



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

LAIS DE LIMA BRIDE

**Estudo de associação das variantes dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ*
com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte de idosos
de São Paulo**

VITÓRIA

2021

LAIS DE LIMA BRIDE

**Estudo de associação das variantes dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ*
com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte de idosos
de São Paulo**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Flávia de Paula

Co-orientador: Prof. Dr. Flávia Imbroisi Valle Errera

VITÓRIA

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

D278e de Lima Bride, Lais, 1991-
Estudo de associação das variantes dos genes TCF7L2 e
ADIPOQ com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte
de idosos de São Paulo / Lais de Lima Bride. - 2021. 134 f. :
il.

Orientadora: Flávia de Paula.
Coorientadora: Flávia Imbroisi Valle Errera.
Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal
do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Genética humana. I. de Paula, Flávia. II. Imbroisi Valle
Errera, Flávia. III. Universidade Federal do Espírito Santo.
Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

LAIS DE LIMA BRIDE

Estudo de associação das variantes dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ* com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte de idosos de São Paulo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Apresentada em 11 de agosto de 2021.

Prof. Dr. Flávia de Paula

Universidade Federal do Espírito Santo
Orientador(a)

Prof. Dr. Teodiano Freire Bastos

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro interno titular

Prof. Dr. Flávia Imbroisi Valle Errera

Universidade Federal do Espírito Santo
Co-orientador(a)

Prof. Dr. Greiciane Gaburro Paneto

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro interno titular

Prof. Dr. Marcelo Rizzatti Luizon

Universidade Federal de Minas Gerais
Membro externo titular

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco
Membro externo suplente

Prof. Dr. Carlos Magno da Costa Maranduba

Universidade Federal de Juiz de Fora
Membro externo titular

Prof. Dr. Sonia Alves Gouvea

Universidade Federal do Espírito Santo
Membro interno suplente

VITÓRIA

2021

Dedico a presente obra à inteligência suprema do universo

AGRADECIMENTOS

Gratidão aos meus pais, José Leonardo e Diana, e aos meus irmãos, Felipe e Daniel, por serem meus maiores alicerces por toda minha vida.

Agradeço às minhas queridas orientadoras, professoras Flávia Errera e Flávia de Paula, por todo apoio, ensinamentos, incentivo e por sempre serem atenciosas e dedicadas com minha formação como doutora e com nossa pesquisa científica.

Ao professor Michel Naslavsky e a toda equipe e participantes do projeto SABE da Universidade de São Paulo deixo toda gratidão que há em mim pois sem vocês este trabalho não existiria.

Ao professor Marcelo Luizon, meu grande agradecimento por toda sua generosidade em transmitir conhecimentos essenciais à execução das minhas pesquisas.

Aos meus colegas de pesquisa na UFES Estevão, Karol, Iza, Valdemir e Paola deixo meus agradecimentos pelo verdadeiro apoio e dedicação em nossas produções científicas.

Meus agradecimentos ao programa de pós-graduação em Biotecnologia – UFES e a coordenadora Professora Sandra Zeidler por viabilizarem o meu curso de doutorado.

Às agências de fomento CAPES, FAPES, FAPESP e CNPq, deixo o meu muito obrigada por fornecerem todo subsídio para realização deste trabalho científico.

*...aqui está a realização do sonho de uma menina que brincava de
cientista em uma bancada improvisada na varanda...*

RESUMO

BRIDE, L.L. **Estudo de associação das variantes dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ* com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte de idosos de São Paulo.** 2021. 134f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, UFES, Espírito Santo. Brasil.

