82.3% of those with metabolic syndrome and 68.0% of the diabetics had

hypertension. From those with hypertension, 42.2% had no prior diagnosis and those who

knew about their condition, only 31.3% were with blood pressure <140/90 mmHg.

Conclusion: There was a high prevalence of hypertension in the adult population of Triunfo,

strongly associated with low education, low income, overweight / obesity and metabolic

syndrome. The results of this study indicate that is necessary interventions for early detection

and adequate hypertension control.

Introdução

A hipertensão arterial (HA) é um dos fatores de risco mais prevalentes para as doenças cardiovasculares (DCV) e lidera os fatores de risco para mortalidade geral ¹. A HA é geralmente assintomática, sendo determinada por diversos fatores, desde genéticos (idade, raça, sexo, história familiar) até comportamentais (tabagismo, obesidade, etilismo, sedentarismo, estresse e excesso de sal) ². Entre os fatores de risco para mortalidade, HA explica 40% das mortes por AVC e 25% das por DAC ^{3,4}. Tem sido demonstrado de forma convincente que a gestão adequada dos indivíduos com hipertensão pode efetivamente reduzir a morbidade e a mortalidade por AVC e infarto agudo do miocárdio (IAM) ⁵. Numa análise global, a prevalência mundial de HA no ano 2000 foi de 26,4%, correspondendo a aproximadamente 972 milhões de hipertensos ⁶. No Brasil, estima-se existirem 30 milhões de hipertensos ⁷. Inquéritos de base populacional realizados em algumas cidades do Brasil mostram prevalência de HA na ordem de 22,3% a 43,9% ⁸⁻¹¹. No momento não existem dados de prevalência dessa condição no sertão pernambucano. O presente estudo, realizado no período de 2008-2009, teve por objetivo estimar a prevalência da HA na população adulta do Distrito de Canaã, município de Triunfo – Pernambuco, Nordeste do Brasil, sendo esse o primeiro de avaliação dessa condição no sertão pernambucano e nordestino.

Métodos

O município de Triunfo está situado a 449 km do Recife, no sertão Pernambucano, microrregião do Pajeú com população de 15.225 habitantes, sendo 6.513 aqueles com 30 anos de idade ou mais (Censo 2000 – IBGE) ¹². Em 2008/2009, realizou-se um estudo transversal, em amostra constituída por 198 indivíduos, que foi estratificada por faixa etária representativa da população adulta (≥ 30 anos) e urbana do Distrito de Canaã, do Município de Triunfo, Estado de Pernambuco, Brasil. O cálculo do tamanho da amostra foi baseado no número de famílias residentes no Distrito de Canaã, Município de Triunfo. Foram consideradas 234 famílias. Dos 1817 questionários distribuídos e respondidos naquela localidade, foi realizado sorteio dos participantes da amostra, sendo escolhido apenas um indivíduo por cada família. Das 234 famílias, 198 preencheram todas as etapas de estudo. Foi levantada a composição da amostra por faixa etária e por sexo. Em caso de recusa, escolhia-se o familiar de idade mais próxima e assim por diante. Foram critérios de exclusão: gravidez, doenças consuptivas e psiquiátricas graves, déficit mental ou retardo mental e pacientes acamados. As faixas etárias avaliadas foram as seguintes: 30 a 39 anos; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 69 e ≥ 70 anos. Analisou-se a homogeneidade dos grupos quanto ao sexo, idade, renda mensal, grau de escolaridade, atividade física, tabagismo, índice de massa corpórea (IMC), bem como presença de síndrome metabólica (SM) e/ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

Os entrevistadores foram devidamente treinados e supervisionados por um coordenador de campo. Os participantes responderam ao questionário padronizado e codificado com dados pessoais, hábitos de vida, conhecimento ou não de diagnóstico de HA, síndrome metabólica (SM) ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2), bem como características sócio demográficas (sexo, idade, escolaridade, renda familiar). A seguir, foram avaliadas as entrevistas e realizadas as medidas da pressão arterial (PA), frequência cardíaca e medidas antropométricas. Foi também coletado sangue dos participantes, que foram orientados para fazer jejum de 12 horas antes dessa coleta, que teve o objetivo de realizar exames bioquímicos.

A PA foi mensurada três vezes, com intervalo mínimo de dois minutos, no braço direito de cada indivíduo, sentado, após pelo menos cinco minutos de repouso, através de um aparelho oscilométrico eletrônico e digital validado (Omron 705CP; Dupont, Paris, France)¹³, sendo calculada a média das três medidas. Para a definição da categorização dos níveis pressóricos, foram utilizados os critérios das Sociedades Brasileiras de Cardiologia, de Hipertensão e de Nefrologia², sendo o diagnóstico de HAS feito quando encontrada PA sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos. Os indivíduos foram classificados em normotensos e hipertensos.

Para o diagnóstico de SM foi utilizado o critério preconizado pela IDF¹⁴, ou seja, analisando a circunferência abdominal, PA, glicemia de jejum, triglicérides e colesterol HDL. Indivíduos que apresentaram pelo menos 3 dos seguintes quadros preenchem os critérios diagnósticos: (a) circunferência abdominal >90 cm para homens e >80 cm para mulheres, (b) PA $\geq 130/85$ mmHg, (c) triglicérides ≥ 150 mg/dl, (d) HDL < 40 para homens e < 50 para mulheres, (e) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dl.

Para o diagnóstico de DM2, os indivíduos foram rastreados com glicemia capilar de jejum (GCJ). Os diagnósticos de DM2, TDG e GJA, foram baseados nos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes¹⁵, ou seja, além daqueles com diagnóstico prévio de DM2, foram considerados portadores de diabetes aqueles com glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl em 2 ocasiões diferentes ou glicemia plasmática ≥ 200 mg/dl 2 horas após ingestão de 75 g de glicose anidra (TOTG), teste este realizado em todos os que apresentaram glicemia de jejum entre 100 mg/dl e 125 mg/dl, bem em 1 de cada 6 indivíduos apresentando glicemia de jejum < 100 mg/dl.

Foram ainda analisadas algumas características da população estudada. A classificação da renda mensal adotou como critério o número de salários mínimos recebidos mensalmente, sendo subdivididos em < 1 salário mínimo, 1 a 2 salários mínimos e mais de 2 salários mínimos. Quanto à escolaridade, o critério baseou-se na lei de Diretrizes e Bases da Educação

Nacional - LEI 9394-96 ¹⁶, que utiliza os termos ensino fundamental (equivalente ao 1º grau), ensino médio (equivalente ao 2º grau) e ensino superior. Aqueles sem qualquer escolaridade foram nominados de analfabetos. Quanto à co-morbidades e fatores de risco, foram coletados dados quanto ao tabagismo, atividade física e peso corporal. Para hábito de fumar, foram considerados tabagistas aqueles indivíduos utilizando qualquer quantidade de cigarros, excetuando-se os que nunca fumaram ou pararam de fumar há pelo menos 30 dias. Para avaliação de atividade física, foram considerados praticantes aqueles que fazem algum exercício pelo menos 3 horas semanais de uma ou mais das seguintes atividades no lazer: caminhar, dançar, nadar, pedalar, correr ou outra atividade física esportiva, inclusive treinamento para competições. Para o diagnóstico de sobrepeso ou obesidade foi utilizado o cálculo IMC (peso/altura em metros ao quadrado). Aqueles que apresentaram $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ foram considerados abaixo do peso, aqueles com IMC entre 20 e $24,9 \text{ kg/m}^2$ foram considerados de peso normal, IMC entre 25,0 e $29,9 \text{ kg/m}^2$ foram considerados com sobrepeso e aqueles com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ foram considerados obesos ¹⁷.

A pesquisa foi revisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) (registro nº 190/2006).

Os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os dados foram submetidos à análise estatística por método do Qui-Quadrado (χ^2), com significância de 5% ($p < 0,05\%$), bem como realizados intervalos de confiança de 95% para comparar proporções.

Resultados

Na amostra constituída por 198 indivíduos, 68 (34,4%) eram homens e 130 (65,6%) mulheres, com idade média de 57,4 anos (31-90 anos), sendo 56,7 anos entre os homens e 57,7 anos entre as mulheres (Tabela 1). Quanto à composição da amostra segundo as características de interesse, para o grau de escolaridade, 13,1% eram analfabetos, 80,0% tinham ensino fundamental incompleto e 6,9% tinham ensino médio incompleto. Na amostra não havia indivíduos com ensino superior. Para a renda mensal individual, 81,3% dos indivíduos ganhavam menos de 1 salário mínimo, 16,7% ganhavam entre 1 e 2 salários mínimos e 2,0% tinham renda de mais de 2 salários mínimos. Quanto aos hábitos, 28,2% dos indivíduos eram fumantes e 71,8% não fumantes; 27,8% praticavam atividade física pelo menos 3 vezes por semana e 72,2% não o faziam.

