

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO TRE92ALA DA DESIODASE TIPO 2 COM MAIOR RISCO PARA DIABETES TIPO 2

Walter Escouto Machado, José Miguel Dora, Jakeline Rheinheimer, Daisy Crispim e Ana Luiza Maia



Setor de Tireóide, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



INTRODUÇÃO

A desiodase tipo 2 (D2) catalisa a conversão de T4 para T3, e desempenha um papel crítico em manter os níveis de T3 intracelular. Estudos anteriores demonstraram que polimorfismos nos genes das desiodases podem interferir em sua expressão fenotípica. Curiosamente, um estudo demonstrou uma associação entre um polimorfismo na D2 no qual uma treonina(Tre) é trocado por uma alanina(Ala) no códon 92 (D2 Tre92Ala) e uma taxa aproximadamente 20% menor de eliminação de glicose em mulheres não-diabéticas(1). Além disso, a homozigose do alelo 92Ala foi associada com uma maior resistência insulínica em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2).

A resistência insulínica resulta ou de um aumento inadequado gliconeogênese hepática e/ou diminuição da taxa de eliminação da glicose em tecidos como o músculo esquelético e tecido adiposo. Os hormônios da tireóide são conhecidos por elevar a expressão do transportador de glicose tipo 4 (GLUT4) no músculo esquelético e, conseqüentemente, aumentar a captação de glicose. Assim, pode-se especular que um menor T3 intracelular gerado pela D2 no músculo esquelético poderia criar um estado de hipotireoidismo intracelular relativo, diminuindo a expressão de genes envolvidos na utilização de energia resultando em aumento da resistência insulínica. No entanto, estudos transversais não conseguiram demonstrar uma associação entre o polimorfismo Tre92Ala da D2 e aumento do risco para DM2. Dados clínicos e experimentais suportam a hipótese de um papel da variante Tre92Ala da D2 na predisposição à DM2, uma doença heterogênea, com muitas interações entre fatores ambientais e genéticos. Neste cenário, não é inesperado que estudos falhem em demonstrar uma associação, mesmo quando ele existe.

OBJETIVO

Testar a hipótese de que a homozigose para o alelo 92Ala da D2 está associada com risco aumentado de DM2. Em uma tentativa de resolver a provável limitação em relação a número de participantes dos estudos anteriores, foi realizado um estudo caso-controle e uma meta-análise.

MATERIAIS E MÉTODOS

ESTUDO DE CASO-CONTROLE

População de Diabéticos Tipo 2 (Casos): A amostra é constituída por 1.057 pacientes diabéticos tipo 2. Todos eram de descendência européia. Um questionário padronizado foi utilizado para coletar informações. Todos foram submetidos a avaliações físicas e laboratoriais.

Não-Diabéticos (Controles): 516 pacientes não-diabéticos que compareceram ao banco de sangue do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Um questionário padronizado foi utilizado para coletar informações. Não foi realizada avaliação laboratorial.

Genotipagem: O DNA foi extraído do sangue periférico. As amplificações do DNA foram realizadas pela técnica de PCR em tempo real. Os pacientes foram classificados em grupos de acordo com a presença do alelo Ala (Ala/Ala ou Tre/Tre-Ala/Tre).

Análises Estatísticas: Dados clínicos e laboratoriais foram comparados usando χ^2 , teste T de Student, teste U de Mann-Whitney ou análise de regressão logística, quando apropriado. Um valor P <0,05 bicaudal foi considerado estatisticamente significativo.

META-ANÁLISE

Estratégia de Busca: Estudos de associação genética entre o polimorfismo Tre92Ala da D2 e DM2 foram procurados nas bases de dados eletrônicos Medline, Embase, Lilacs, SciELO. E nos resumos dos principais encontros nas áreas de diabetes e tireóide dos últimos 4 anos. A estratégia e o resultado da busca são demonstrados na figura 1.

Análise Estatística: As razões de chances (RC) e seus intervalos de confiança de 95% (IC95%) para os estudos individualmente, e para o efeito combinado entre eles foram calculados com os métodos de Mantel-Haenszel, de DerSimonian e Laird e de Peto usando modelos de efeitos aleatórios e de efeitos fixos. A heterogeneidade foi testada com o teste Q de Cochran e a inconsistência através do I². Além disso, foi realizado análise de sensibilidade.

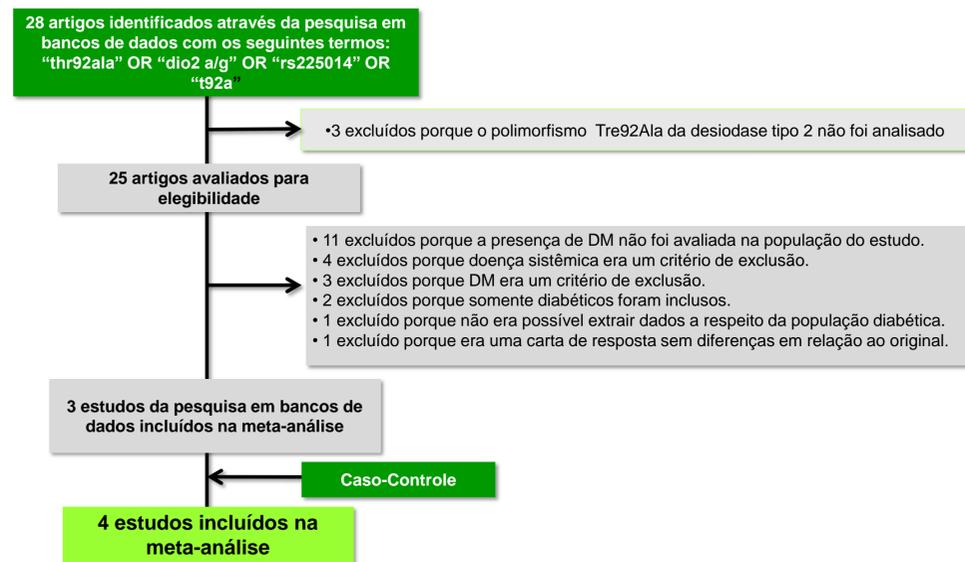


Figura 1. Fluxograma da metodologia utilizada na revisão sistemática.