Diabetes mellitus (DM) e obesidade são doenças complexas que afetam diretamente a qualidade e expectativa de vida dos idosos em todo o mundo no século atual. Muitas são as evidências incontestáveis de que fatores genéticos desempenham um papel crucial na predisposição para essas doenças e, por isso, a investigação de biomarcadores genéticos mostra-se uma importante ferramenta para o avanço biotecnológico das alternativas preventivas e terapêuticas para doenças complexas, contribuindo também em maior qualidade de envelhecimento e longevidade. Os genes *TCF7L2* e *ADIPOQ* codificam importantes proteínas participantes em processos metabólicos e têm sido amplamente reportados em estudos de associação com diversas comorbidades. Assim, os objetivos primários deste estudo foram avaliar a associação do polimorfismo rs7903146 do gene *TCF7L2* com a DM2 e obesidade, e também, dos SNPs rs17300539 (-11391G/A), rs266729 (-11377G/C), rs2241766 (+45T/G) e rs1501299 (+276 G/T) do gene *ADIPOQ* com a longevidade. Mais de 1.000 participantes de uma coorte de idosos denominada SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento) foi acompanhada durante 10 anos (2000 a 2010) e tiveram seus dados antropométricos, clínicos e genéticos coletados ao longo deste período. Os genótipos *TCF7L2* e *ADIPOQ* foram obtidos do banco de dados do Arquivo Brasileiro Online de Mutações (ABraOM). Modelos de regressão logística e outras análises estatísticas foram realizadas e nossos principais achados foram: a associação do alelo T do SNP rs7903146 do *TCF7L2* com o risco para DM2 em uma relação inversamente proporcional ao status do IMC; o alelo C do SNP rs7903146 do *TCF7L2* aumentou o fator de risco para obesidade; contribuição da variante rs2241766 para longevidade; associação da variante rs1501299 com menor probabilidade para longevidade; haplótipo “T/T” das variantes rs2241766 e rs1501299 mostrou associação a menor chance para longevidade, enquanto que o haplótipo “G/G” das mesmas variantes esteve associado a maior chance para longevidade. Quando os gêneros foram considerados, detectamos associações mais significativas do rs7903146 do *TCF7L2* com diabetes em homens, enquanto que valores mais significativos na associação das variantes *ADIPOQ* com a longevidade foram observadas em mulheres. Deste modo, o presente estudo confirma que o SNP rs7903146 no *TCF7L2* está associado com diabetes e obesidade, e também, que variantes no *ADIPOQ* estão associados à longevidade em nossa coorte de idosos.

Palavras-chave: polimorfismos, genes, diabetes, obesidade, longevidade, idosos.

ABSTRACT

BRIDE, L.L. **Association study of genetic variants in *TCF7L2* and *ADIPOQ* genes with diabetes, obesity and longevity in an elderly cohort from São Paulo.** 2021. 134p. Thesis (Doctoral in Biotechnology) - Postgraduation Biotechnological Programme, UFES, Espírito Santo. Brazil.

Type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity are complex diseases directly related to the quality and expectancy of life of elderly across the world in the current century. There are several reports that genetic factors play a crucial role in the risk for complex diseases. Therefore, the investigation of genetic biomarkers is an important biotechnological tool for the prevention and treatment of complex diseases, also for better healthy aging and lifespan. The *TCFL72* and *ADIPOQ* genes encode important proteins participating in metabolic processes and these genes have been widely described by association studies. Thus, the main objectives of this study were to evaluate the association of the rs7903146 polymorphism in *TCF7L2* gene with DM2 and obesity, as also the relation of the SNPs rs17300539 (-11391G/A), rs266729 (-11377G/C), rs2241766 (+45T/G) and rs1501299 (+276 G/T) in *ADIPOQ* gene with longevity status. More than 1,000 participants from an elderly cohort named SABE (*Saúde, Bem Estar e Envelhecimento* - Health, Welfare and Aging) were evaluated over 10 years (2000 to 2010) and the anthropometric, clinical and genetic data were collected during this period. The *TCF7L2* and *ADIPOQ* genotypes were extracted from the ABraOM (Online Archive of Brazilian Mutations) database. Logistic regression models and additional statistical analysis were performed and the main findings were: the association of *TCF7L2* rs7903146 T allele with the risk for DM2 in inverse relation to the BMI status; the *TCF7L2* rs7903146 C allele increased the risk for obesity; Association of the *ADIPOQ* variants rs2241766 with longevity and rs1501299 with protection for longevity; The "T/T" haplotype from rs2241766 and rs1501299 variants showed association with less chance for longevity, whereas the "G/G" haplotype from the same variants was positively associated with longevity risk. When gender was considered, we detected stronger associations of rs7903146 SNP with diabetes in men, while more significant values concerning the association of *ADIPOQ* variants with longevity were observed in women. Thus, the present study confirms the *TCF7L2* rs7903146 SNP association with diabetes and obesity and that *ADIPOQ* variants are associated with longevity status in our studied cohort.