Entre os 198 indivíduos estudados, 127 (64,1%) apresentaram quadro compatível com hipertensão arterial. Dos 127 hipertensos, 73 indivíduos (57,5%) relataram saber de seu diagnóstico, enquanto 54 (42,5%) não sabiam de sua condição.

A análise individualizada por sexo mostrou prevalência relativa de HA (referida + observada) significativamente mais elevada em mulheres (70,8%) do que em homens (51,5%) ($p < 0,01$) (Tabela 2). Quanto à idade, houve associação positiva e significativa entre aumento da faixa etária e prevalência de HA ($p < 0,01$). Dos hipertensos que tinham diagnóstico prévio, 31,3% se encontravam com PA $< 140/90$ mmHg e 91,0% tinham medicação prescrita. Daqueles com medicação prescrita, 29,5% apresentavam a PA controlada.

Na tabela 3, a prevalência de HA é apresentada de acordo com o grau de escolaridade e rendimento mensal. Não houve associação entre as taxas de HA e grau de escolaridade ($p = 0,591$), entretanto indivíduos com renda mensal inferior a 1 salário mínimo apresentaram prevalência significativamente maior de HA quando comparado aos demais patamares de renda ($p < 0,05$).

A relação entre HA com os fatores de risco cardiovascular e co-morbididades está representada na tabela 4. Não houve associação entre as taxas de HA e atividade física, bem como com presença de tabagismo ou DM2. Entretanto, os indivíduos com aumento do peso (sobrepeso e obesidade, $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e portadores de SM apresentaram maior prevalência de HA, quando comparados aos indivíduos sem essas condições ($p < 0,01$).

Discussão

Este trabalho compõe um projeto amplo, cuja finalidade foi descrever aspectos epidemiológicos e genéticos da população adulta do Município de Triunfo, localizado no sertão de Pernambuco. O objetivo deste estudo, de corte transversal, foi apresentar a estimativa de prevalência de HA, bem como análise de algumas características entre os hipertensos residentes no Distrito de Canaã, Município de Triunfo/Pernambuco. Triunfo é a cidade mais alta do território pernambucano. É também considerada um verdadeiro oásis, já que, mesmo situada em uma das regiões áridas nordestinas (Sertão do Pajeú), possui água em abundância. A temperatura desce com frequência a 15°C , podendo, durante algumas ocasiões, cair para em torno de 10°C . Diferentemente da cidade como um todo, o Distrito de Canaã é situado na parte mais baixa do Município de Triunfo, com isso apresentando temperaturas bem mais elevadas, portanto se assemelhando às temperaturas encontradas no restante do sertão pernambucano. As prevalências encontradas neste estudo são representativas de uma população urbana, heterogênea, miscigenada quanto à ascendência, constituída de adultos, predominantemente de baixas renda e escolaridade, com idade igual ou superior a 30 anos, residentes no sertão nordestino.

Os resultados desse estudo mostram uma alta prevalência de hipertensão arterial (64,1%) na população estudada. Essa frequência foi maior que a de outros grupos populacionais urbanos brasileiros, não somente em cidades de outras regiões do país, tais como Goiânia - GO (36,4%)¹⁸, Tubarão - SC (36,4%)¹⁹, Campo Grande - MS (41,4%)²⁰, São José do Rio Preto - SP (25,2%)²¹, Nobres - MT (30,1%)²² e Firminópolis - GO (32,7%)²³, como também naquelas

localizadas no Nordeste brasileiro, por exemplo, Aracajú - SE (31,8%)²⁴, Salvador - BA (29,9%)²⁵ e São Luís – MA (27,4%)¹¹. Uma possível razão para tal diferença é a faixa etária mais avançada da população estudada. Enquanto no presente estudo a população estudada tinha idade igual ou superior a 30 anos, com média de idade de 57,4 anos, nos outros estudos brasileiros a média de idade variou entre 39,4 anos¹¹ e 45,3 anos¹⁹. Uma vez que a pressão arterial aumenta linearmente com a idade²⁶ e que 43,0% dos indivíduos estudados apresentavam 60 anos de idade ou mais, possivelmente a faixa etária da amostra influenciou essa alta prevalência de HA. A prevalência de dessa condição naqueles com 60 anos de idade ou mais foi de 71,8%, sendo 64,3% para homens e 75,9% para mulheres entre 60 e 69 anos de idade e 50% para homens e 83,3% para mulheres com 70 anos ou mais de idade (Tabela 2). Houve uma relação positiva e significativa entre a faixa etária e a presença de HA ($p < 0,01$), similarmente a inúmeros outros estudos populacionais^{27,10,28,18}. A prevalência de HA encontrada nesse Município do sertão nordestino sugere ser esse quadro grave problema de saúde pública, podendo se traduzir em repercussões cardiovasculares.

A prevalência global de hipertensão entre homens (26,6%; IC 95% 26,0-27,2%) e mulheres (26,1%; IC 95% 25,5-26,6%) sugere que sexo não é um fator de risco para hipertensão⁷. Estimativas apontam para taxas de hipertensão mais elevadas para homens até os 50 anos e para mulheres a partir da sexta década⁶. Na amostra do presente estudo, a prevalência de HA foi mais elevada em mulheres (70,8%) do que em homens (51,5%) ($p < 0,01$). A predominância da hipertensão em mulheres está em concordância com resultados de estudos brasileiros^{29,30,25}, porém diferente de outros nacionais, que encontraram predominância em homens^{18,20,11} ou sem diferença estatística entre os gêneros²¹⁻²³.

Quanto ao conhecimento, tratamento e controle da PA, observaram-se em Goiânia percentuais de 64,3%, 42,4% e 12,9%, respectivamente¹⁸, em Nobres 73,5%, 61,9% e 24,4%, respectivamente²² e em Tubarão 55,6%, 46,8% e 10,1%, respectivamente¹⁹. No Rio de Janeiro foram encontrados melhores resultados, 81,5%, 77,8% e 60,1%, respectivamente³¹.

No presente estudo, dos indivíduos hipertensos, 73 indivíduos (57,5%) tinham conhecimento de sua condição. Dos hipertensos com diagnóstico prévio, 91% vinham em tratamento, entretanto, apenas 31,3% se encontravam com PA < 140/90 mmHg. O resultado do controle pressórico entre os hipertensos, portanto, foi melhor em Canaã do que os observados em Goiânia, Nobres e Tubarão, embora inferior ao encontrado no Rio de Janeiro. O elevado número de pacientes com pressão arterial alterada, apesar da maioria dos hipertensos estarem realizando algum tipo de tratamento, demonstra a falta de efetividade da atenção dirigida a esses pacientes.

As diferenças socioeconômicas desempenham importante papel nas condições de saúde em decorrência de vários fatores, tais como acesso ao sistema de saúde, grau de informação, compreensão do problema e adesão ao tratamento³². Em diversos estudos a avaliação do nível socioeconômico é embasada no tipo de ocupação e no nível de escolaridade, observando-se taxas maiores de DCV nos níveis socioeconômicos mais baixos³³. Nível socioeconômico mais baixo está associado à maior prevalência de HA e de fatores de risco para elevação da pressão arterial. Hábitos alimentares, peso corporal e nível educacional são possíveis fatores associados³⁴. Em poucos estudos de prevalência realizados no Brasil a amostra foi estratificada levando-se em consideração o nível sócio-econômico da população. Estudos brasileiros observaram que a prevalência de HA tende a ser maior nas classes mais baixas^{35,36,10}, similarmente ao encontrado nos indivíduos estudados em Canaã, onde a prevalência foi significativamente maior naqueles que ganhavam menos de 1 salário mínimo mensal ($p < 0,05$) e diferentemente dos dados encontrados na população de São Luís, onde não houve diferença significativa para HA quanto à questão econômica¹¹. Segundo um estudo realizado em Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil, a ingestão de sal é altamente influenciada pelo nível sócio-econômico e pode explicar parcialmente a alta prevalência de HAS nas classes sócio-econômicas mais baixas³⁷.

Com relação ao grau de escolaridade não foi encontrada associação estatisticamente significativa com a hipertensão ($p = 0,591$), similarmente ao observado em estudo brasileiro¹⁸ e em contraste com outros, que encontraram maior prevalência de HA nas faixas de menor escolaridade^{38,32,21}, nos extremos de escolaridade, menor ou igual a quatro anos (39,1%) e maior ou igual a 12 anos (39,2%)¹¹ e na escolaridade elevada somente para homens²⁵.