RESULTADOS

Estudo de Caso-Controle: As características basais dos casos e controles estão na tabela 1. Os genótipos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. A comparação de casos e controles resultou em uma RC de 1,43 (IC95% 1,05-1,96, P=0,03) para o genótipo AA nos pacientes com DM2. Como os casos e controles diferiram em relação à idade e ao sexo, foi realizada análise de regressão logística considerando a presença ou ausência de DM2 como desfecho. A RC ajustada foi 1,41 (IC95% 1,03 -1,94, P = 0,03).

Meta-análise: Os 3 estudos identificados na revisão sistemática (figura 1) se somaram a nosso caso-controle na meta análise. As características das populações incluídas em cada estudo estão na tabela 2. O gráfico tipo forest plot na figura 2 resume a meta-análise. A análise de sensibilidade forneceu estimativas de efeito semelhantes a RC combinada dos 4 estudos, reforçando a homogeneidade entre os estudos, e excluindo uma influência dominante de um estudo na magnitude da estimativa de efeito.

Tabela 1. Características dos participantes DM2 (todos e de acordo com o genótipo da D2) e não diabéticos do estudo de caso-controle.

	DM2		Não Diabéticos
	Todos	AA	AT-TT
Idade ^a	47,4 ± 10,9	46,9 ± 10,7	47,5 ± 11,0
Sexo Feminino (n) ^a	558	98	460
Frequência do Alelo A	0,38	-	0,38

Dados são expressos como média ± desvio padrão ou mediana (P25-P75). ^a Para os participantes com DM2 a idade de diagnóstico foi usada para comparação com os controles. * Comparação estatisticamente significativa entre todos DM2 vs. Não diabéticos (p=0,02 para idade e p<0,005 para sexo)

Tabela 2. Características das populações dos 4 estudos que avaliaram a associação genética do polimorfismo Tre92Ala da desiodase tipo 2 com DM2.

Autor	Mentuccia (1)	Maia (2)	Grarup (3)	Dora
Ano de Publicação	2005	2007	2007	2010
Número de Participantes	1268	1631	7000	1573
Participantes com DM2 (n)	179	170	1405	1057
Idade	45,5 ± 0,6	62,0 ± 9,0	48,5 ± 9,2	54,8 ± 11,4
Sexo Feminino (n)	707	841	3563	750
IMC	27,2 ± 0,2	28,2 ± 5,2	29,6 ± 5,3*	28,9 ± 5,0*
Glicose de Jejum	91 ± 1	106 ± 27	ND	169 ± 65*
Hemoglobina Glicosilada	5,2 ± 0,1	5,7 ± 1,0	7,8 ± 1,7*	7,7 ± 2,5*
Frequência do Alelo A	0,30	0,37	0,36	0,38

Dados são expressados como média ± desvio padrão. IMC, índice de massa corporal; ND, não disponível.

* Não disponível para comparação com o estudo com DM2.

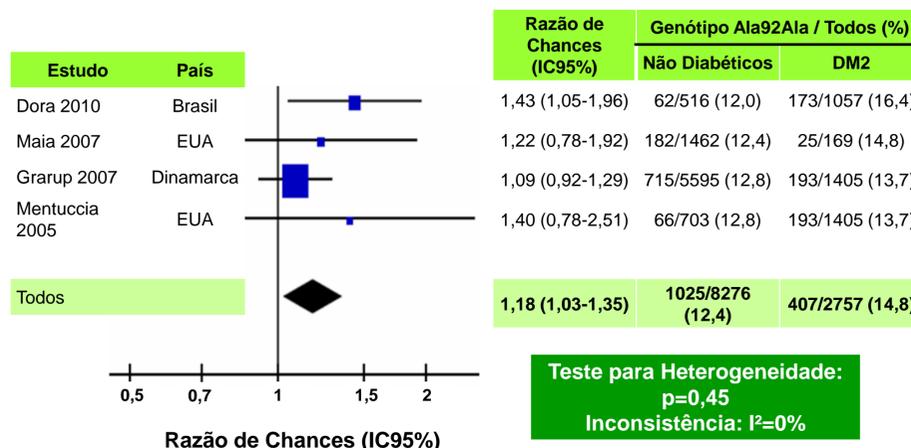


Figura 2. Estimativas da associação entre DM2 e o genótipo Ala92Ala da desiodase tipo2 através do efeito individual e combinado das RC (IC95%). Análise estatística: O efeito combinado das razões de chances foi estimado pelo método de peto (modelo de efeito fixo).

CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstram que o genótipo Ala92Ala do polimorfismo Tre92Ala da desiodase tipo 2 está associado com risco aumentado para DM2. Este achado representa um avanço no entendimento da contribuição genética para a patogênese da doença.

1. Diabetes 51:880-883, 2002
2. Thyroid 15:1223-1227, 2005
3. Thyroid 17:199-202, 2007
4. J Clin Endocrinol Metab 92:363-366, 2007