Keywords: polymorphisms, genes, diabetes, obesity, longevity, elderly;

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABraOM	Arquivo Brasileiro Online de Mutações
ADA	American Diabetes Association
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin (em itálico: gene)
<i>ADIPOQ</i>	Adiponectin (transcrito)
AdipoR1	Adiponectin receptor 1
AdipoR2	Adiponectin receptor 2
AMPK	Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina
COVID-19	Corona Virus Disease 2019
DL	Desequilíbrio de ligação
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
FSP-USP	Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
GBD	Global Burden of Disease
GWAS	Genome-wide association study
HNF1A	Gene do fator nuclear de hepatócitos 1 alfa
HNF1B	Gene do fator nuclear de hepatócitos 1 beta
HNF4A	Gene do fator nuclear de hepatócitos 4 alfa
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina- 6
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRS1	Gene do substrato do receptor de insulina 1
IRS2	Gene do substrato do receptor de insulina 2
KCNJ11	Gene do canal de retificação interna de potássio, subfamília J, membro 11

LOD	Log da razão de probabilidade
MCP-1	Proteína quimioatraente de monócito
NF-κB	Factor Nuclear kappa B
NGS	Sequenciamento de nova geração
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAI-1	Inibidor do ativador de plaminogênio-1
PPARG	Gene do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama
PPARα	Peroxisome proliferator-activated receptor
SABE	Saúde, Bem Estar e Envelhecimento
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SNP	Single-Nucleotide Polymorphism
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>TCF7L2</i>	Transcription Factor 7-like 2 (em itálico: gene)
<i>TCF7L2</i>	Transcription Factor 7-like 2 (transcrito)
TG	Triacilglicerol
TLR4	Receptor do tipo Toll 4
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
USP	Universidade de São Paulo
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade
WFS1	Gene da volframina (síndrome de Wolfram 1)
WHO	World Health Organization

LISTA DE TABELAS E FIGURAS (INTRODUÇÃO)

Figura 1. Características dos adipócitos hipertróficos e hiperplásicos	25
Figura 2. Mapa genômico do gene <i>ADIPOQ</i> com localizações dos polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs)	32
Figura 3. Estrutura da adiponectina humana: números representam a posição de início de cada aminoácido que compõe a adiponectina	35
Figura 4. Estrutura do gene <i>TCF7L2</i> e localizações de SNPs de risco para diabetes tipo 2	37
Tabela 1. Pontos de corte e risco para complicações metabólicas	23
Tabela 2. Tipos de diabetes, características principais e critérios de diagnóstico.....	29
Tabela 3. Número de resultados de busca de estudos publicados entre 2008-2021 sobre associação entre polimorfismos no gene <i>ADIPOQ</i> e doenças/variáveis clínicas.....	33

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 INTRODUÇÃO GERAL.....	14
1.2 ENVELHECIMENTO, DOENÇAS CRONICAS E BASES GENÉTICAS.....	18
1.3 OBESIDADE.....	22
1.4 DIABETES.....	28
1.5 BASES GENÉTICAS E MOLECULARES PARA DIABETES E OBESIDADE....	32
1.5.1 GENE <i>ADIPOQ</i> E ADIPONECTINA.....	32
1.5.2 GENE <i>TCF7L2</i>	37
2 OBJETIVOS	40
2.1 OBJETIVO GERAL.....	40
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
3 MÉTODOS	41
3.1 COORTE ESTUDADA.....	41
3.2 DADOS BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS.....	42
3.3 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS)	43
3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	43
3.5 ANÁLISES HAPLOTÍPICAS.....	44
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1 ARTIGO PARA SUBMISSÃO: <i>ADIPOQ</i>	45
4.2 ARTIGO PUBLICADO: <i>TCF7L2</i>	79
5 CONCLUSÃO	108
6 PERSPECTIVAS	109
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO GERAL

Nas últimas décadas, a sociedade passou por profundas modificações e transformações que impactam diretamente a saúde de cada indivíduo. Foram observadas mudanças no estilo de vida em razão do advento da globalização, do avanço tecnológico, das facilidades de compra, do aumento do consumo e da evolução da mecanização e da motorização. Tais fatores contribuíram para a diminuição do tempo de alimentação e da qualidade alimentar, refletido no aumento do consumo de alimentos de rápido consumo e baixo custo como “fast-foods”, alimentos processados, industrializados, com altos teores de açúcares, gorduras e sal (SWINBURN *et al.*, 2011). Além das mudanças alimentares, a sociedade contemporânea também passou a diminuir a prática do exercício físico, em especial a caminhada, como consequência da automação dos meios de mobilidade, dos serviços delivery dentre outros fatores que colaboram com o sedentarismo nos tempos atuais (ANDRÉIA NAVES; VALÉRIA CRISTINA PROVENZA PASCHOAL, 2011).