O sedentarismo aumenta a incidência de hipertensão arterial. Indivíduos sedentários apresentam risco 30% maior de desenvolver hipertensão, quando comparado aos ativos^{39,40}. Na amostra estudada, não houve diferença estatística entre os praticantes de atividade física e os sedentários, fato também encontrado em outros estudos^{11,18,25}. Estudos evidenciam que o consumo de derivados do tabaco causa quase 50 doenças diferentes, destacando-se doenças cardiovasculares, câncer e doenças respiratórias obstrutivas crônicas. O tabagismo é responsável por 200 mil mortes por ano no Brasil, 25% das mortes causadas por doença coronariana⁴¹. No presente estudo, não se encontrou correlação entre tabagismo e ocorrência de HA, dados similares aos encontrados em outros estudos brasileiros^{11,18,22,42}.

O excesso de peso corporal é um fator predisponente para a hipertensão, podendo ser responsável por 20% a 30% dos casos de HA⁴³. Em torno de 75% dos homens e 65% das mulheres apresentam hipertensão diretamente atribuível ao sobrepeso ou obesidade⁷. Estudos observacionais mostraram que ganho ponderal e aumento da circunferência abdominal são índices prognósticos importantes de HA, sendo obesidade um importante indicador de risco cardiovascular⁴³⁻⁴⁵. Sobrepeso/obesidade foram fatores de risco para hipertensão em estudos brasileiros^{11,18,20,23}. Na população estudada de Triunfo houve uma associação positiva entre o IMC e a prevalência de HA ($p < 0,01$), com 70,0% daqueles com sobrepeso e 78,6% dos obesos apresentando hipertensão arterial.

A SM tem como um dos seus componentes a pressão arterial acima de 130/85 mmHg⁴⁶. Hipertensos com SM têm freqüentemente lesões de órgãos-alvo induzidas pela hipertensão⁴⁷. Estudos analisando SM entre hipertensos são ainda escassos no Brasil. Em Salvador, Bahia,

estudo envolvendo 102 hipertensos maiores de 18 anos e atendidos em hospital-escola, registrou uma prevalência de SM de 71,6% (critérios do NCEP-ATP III) ⁴⁸. Estudo de corte transversal em Cuiabá, composto por amostra de 120 hipertensos com idade média de 58,3 anos, registrou uma prevalência de SM de 70,8% ⁴⁹. No presente estudo, com indivíduos residentes em Canaã, 82,3% dos hipertensos apresentavam SM, altamente significativa em relação aos normotensos ($p < 0,01$). Portanto, resultado obtido no presente estudo encontrou prevalência ainda mais elevada que o estudo de Cuiabá, apesar de apresentar idade média similar.

Uma importante contribuição dos estudos epidemiológicos sobre hipertensão arterial é a demonstração de que ela ocorre paralelamente a outros fatores metabólicos ⁵⁰. Hipertensão e diabetes, quando presentes concomitantemente, aumentam o risco para lesões de órgãos-alvo, incidência de DCV e mortalidade ^{51,52}. A Força Tarefa para a Gestão de Hipertensão Arterial da Sociedade Européia de Hipertensão e da Sociedade Européia de Cardiologia, em 2007, recomendou que, para manuseio da HA, um TOTG deve ser realizado em todos os pacientes hipertensos cuja glicemia de jejum seja ≥ 100 mg/dl ⁵³. A hipertensão, per se, está associada a um duplo risco para desenvolvimento de DM2 ^{54,55}. A prevalência de hipertensão em pacientes com DM2 é 1 a 3 vezes maior do que não diabéticos pareados por idade e sexo ^{56,57}. Entretanto, nesse estudo com residentes de Canaã 68% dos diabéticos apresentavam HA, em comparação com 64,2% dos não diabéticos, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,813$), diferentemente de outros estudos brasileiros ^{11,25,58}, que encontraram maior prevalência de DM2 entre hipertensos versus normotensos. Estudos posteriores analisando comportamento e aspectos genéticos podem esclarecer essa situação.

Conclusões

Este estudo revelou uma elevada prevalência de HA entre os residentes do município de Triunfo, Pernambuco, em população caracterizada por baixas escolaridade e renda, sendo significativamente mais presente nos indivíduos com o IMC superior a 25 kg/m² e com a presença de SM, assim como uma elevada frequência de mau controle desses fatores de risco CV. Esses resultados indicam a necessidade de intervenções para detecção precoce e controle adequado da hipertensa arterial e maior atenção quanto a tal enfermidade e suas comorbidades nessa camada social. Ações promotoras de saúde efetivas são necessárias, com o intuito de reduzir os riscos associados de desfechos desfavoráveis e seu impacto social. O aprofundamento deste assunto através de novos estudos epidemiológicos com ênfase nos aspectos nutricionais, estilo e qualidade de vida dessa população, além da avaliação de componente(s) genético(s) possivelmente poderão esclarecer esses achados nos residentes do sertão nordestino.

Fontes de Financiamento

Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco: PPSUS - APQ-0054-2.02/07 EDITAL: MS/CNPq/FACEPE - 09/2006

Agradecimentos:

- Os autores agradecem à Prefeitura de Triunfo, através do seu prefeito Luciano Bonfim e equipe de saúde (Secretário, Enfermeiras e Agentes de Saúde), pela colaboração no desenvolvimento desse estudo. Também agradecem à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (processo PPSUS - APQ-0054-2.02/07 EDITAL: MS/CNPq/FACEPE

- 09/2006) pelo financiamento desses estudo e fomento à pesquisa, bem como ao Laboratório Roche, pela doação das fitas reagentes..

- Declaração: os autores declaram não haver conflito de interesses nesse estudo.

Vinculação acadêmica:

- Este artigo é parte da tese de doutorado de Ruy Lyra da Silva Filho pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Pernambuco.

Referências

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 89(3): e24-79.
3. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289(19): 2560-72.
4. Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 2007; 13: 3S-10S.
5. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2003; 362: 1527–1535.

6. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365: 217-23.
7. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006; 13(4): 260-312.
8. Matos A and Ladeia A. Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Rural Community in the Brazilian State of Bahia. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 81(3): 297-302.
9. IV Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension Work Groups. IV Brazilian guidelines in arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82 (Suppl 4): S7-22.
10. Gus I, Harzheim E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalence, Awareness, and Control of Systemic Arterial Hypertension in the State of Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 83(5): 429-33.
11. Barbosa JB, Silva AA, Santos AM, Monteiro Júnior FC, Barbosa MM, Barbosa MM, et al. Prevalence of arterial hypertension and associated factors in adults in São Luís, state of Maranhão. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 91(4): 260-266.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (IBGE). [citado em 2009 jul 20]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
13. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit*. 1996; 1: 55-61.
14. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [citado em 05 de novembro de 2009]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf

15. Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes Mellitus: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. [citado em 05 de novembro de 2009]. Disponível em: <http://www.diabetes.org.br/educacao/docs/diretrizes.pdf>
16. Brasil. Lei nº 9.394, de 20 de Dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e bases da Educação Nacional. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília.
17. World Health Organization; 1995. WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry physical status. Geneva: World Health Organization; (WHO Technical Report Series, vol 854); 1995.
18. Jardim PC, Gondim Mdo R, Monego ET, Moreira HG, Vitorino PV, Souza WK, et al. High blood pressure and some risk factors in a Brazilian capital. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(4): 452-457.
19. Pereira MR, Coutinho MS, Freitas PF, D'Orsi E, Bernardi A, Hass R. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult urban population of Tubarão, Santa Catarina, Brazil, 2003. Cad Saude Publica. 2007; 23(10):2363-74.
20. De Souza AR, Costa A, Nakamura D, Mocheti LN, Stevanato Filho PR, Ovando LA. A study on systemic arterial hypertension in Campo Grande, MS, Brazil. Arq Bras Cardiol. 2007; 88(4):441-6.
21. Cesarino CB, Cipullo JP, Martin JF, Ciorlia LA, Godoy MR, Cordeiro JA, et al. Prevalência e Fatores Sociodemográficos em Hipertensos de São José do Rio Preto – SP. Arq Bras Cardiol. 2008; 91(1): 31-35.
22. Rosário TM, Scala LC, França GV, Pereira MR, Jardim PC. Prevalence, control and treatment of arterial hypertension in Nobres - MT. Arq Bras Cardiol. 2009; 93(6):672-678.
23. Nascente FM, Jardim PC, Peixoto Mdo R, Monego ET, Barroso WK, Moreira HG, et al. Hypertension and its association to anthropometric indexes in adults from a small city in Brazil. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(6):716-22.

24. Ala L, Gill G, Gurgel R, Guevas L. Evidence for affluence-related hypertension in urban Brazil. *J Hum Hypertens*. 2004;18(11): 775-9.
25. Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, de Almeida Filho N, Aquino E, Oliveira MM. Hipertensão arterial na população adulta de Salvador (BA) - Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 747-56.
26. Vasan R, Larson M, Leip E, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358:1682-86.
27. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella E, Sorlie P. The Burden of Adult Hypertension in the United States 1999 to 2000. A Rising Tide. *Hypertension*. 2004; 44:398-404.
28. Mill JG, Molina MCB, Silva IO, Marquezini AJ, Ferreira AVL, Cunha RS, et al. Epidemiologia da hipertensão arterial na cidade de Vitória, Espírito Santo. *Rev Hipertensão Arterial*. 2004; 7(3):109-16.
29. Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001; 8:383-92.
30. Schieri R, Oliveira MC, Pereira RA. High prevalence of hypertension among black and mulatto women in a Brazilian survey. *Ethn Dis*. 2001; 11:411-8.
31. Nogueira D, Faerstein E, Coeli CM, Chor D, Lopes Cde S, Werneck GL. Awareness, treatment, and control of arterial hypertension: Pró-Saúde study, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2010; 27(2):103-9.
32. Ong KL, Cheung BM, Man YB, Lau CP, Lam KS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension*. 2007; 49:69-75.

33. Tobe SW, Kiss A, Szalai JP, Perkins N, Tsigoulis M, Baker B. Impact of job and marital strain on ambulatory blood pressure: results from the double exposure study. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 1046-51.
34. Drummond M and Barros M. Social Inequalities in Adult Mortality in Sao Paulo city. *Rev Bras Epidemiol*. 1999; 2:34-49.
35. Klein CH, Silva NA, Nogueira AR, Bloch KV, Campos LH. Hipertensão arterial na Ilha do Governador, Rio de Janeiro, Brasil. I. Metodologia. *Cad Saúde Pública*. 1995; 11:187-201.
36. Dressler WW and Santos JE. Social and cultural dimensions of hypertension in Brazil: a review. *Cad Saúde Pública*. 2000; 16:303-15.
37. Molina MCB, Cunha RS, Herckenhoff LF, Mill JG. Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. *Rev Saúde Pública*. 2003; 37:743-50.
38. INCA, Instituto Nacional do Cancer, Ministério da Saúde (2002-2003) Inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis, Conprev/INCA/M, 2002-2003. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/hipertensaoarterial.pdf>. Acessado em 03 de janeiro de 2010.
39. Paffenbarger RS Jr, Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med*. 1991; 23:319-327.
40. Fagard R. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens*. 2005; 23: 265-7.
41. INCA – Instituto Nacional do Câncer, Ministério da Saúde (2009). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo>. Acessado em 03 de novembro de 2009.
42. Conceição TV, Gomes FA, Tauil PL, Rosa TT. Blood pressure levels and their association with cardiovascular risk factors among employees of the University of Brasília, a Brazilian public university. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86(1): 26-31.

43. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Geneva: WHO. 2004.
44. Carneiro G, Faria AN, Ribeiro Filho FF, Guimarães A, Lerário D, Ferreira SR, et al. Influência da distribuição da gordura corporal sobre a prevalência de hipertensão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos. Rev Assoc Med Bras. 2003; 49(3):306-311.
45. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssönen K, Punnonen K, Valkonen VP, Fuentes R, et al. Inflammation, Abdominal Obesity, and Smoking as Predictors of Hipertensión. Hypertension. 2004; 44:859-865.
46. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas: 3rd Edition, 2006. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org/index.html>. Acessado em 05 de novembro de 2009.
47. Redon J, Cifková R, Narkiewicz K. Hypertension in the metabolic syndrome: summary of the new position statement of the European Society of Hypertension. Pol Arch Med Wewn. 2009; 119(4): 255-60.
48. Bulhões K, Araújo L. Metabolic syndrome in hypertensive patients: correlation between antropometric data and laboratory findings. Diabetes Care. 2007; 30: 1624-6.
49. Franco GP, Scala LC, Alves CJ, de França GV, Cassanelli T, Jardim PC. Síndrome metabólica em hipertensos de Cuiabá - MT: prevalência e fatores associados. Arq Bras Cardiol. 2009; 92(6): 472-478.
50. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. Am J Hypertens. 2000; (1 Pt2): 3S-10S.
51. Kannel W, Wilson P and Zhang T. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. Am Heart J. 1991; 121: 1268-1273.
52. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993; 16: 434-444.

53. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25(6):1105–1187.
54. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000; 342(13):905-912.
55. Sowers J and Bakris G. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2000; 342: 969-970.
56. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*. 2001; 37:1053-1059.
57. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis*. 2000; 36: 646-661.
58. Freitas OC, Resende de Carvalho F, Marques Neves J, Veludo PK, Silva Parreira R, Marafioti Gonçalves R, et al. Prevalence of hypertension in the urban population of Catanduva, in the State of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2001; 77(1):9-21.

Tabelas do artigo

Tabela 1. Composição por sexo e faixa etária (%) da amostra estudada, Triunfo, PE, 2009.

Faixa etária (anos)	Amostra (%)	
	Masculino	Feminino
30-39	3,0	5,6
40-49	7,1	11,6
50-59	11,1	18,7
60-69	7,1	14,6
≥ 70	6,1	15,1
Total	34,4	65,6

Tabela 2. Número de pessoas estudadas para a prevalência (%) de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95%, por sexo e por faixa etária, Triunfo, PE, 2009

		Masculino			Feminino			P
Idade (anos)								0,01
	n	%	IC(95%)	n	%	IC(95%)		
30-39	6	33,3	(00,0-71,0)	11	36,4	(7,90-64,0)		
40-49	14	35,7	(10,6-60,7)	23	56,5	(36,2-76,7)		
50-59	22	59,1	(38,5-79,6)	37	75,7	(61,8-89,5)		
60-69	14	64,3	(39,2-89,3)	29	75,9	(60,3-91,4)		
≥70	12	50,0	(21,7-78,2)	30	83,3	(69,9-96,6)		
Total na amostra	68	51,5	(39,6-63,3)	130	70,8	(62,9-78,6)		< 0,01
Prevalência global		64,1 (57,4 - 70,7)						

Tabela 3. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica por grau de instrução e poder aquisitivo em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	Porcentagem na amostra	Prevalência de Hipertensão arterial (IC 95%)	P
Escolaridade	Analfabeto	13,1	73,9 (55,9 - 91,8)	0,591
	Fundamental incompleto	80,0	67,1 (59,3 - 74,8)	
	Médio incompleto	6,9	58,3 (30,4 - 86,1)	
Renda mensal	< 1 salário mínimo	81,3	68,9 (61,7 - 76,0)	<0,05
	1-2 salários mínimos	16,7	42,4 (25,5 - 59,2)	
	> 2 salários mínimos	2,0	50,0 (1,00 - 99,0)	

Tabela 4. Porcentagem de fatores de risco cardiovascular e comorbidades na amostra e prevalência de hipertensão arterial sistêmica e intervalo de confiança (IC) de 95% em cada uma das situações em 198 indivíduos > 30 anos, residentes no Município de Triunfo, PE, 2009.

Característica	Categorias	Porcentagem na amostra	Prevalência de Hipertensão Arterial (IC 95%)	P
Tabagismo	Sim	28,2	76,0 (64,0 - 87,9)	0,196
	Não	71,8	65,3 (56,9 - 73,6)	
Atividade física	Sim	27,8	70,9 (57,6 - 84,1)	0,818
	Não	72,2	68,9 (60,5 - 77,2)	
IMC (kg/m ²)	< 20	10,1	44,4 (21,4 - 67,3)	<0,01
	20-24,9	38,5	58,0 (46,3 - 69,6)	
	25-29,9	35,8	75,0 (64,3 - 85,6)	
	≥ 30	15,6	78,6 (63,4 - 93,7)	
DM2	Sim	13,6	68,0 (49,7 - 86,2)	0,813
	Não	86,4	64,2 (56,7 - 71,6)	
SM	Sim	48,5	82,3 (74,6 - 89,9)	<0,01
	Não	51,5	47,1 (37,4 - 56,7)	

IMC = índice de massa corpórea, SM = síndrome metabólica, DM2 = diabetes mellitus tipo 2

Associação de SNPs de TCF7L2 com diabetes tipo 2 no Sertão do Nordeste Brasileiro: primeiro relato.

Lyra R¹, Cardoso M¹, Silva RS¹, Cesar NJB¹, Balbino VQ¹, Magno A², Mauricio-da-Silva L¹

1 – Universidade Federal de Pernambuco, 2 Universidade Federal de Minas Gerais

Autor responsável: Ruy Lyra

Endereço: Avenida Visconde de Albuquerque, 137 Madalena, Recife/Pernambuco/Brasil, CEP: 50610-090. Fone: 081-34451145; Fax: 081-32269333

Endereço eletrônico: ruylyra@smart.net.br

Título abreviado: **TCF7L2 e diabetes tipo 2 no Nordeste Brasileiro**

Palavras-chave: diabetes tipo 2; TCF7L2; SNPs; associação;

Key-words: type 2 diabetes; TCF7L2; SNPs; association;

A ser submetido à revista Genetic Epidemiology.

(<http://www3.interscience.wiley.com/journal/35841/home>)

Resumo

Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um importante e crescente problema de saúde no mundo e sua prevalência vem aumentando nas últimas décadas adquirindo características de epidemia. Juntamente com essa doença cresce também o número de portadores de obesidade, hipertensão arterial e síndrome metabólica. O gene para um fator de transcrição, o *TCF7L2*, está fortemente associado com aumento do risco para diabetes mellitus tipo 2 e até o momento não existe estudo dessa associação na população nordestina. Numa amostra de 112 diabéticos e 228 não diabéticos residentes em Triunfo, foram analisados quatro SNPs do gene *TCF7L2*: *rs7903146*; *rs7901695*; *rs12255372* e *rs11196205*. A análise genética mostrou associação significativa com diabetes mellitus tipo 2 para os SNPs *rs7901695* e *rs12255372* ($p = 0,03$ e $p = 0,01$, respectivamente) bem como para os haplótipos em duplas, triplas e quádruplas. Portanto, verificou-se que a associação entre DM2 e *TCF7L2* também existe no Sertão Nordeste Brasileiro.

Introdução

Diabetes mellitus é uma condição grave e debilitante, que requer tratamento contínuo. É doença crônica cada vez mais presente, afetando aproximadamente 171 milhões de indivíduos em todo o mundo e com projeção de alcançar 366 milhões de pessoas no ano de 2030 [Wild et al., 2004]. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2), que representa aproximadamente 90% dos casos de diabetes mellitus tem sua exata etiologia desconhecida, entretanto evidências o reconhece como doença multifatorial, resultante de inúmeras interações entre múltiplas variantes genéticas, associadas com fatores ambientais relacionados à dieta, exercício, estresse e tratamento médico [Mensink, 2006]. Um grande número de estudos em diversas populações tem sugerido associação entre vários polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) e DM2. Por exemplo, polimorfismos do gene fator de transcrição 2 semelhante ao 7 (*TCF7L2*) demonstra uma forte e mais reproduzível associação com DM2, quando comparado com qualquer outro gene. Isso pôde ser comprovado em diferentes populações [Reynisdottir et al., 2003; Grant et al., 2006; Cauchi et al., 2007; Florez, 2007], incluindo estudo brasileiro [Marquezine et al., 2008].

O mecanismo preciso pelo qual esse gene interfere no risco de DM2 não é conhecido, mas supõe-se influenciar a secreção insulínica [Damcott et al., 2006; Saxena et al., 2006; Loos et al., 2007; Chandak et al., 2007], possivelmente pela via de sinalização Wnt [Prunier et al., 2004; Papadopoulou e Edlund, 2005; Yi et al., 2005; Humphries et al., 2006; Helgason et al., 2007; Smith, 2007]. O fator de transcrição bipartite, *cat/TCF7L2*, ativa muitos genes na cascata de sinalização Wnt [Nelson and Nusse 2004], sendo um deles o proglucagon, que codifica o hormônio *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) [Prunier et al., 2004; Yi et al., 2005] Uma vez que o GLP-1 tem papel fundamental na homeostase glicêmica, tem sido postulado que as

variantes do gene *TCF7L2* pode afetar a susceptibilidade ao DM2 indiretamente, através da alteração dos níveis de GLP-1 [Yi et al., 2005]. Além disso, o *TCF7L2* também pode afetar a resistência insulínica [Damcott et al., 2006; Chandak et al., 2007].

Existem pelo menos quatro marcadores polimórficos bem estudados na associação com o DM2: substituição C por T no SNP *rs7903146* do intron 3 [Grant et al., 2006; Saxena et al., 2006; Helgason et al., 2007; Sale et al., 2007]; substituição T por C no SNP *rs7901695* do intron 3 [Grant et al., 2006; Sale et al., 2007; Guo et al., 2007]; substituição G por T no SNP *rs12255372* do intron 4 [Grant et al., 2006; Zhang et al., 2006] e substituição G por C no SNP *rs11196205* do intron 4 [Scott et al., 2006; Ng et al., 2007]. Existem robustas evidências da forte ligação de desequilíbrio entre esses quatro polimorfismos [Grant et al., 2006; Scott et al., 2006; Helgason et al., 2007; Ng et al., 2007].

Variantes do gene *TCF7L2* não foram estudadas em qualquer população do Nordeste Brasileiro. Nesse estudo, portanto, nós investigamos polimorfismos comuns dentro do gene *TCF7L2* e associados ao DM2 na população do Município de Triunfo, sertão do Nordeste Brasileiro.

Para isso, foram avaliados os SNPs *rs7903146*, *rs7901695*, *rs12255372* e *rs11196205* do *TCF7L2*.

Material e métodos

Foram genotipados quatro SNPs que mostraram associação com DM2 (*rs7903146*, *rs7901695*, *rs12255372* e *rs11196205*) em 340 indivíduos adultos com 30 anos ou mais de idade, sendo 112 diabéticos e 228 não diabéticos, todos residentes no Município de Triunfo. A genotipagem foi realizada através de PCR em tempo real,

utilizando sondas TaqMan. Após genotipagem com PCR em tempo real no Laboratório de Neurociência da Universidade de Minas Gerais, os resultados foram analisados usando o programa *Unphased* para as frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas e suas associações com DM2. A taxa de sucesso da genotipagem foi de 91,8%.

As frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas para cada SNP foram checadas para equilíbrio de Hardy-Weimberg utilizando o teste do Qui-Quadrado (χ^2), com significância de 5% ($p < 0,05\%$).

As amostras de 112 portadores de DM2 e 228 não diabéticos residentes do Município de Triunfo, sertão do Nordeste Brasileiro, foram coletadas pelos membros do Laboratório de Genética Molecular Humana da Universidade Federal de Pernambuco, entre os anos de 2008 e 2009. Pacientes foram recrutados a partir do cadastro do Programa de Saúde da Família daquele Município e tinham diagnóstico dessa doença pelos critérios da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido de cada participante e a pesquisa foi revisada e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) (registro nº 190/2006).

Resultados

Foram genotipados quatro SNPs do gene *TCF7L2*: *rs7903146*; *rs7901695*; *rs12255372* e *rs11196205*. A tabela 1 mostra os SNPs utilizados, codificação dos alelos, sua referência e posição. Pode-se verificar que a maior distância entre eles é menor que 5000 pares de bases configurando, portanto, os haplotipos.

A análise genotípica encontrou associação significativa dos SNPs *rs7901695* e *rs12255372* com o DM2 ($p = 0,0379$ e $p = 0,0119$, respectivamente) (Tabela 2). Por outro lado os SNPs *rs7903146* e *rs11196205* não apresentaram ligação significativa com o DM2 ($p = 0,601$ e $p = 0,598$, respectivamente).

As frequências alélicas mostradas na tabela 3 corroboram o observado com os genótipos para o SNP *rs7901695*, sendo o alelo 1 o mais freqüente nos diabéticos.

A análise haplotípica mostra que os pares *rs7901695* x *rs11196205* e *rs11196205* x *rs12255372* apresentam associação haplotípica com DM2 ($p = 0,007$ e $p = 0,015$, respectivamente) (Tabela 4).

Entre os haplótipos triplos apenas um conjunto (*rs7903146* x *rs11196205* x *rs12255372*) não mostrou associação com diabetes ($p = 0,2903$) (Tabela 5). As quadras haplotípicas mostraram associação com DM2 sendo os haplótipo 1-2-1-2 o mais freqüente nos diabéticos (Tabela 6).

Discussão e conclusões

Nós examinamos a potencial associação entre DM2 e SNPs do gene *TCF7L2* e encontramos que dois SNPs são associados à susceptibilidade a essa doença na população nordestina brasileira. De acordo com meta-análises [Florez, 2007; Cauchi et al., 2007] *TCF7L2* é o gene de susceptibilidade mais reproduzível para DM2 em vários grupos étnicos, mostrando forte e consistente associação, com probabilidade de desenvolvimento de DM2 aumentada em 40-60% para cada alelo herdado [Cauchi et al., 2007]. Nosso estudo confirma a ligação de variantes do gene *TCF7L2* são associados com DM2 na população nordestina do Brasil.

A análise genotípica encontrou associação significativa dos SNPs *rs7901695* e *rs12255372* com o DM2, diferentemente dos SNPs *rs7903146* e *rs11196205*, que não se ligaram significativamente com ao diabetes. Convém notar que os genótipos dos SNPs mais freqüentes nos diabéticos na nossa população estudada foram os heterozigotos, demonstrando uma baixa relação para qualquer alelo.

A associação do SNP *rs7901695* e DM2, está comprovada através de estudos em diferentes populações [Hayashi et al., 2007; Mayans et al., 2007; González-Sánchez et al., 2008; Rees et al., 2008; Southam et al., 2009; Timpson et al., 2009]. Zeggini e cols. [2007] realizaram estudo genômico de associação do DM2 em grande número de diabéticos e quanto à correlação com o *rs7901695* foi encontrado um *odds ratio* de 1,37 ($p < 0,05$). No estudo de Triunfo, em concordância com dados encontrados nessas diferentes populações, houve associação significativa com o DM2 ($p = 0,03$). Nós encontramos significativa associação do *rs12255372* com risco para DM2 nesse estudo no sertão nordestino ($p = 0,001$), dados similares aos encontrados por diversas outras populações [Grant et al., 2006; Scott et al., 2006; Zhang et al., 2006; Humphries et al., 2006; Cauchi et al., 2007; Wang et al., 2007; Chandk et al., 2007;

Mayans et al., 2007; Marzi et al., 2007; Luo et al., 2009; Tabara et al., 2009], confirmada por meta-análise (Tong et al., 2009) e diferente de alguns estudos que não encontraram essa associação [Horikoshi et al., 2007; Alsmaldi et al., 2008].

A associação do SNP *rs7903146* e DM2, está comprovada através de vários estudos em diferentes grupos étnicos [Horikoshi et al., 2007; Mayans et al., 2007; Parra et al., 2007; Lyssenco et al., 2007; Dahlgren et al., 2007; Miyake et al. 2008; Rees et al. 2008; González-Sánchez et al. 2008], em brasileiros [Marquezzine et al., 2008] e ratificada através de meta-análises [Scott et al., 2007; Luo et al., 2009; Tong et al., 2009]. Por outro lado, estudos não têm evidenciado essa ligação [Chang et al., 2007; Saadi et al., 2008; Alsmaldi et al., 2008]. Os resultados da população estudada em Triunfo não encontraram associação significativa desse SNP com DM2. Diversos estudos avaliaram a correlação do SNP *rs11196205* e o DM2, tendo sido comprovada em vários grupos populacionais [Hayashi et al., 2007; Rees et al., 2008; Luo et al., 2009; Tong et al., 2009]. Ng e cols. [2007] examinaram 22 SNPs que medem o gene *TCF7L2* para a associação com diabetes tipo 2 em Hong Kong, China. Em estudo caso-controle eles replicaram a associação com o alelo de risco C do *rs11196205* (OR, 2.11, 95% CI, 1,04-4,26), previamente identificados em uma população japonesa [Hayashi et al., 2007]. Miyake e cols. [2008] analisaram cinco SNPs no gene *TCF7L2* em 2.214 indivíduos japoneses com DM2 e 1.873 controles e confirmaram a associação significativa com o alelo de menor do *rs11196205*. A associação permaneceu significativa após ajuste para idade, sexo e IMC (p ajustado = 0,0053). No presente estudo, entretanto, não foi encontrada associação significativa entre o SNP *rs11196205* e DM2.

Alguns haplótipos mostraram boas associações com diabetes sendo a melhor com os haplótipos duplos de *rs7901695* e *rs11196205* (p = 0,007) (Tabela 4), todos os

haplótipos triplos menos os de *rs7903146* x *rs11196205* x *rs12255372* (Tabela 5), bem como os haplotipos quádruplos ($p = 0,0378$) (Tabela 6)..

Todas as associações são suficientes para garantir sucesso em uma procura maior de um marcador clinicamente adequado para acompanhamento de indivíduos e famílias. Sabe-se que estes haplótipos segregam em famílias e podem ser utilizados como marcadores justamente naqueles casos em que as complicações já são evidentes. O haplótipo duplo de *rs7901695* e *rs11196205* deve ser pesquisado em novos estudos de associação do gene *TCF7L2* com DM2, pois é possível que ele aponte para famílias onde pode aparecer maior quantidade de diabéticos.

No presente estudo, os SNPs de *TCF7L2* encontraram-se em associação com DM2 na população de Triunfo, no Nordeste Brasileiro. As diferenças observadas parecem ainda pequenas de modo que seu uso na clínica ainda não é adequado. No entanto se estes haplótipos forem estendidos, com a adição de outros, pode-se ter haplótipos que, segregando nas famílias e caracterizando-as, permita estabelecer um elemento diagnóstico simples a partir de SNPs de *TCF7L2*. Essa associação deve ser usada em futuras pesquisas, não só na população nordestina per se, como envolvendo outras regiões do país ou mesmo em outros países. Uma vez esses dados replicados, essa associação pode ser usada como marcador de risco para essa doença e suas complicações em estudo de famílias e seu acompanhamento.

Agradecimentos:

- Os autores agradecem à Prefeitura de Triunfo, através do seu prefeito Luciano Bonfim e equipe de saúde (Secretário, Enfermeiras e Agentes de Saúde), pela colaboração no desenvolvimento desse estudo. Também agradecem à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

(processo PPSUS - APQ-0054-2.02/07 EDITAL: MS/CNPq/FACEPE - 09/2006)
pelo financiamento desses estudo e fomento à pesquisa, bem como ao
Laboratório Roche, pela doação das fitas reagentes..

- Declaração: os autores declaram não haver conflito de interesses nesse estudo.

Vinculação acadêmica:

- Este artigo é parte da tese de doutorado de Ruy Lyra da Silva Filho pelo Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Pernambuco.

Referências bibliográficas

- Alsmadi O, Al-Rubeaan K, Mohamed G, Alkayal F, Al-Saud H, Al-Saud NA, Al-Daghri N, Mohammad S, Meyer BF. 2008. Weak or no association of TCF7L2 variants with Type 2 diabetes risk in an Arab population. *BMC Med Genet* 9:72.
- Bodhini D, Radha V, Dhar M, Narayani N and Mohan V. 2007. The rs12255372(G/T) and rs7903146(C/T) polymorphisms of the TCF7L2 gene are associated with type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism* 56(9):1174-8.
- Cauchi S, El Achhab Y, Choquet H, Dina C, Kremler F, Weitgasser R, Nejjari C, Patsch W, Chikri M, Meyre D, Froguel P. 2007. TCF7L2 is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups: a global meta-analysis. *J Mol Med* 85:777-782.
- Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, Kulkarni SR, Mohankrishna P, Hattersley AT, Frayling TM, Yajnik CS. 2007. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia* 50:63-67.
- Chang YC, Chang TJ, Jiang YD, Kuo SS, Lee KC, Chiu KC, Chuang LM. 2007. Association study of the genetic polymorphisms of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and type 2 diabetes in the Chinese population. *Diabetes* 56(10):2631-7.
- Dahlgren A, Zethelius B, Jensevik K, Syvänen AC, Berne C and ULSAM Cohort. 2007. Variants of the TCF7L2 gene are associated with beta cell dysfunction and confer an increased risk of type 2 diabetes mellitus in the ULSAM cohort of Swedish elderly men. *Diabetologia* 50(9):1852-7.
- Damcott CM, Pollin TI, Reinhart LJ, Ott SH, Shen H, Silver KD, Mitchell BD, Shuldiner AR. 2006. Polymorphisms in the transcription factor 7-like 2

- (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in the Amish: replication and evidence for a role in both insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes* 55:2654-2659.
- Florez J. 2007. The new type 2 diabetes gene TCF7L2. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:391–396.
- González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Zabena C, Pérez-Barba M and Serrano-Ríos M. 2008. Association of variants of the TCF7L2 gene with increases in the risk of type 2 diabetes and the proinsulin:insulin ratio in the Spanish population. *Diabetologia* 51(11):1993-7.
- Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Palsdóttir E, Jonsdóttir T, Gudmundsdóttir T, Gylfason A, Saemundsdóttir J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Gudnason V, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Stefansson K. 2006. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 38:320-323.
- Guo Guo T, Hanson RL, Traurig M, Muller YL, Ma L, Mack J, Kobes S, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ. 2007. TCF7L2 is not a major susceptibility gene for type 2 diabetes in Pima Indians: analysis of 3,501 individuals. *Diabetes* 56(12):3082-3088.
- Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, Hirose H and Maeda S. 2007. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia* 50(5):980-4.
- Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdóttir S, Adeyemo A, Chen Y, Chen G, Reynisdóttir I, Benediktsson R, Hinney A, Hansen T, Andersen G, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Schäfer H, Faruque

- M, Doumatey A, Zhou J, Wilensky RL, Reilly MP, Rader DJ, Bagger Y, Christiansen C, Sigurdsson G, Hebebrand J, Pedersen O, Thorsteinsdottir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefánsson K. 2007. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet* 39(2):218-225.
- Horikoshi M, Hara K, Ito C, Nagai R, Froguel P and Kadowaki T. 2007. A genetic variation of the transcription factor 7-like 2 gene is associated with risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetologia* 50(4):747-51.
- Humphries SE, Gable D, Cooper JA, Ireland H, Stephens JW, Hurel SJ, Li KW, Palmen J, Miller MA, Cappuccio FP, Elkeles R, Godsland I, Miller GJ, Talmud PJ. 2006. Common variants in the TCF7L2 gene and predisposition to type 2 diabetes in UK European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbean men and women. *J Mol Med* 84(12):1005-14.
- Loos RJ, Franks PW, Francis RW, Barroso I, Gribble FM, Savage DB, Ong KK, O'Rahilly S, Wareham NJ. 2007. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British European population. *Diabetes* 56:1943-1947.
- Luo Y, Wang H, Han X, Ren Q, Wang F, Zhang X, Sun X, Zhou X, Ji L. 2009. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabetes Res Clin Pract* 85(2):139-46.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melandar M, Almgren P, Sjögren M, Ling C, Eriksson KF, Lethagen AL, Mancarella R, Berglund G, Tuomi T, Nilsson P, Del Prato S, Groop L. 2007. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117:2155-2163.

- Marquezine GF, Pereira AC, Sousa AG, Mill JG, Hueb WA and Krieger JE. 2008. TCF7L2 variant genotypes and type 2 diabetes risk in Brazil: significant association, but not a significant tool for risk stratification in the general population. *BMC Med Genet* 9:106.
- Marzi C, Huth C, Kolz M, Grallert H, Meisinger C, Wichmann HE, Rathmann W, Herder C, Illig T. 2007. Variants of the transcription factor 7-like 2 gene (TCF7L2) are strongly associated with type 2 diabetes but not with the metabolic syndrome in the MONICA/KORA surveys. *Horm Metab Res* 39:46-52.
- Mayans S, Lackovic K, Lindgren P, Ruikka K, Agren A, Eliasson M, Holmberg D. 2007. TCF7L2 polymorphisms are associated with type 2 diabetes in northern Sweden. *Eur J Hum Genet* 15(3):342-6.
- Mensink M. 2006. Lifestyle intervention, glucose tolerance, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 3: 26–34.
- Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Yasuda K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Yamagata K, Hinokio Y, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Yamamoto K, Tokunaga K, Takeda J, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M. 2008. Association of TCF7L2 polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *Hum Genet* 118(2):174-80.
- Nelson WJ and Nusse R. 2004. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. *Science* 303(5663):1483-1487.
- Ng MC, Tam CH, Lam VK, So WY, Ma RC and Chan JC. 2007. Replication and identification of novel variants at TCF7L2 associated with type 2 diabetes in Hong Kong Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 92(9):3733-3737.

- Papadopoulou S and Edlund H. 2005. Attenuated Wnt signaling perturbs pancreatic growth but not pancreatic function. *Diabetes* 54(10):2844-2851.
- Parra EJ, Cameron E, Simmonds L, Valladares A, McKeigue P, Shriver M, Wacher N, Kumate J, Kittles R, Cruz M. 2007. Association of TCF7L2 polymorphisms with type 2 diabetes in Mexico City. *Clin Genet* 71(4):359-366.
- Prunier C, Hocevar BA and Howe PH. 2004. Wnt signaling: physiology and pathology. *Growth Factors* 22(3):141-150.
- Rees SD, Bellary S, Britten AC, O'Hare JP, Kumar S, Barnett AH, Kelly MA. 2008. Common variants of the TCF7L2 gene are associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in a UK-resident South Asian population. *BMC Med Genet* 9:8.
- Reynisdottir I, Thorleifsson G, Benediktsson R, Sigurdsson G, Emilsson V, Einarsdottir AS, Hjorleifsdottir EE, Orlygsdottir GT, Bjornsdottir GT, Saemundsdottir J, Halldorsson S, Hrafnkelsdottir S, Sigurjonsdottir SB, Steinsdottir S, Martin M, Kochan JP, Rhees BK, Grant SF, Frigge ML, Kong A, Gudnason V, Stefansson K, Gulcher JR. 2003. Localization of a susceptibility gene for type 2 diabetes to chromosome 5q34–q35.2. *Am J Hum Genet* 73:323-335.
- Saadi H, Nagelkerke N, Carruthers SG, Benedict S, Abdulkhalek S, Reed R, Lukic M, Nicholls MG. 2008. Association of TCF7L2 polymorphism with diabetes mellitus, metabolic syndrome, and markers of beta cell function and insulin resistance in a population-based sample of Emirati subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 80(3):392-8.
- Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, Hicks PJ, Bowden DW, Rich SS, Freedman BI. 2007. Variants of the transcription factor

- 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes* 56(10):2638-2642.
- Saxena R, Gianniny L, Burtt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjögren M, Florez JC, Almgren P, Isomaa B, Orho-Melander M, Lindblad U, Daly MJ, Tuomi T, Hirschhorn JN, Ardlie KG, Groop LC, Altshuler D. 2006. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes* 55(10):2890-2895.
- Scott LJ, Bonnycastle LL, Willer CJ, Sprau AG, Jackson AU, Narisu N, Duren WL, Chines PS, Stringham HM, Erdos MR, Valle TT, Tuomilehto J, Bergman RN, Mohlke KL, Collins FS, Boehnke M. 2006. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes* 55(9):2649-2653.
- Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL, Erdos MR, Stringham HM, Chines PS, Jackson AU, Prokunina-Olsson L, Ding CJ, Swift AJ, Narisu N, Hu T, Pruim R, Xiao R, Li XY, Conneely KN, Riebow NL, Sprau AG, Tong M, White PP, Hetrick KN, Barnhart MW, Bark CW, Goldstein JL, Watkins L, Xiang F, Saramies J, Buchanan TA, Watanabe RM, Valle TT, Kinnunen L, Abecasis GR, Pugh EW, Doheny KF, Bergman RN, Tuomilehto J, Collins FS, Boehnke M. 2007. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316:1341-1345.
- Smith U. 2007. TCF7L2 and type 2 diabetes - we WNT to know. *Diabetologia* 50:5-7.
- Southam L, Soranzo N, Montgomery SB, Frayling TM, McCarthy MI, Barroso I, Zeggini E. 2009. Is the thrifty genotype hypothesis supported by evidence

- based on confirmed type 2 diabetes and obesity-susceptibility variants?
Diabetologia 52(9):1846-51.
- Tabara Y, Osawa H, Kawamoto R, Onuma H, Shimizu I, Miki T, Kohara K, Makino H. 2009. Replication Study of Candidate Genes Associated With Type 2 Diabetes Based On Genome-Wide Screening. *Diabetes* 58(2):493-8.
- Timpson NJ, Lindgren CM, Weedon MN, Randall J, Ouwehand WH, Strachan DP, Rayner NW, Walker M, Hitman GA, Doney AS, Palmer CN, Morris AD, Hattersley AT, Zeggini E, Frayling TM, McCarthy MI. 2009. Adiposity-related heterogeneity in patterns of type 2 diabetes susceptibility observed in genome-wide association data. *Diabetes* 58(2):505-10.
- Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H and Zhang B. 2009. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet* 10:15.
- Wang J, Kuusisto J, Vanttinen M, Kuulasmaa T, Lindström J, Tuomilehto J, Uusitupa M, Laakso M. 2007. Variants of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene predict conversion to type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study and are associated with impaired glucose regulation and impaired insulin secretion. *Diabetologia* 50(6):1192-200.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree S and King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27(5):1047-53.
- Yi F, Brubaker PL and Jin T. 2005. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem* 280(2):1457-1464.

- Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, Timpson NJ, Perry JR, Rayner NW, Freathy RM, Barrett JC, Shields B, Morris AP, Ellard S, Groves CJ, Harries LW, Marchini JL, Owen KR, Knight B, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Morris AD, Doney AS; Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC), McCarthy MI, Hattersley AT. 2007. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316(5829):1336-1341.
- Zhang C, Qi L, Hunter DJ, Meigs JB, Manson JE, van Dam RM, Hu FB. 2006. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of U.S. women and men. *Diabetes* 55(9):2645-2648.

Tabelas

Tabela 1. Snips de *TCF7L2* na população de Triunfo

SNIP	Codificação dos alelos	POSIÇÃO
<i>rs7901695</i>	1=C;2=T	114744078
<i>rs7903146</i>	1=C;2=T	114748339
<i>rs11196205</i>	1=C;2=G	114797037
<i>rs12255372</i>	1=G;2=T	114798892

Tabela 2. Avaliação das frequências genóticas de SNPs de *TCF7L2* e associação com diabetes na população de Triunfo, PE.

<i>SNP</i>	<i>Genótipo</i>	<i>Ca-Freq</i>	<i>Co-Freq</i>	<i>Associação</i>
<i>rs7901695</i>	1/1	0,259	0,208	$\chi^2 = 6,544$
	1/2	0,537	0,454	gl = 2
	2/2	0,204	0,338	p = 0,0379
<i>rs7903146</i>	1/1	0,422	0,477	$\chi^2 = 1,018$
	1/2	0,468	0,435	gl = 2
	2/2	0,110	0,088	p = 0,6012
<i>rs11196205</i>	1/1	0,398	0,459	$\chi^2 = 1,028$
	1/2	0,379	0,335	gl = 2
	2/2	0,223	0,206	p = 0,5981
<i>rs12255372</i>	1/1	0,350	0,510	$\chi^2 = 8,867$
	1/2	0,505	0,335	gl = 2
	2/2	0,146	0,155	p = 0,0119

Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle

Tabela 3. Frequências alélicas de quatro SNPs de *TCF7L2* e associação com diabetes na população de Triunfo, PE.

SNP	Alelo	Ca-Freq	Co-Freq	Associação
<i>rs7901695</i>	1	0,528	0,435	$\chi^2 = 4,57$
	2	0,472	0,565	gl = 1 p = 0,026
<i>rs7903146</i>	1	0,656	0,694	$\chi^2 = 0,982$
	2	0,344	0,306	gl = 1 p = 0,322
<i>rs1196205</i>	1	0,587	0,626	$\chi^2 = 0,856$
	2	0,413	0,374	gl = 1, p = 0,355
<i>rs1255372</i>	1	0,602	0,678	$\chi^2 = 3,390$
	2	0,398	0,323	gl = 1 p = 0,0656

Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle

Tabela 4. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 2 x 2, de *TCF7L2* e associação com diabetes na população de Triunfo, PE.

SNP	Haplótipo	Ca-Freq	Co-Freq	Associação
<i>rs7901695</i> x <i>rs7903146</i>	1-1	0,181	0,137	$\chi^2 = 5.611$ gl = 3 p = 0.132
	1-2	0,344	0,299	
	2-1	0,474	0,561	
	2-2	0,000	0,003	
<i>rs7901695</i> x <i>rs11196205</i>	1-1	0,473	0,414	$\chi^2 = 12.215$ gl = 3 p = 0,007
	1-2	0,054	0,025	
	2-1	0,114	0,210	
	2-2	0,359	0,352	
<i>rs7901695</i> x <i>rs12255372</i>	1-1	0,173	0,172	$\chi^2 = 5.78408$ gl = 3 p = 0,123
	1-2	0,354	0,266	
	2-1	0,429	0,507	
	2-2	0,043	0,055	
<i>rs7903146</i> x <i>rs11196205</i>	1-1	0,246	0,332	$\chi^2 = 5,09164$ gl = 3 p = 0,165
	1-2	0,410	0,362	
	2-1	0,338	0,295	
	2-2	0,006	0,011	
<i>rs7903146</i> x <i>rs12255372</i>	1-1	0,515	0,585	$\chi^2 = 3,389$ gl = 3 p = 0,336
	1-2	0,141	0,111	
	2-1	0,090	0,094	
	2-2	0,254	0,210	
<i>rs11196205</i> x <i>rs12255372</i>	1-1	0,222	0,308	$\chi^2 = 10,443$ gl = 3 p = 0,015
	1-2	0,364	0,315	
	2-1	0,378	0,370	
	2-2	0,037	0,006	

Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle

Tabela 5. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 3 x 3, do *TCF7L2* e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE.

Ordem	SNP	Haplotipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
1 – 2 - 3	<i>rs7901695</i> x <i>rs7903146</i> x <i>rs11196205</i>	1-1-1	28,7	55,2	0,1315	0,1237
		1-1-2	10,9	6,6	0,0499	0,0151
		1-2-1	73,8	129,3	0,3387	0,2900
		1-2-2	1,2	4,2	0,0054	0,0094
		2-1-1	24,8	92,6	0,1140	0,2076
		2-1-2	78,6	156,7	0,3606	0,3513
		2-2-1	0,0	1,3	0,0000	0,0029
Associação		$\chi^2= 15,003$		gl = 6, p = 0,0202		
1- 2 - 4	<i>rs7901695</i> x <i>rs7903146</i> x <i>rs12255372</i>	1-1-1	19,1	35,9	0,0878	0,0805
		1-1-2	20,4	25,8	0,0937	0,0579
		1-2-1	18,7	40,7	0,0858	0,0913
		1-2-2	56,3	92,5	0,2583	0,2075
		2-1-1	94,0	225,8	0,4312	0,5062
		2-1-2	9,4	24,1	0,0433	0,0539
		2-2-1	0,0	1,2	0,0000	0,0028
Associação		$\chi^2= 6,912$		gl = 6, p = 0,2903		
1 – 3 - 4	<i>rs7901695</i> x <i>rs11196205</i> x <i>rs12255372</i>	1-1-1	28,71	66,67	0,1329	0,1515
		1-1-2	73,55	115,9	0,3405	0,2634
		1-2-1	8,83	9,392	0,0409	0,0213
		1-2-2	2,909	1,723	0,0135	0,0039
		2-1-1	18,98	69,49	0,0879	0,1579
		2-1-2	5,159	22,02	0,0239	0,0500
		2-2-1	73,56	153,7	0,3406	0,3492
2-2-2	4,298	1,17	0,0199	0,0027		
Associação		$\chi^2= 17,683$		gl = 7, p = 0,0135		
2 – 3 - 4	<i>rs7903146</i> x <i>rs11196205</i> x <i>rs12255372</i>	1-1-1	30,26	100,9	0,1388	0,2304
		1-1-2	23,21	45,35	0,1065	0,1035
		1-2-1	81,5	155,5	0,3738	0,3551
		1-2-2	8,028	3,084	0,03682	0,0070
		2-1-1	18,52	36,15	0,08497	0,0825
		2-1-2	55,16	91,9	0,253	0,2098
		2-2-1	1,316	5,067	0,006035	0,0116
Associação		$\chi^2= 12,964$		gl = 6, p = 0,0436		

Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle

Tabela 6. Avaliação das frequências haplotípicas de SNPs, 4 x 4, do *TCF7L2* e associação com Diabetes tipo 2 na população de Triunfo, PE. vorta

Ordem	SNP	Haplotipo	Caso	Controle	Ca-Freq	Co-Freq
1 -2 -3 -4	rs7901695	1-1-1-1	10,8	31,1	0,0493	0,0696
		1-1-1-2	17,9	24,8	0,0823	0,0556
		1-1-2-1	7,8	4,9	0,0358	0,0109
		1-1-2-2	3,1	1,7	0,0140	0,0039
	x	1-2-1-1	17,9	35,6	0,0822	0,0799
	rs7903146	1-2-1-2	55,9	93,1	0,2564	0,2087
	x	1-2-2-1	1,2	4,5	0,0054	0,0101
	rs11196205	2-1-1-1	19,5	70,6	0,0896	0,1583
	x	2-1-1-2	5,1	21,4	0,0234	0,0479
	rs12255372	2-1-2-1	74,5	155,6	0,3419	0,3488
	2-1-2-2	4,3	1,5	0,0196	0,0034	
	2-2-1-1	0,0	1,3	0,0000	0,0029	
Associação		$\chi^2= 20,592$		gl = 11 , p = 0, 0378		
Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle						

Ca-Freq = diabético , Co-Freq = controle