O panorama descrito acima revela-se condição favorável ao surgimento de diversas doenças metabólicas e também ao acúmulo demorado de gordura corporal, corroborando em comorbidades pandêmicas tais como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão, hipercolesterolemia e outros. Um estudo recente aponta que no Brasil, os custos totais do Sistema Único de Saúde (SUS) com hipertensão, diabetes e obesidade alcançaram 3,45 bilhões de reais em 2018 (NILSON *et al.*, 2020). Desses custos, 59% foram referentes ao tratamento da hipertensão, 30% ao do diabetes e 11% ao da obesidade. Aproximadamente 72% destes custos foram com indivíduos de 30 a 69 anos de idade, sendo 56% mulheres. Considerando que a obesidade é um fator de risco para hipertensão e diabetes, os custos atribuíveis a obesidade chegaram a R\$ 1,42 bilhão de reais, ou seja, 41% dos custos totais do SUS nos tratamentos de saúde em 2018 (NILSON *et al.*, 2020).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde divulgados pelo IBGE revelam que o percentual de adultos obesos no país mais do que dobrou ao longo de 17 anos, indo de 12,2%, em 2002, para 26,8%, em 2019. Neste mesmo período, a proporção de adultos com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços da população adulta brasileira (IBGE, 2020). Além da crescente prevalência do excesso de peso e da obesidade, também tem sido observado um aumento na prevalência da hipertensão arterial e da diabetes na população adulta brasileira, chegando a 9,4% para diabetes nos adultos e a 32,3% para hipertensão arterial (BRASIL, 2019; MALTA *et al.*, 2019). Tais doenças são intimamente relacionadas à qualidade de vida e longevidade da população, a qual vem apresentando um crescimento constante no número de idosos ao longo das últimas décadas.

Embora sejam consideradas doenças potencialmente evitáveis, tais comorbidades revelam-se umas das principais causas de morte e de adoecimento em todo o mundo (NILSON *et al.*, 2020). Em relação aos índices de mortalidade no Brasil, a obesidade, a diabetes e suas comorbidades associadas estão entre as causas mais prevalentes. Os últimos dados divulgados são de 2013 e totalizaram 72,9 mortes por 100 mil habitantes em 2013 em decorrência da diabetes e doenças cardiovasculares, sendo que a perspectiva é que aproximadamente 168 mil mortes por ano são atribuíveis ao excesso de peso e à obesidade (RABACOW, 2019).

A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento da diabetes DM2 e segundo a OMS, aproximadamente 44% dos casos de diabetes tipo 2 são atribuídos ao excesso de peso (WHO, 2013). Apesar de estereótipos populares que retratarem o excesso de peso e a obesidade como um problema de comportamento de gula e fraca força de vontade, há evidências incontestáveis de que os fatores genéticos desempenham um papel importante na determinação do peso corporal (CUMMINGS & SCHWARTZ *et al.*, 2003). Adicionalmente, a predisposição à diabetes também tem mostrado, há décadas, uma forte influência genética na sua determinação, embora sofra importante influência de fatores ambientais (NIH, 2019).

Tanto a obesidade como a DM2 são definidas como doenças complexas, ou seja, aquelas cuja etiologia está associada a um grande número de fatores ambientais e genéticos (ALI, 2013; BOUCHARD, 2021; FEITOSA; KRIEGER, 2002). É nesse sentido que estudos de associação genética vem no intuito de desvendar genes e variantes genéticas associados a essas doenças complexas, auxiliando na compreensão da base molecular de vários aspectos biológicos envolvidos com essas comorbidades, e finalmente, trazendo avanços no campo da saúde (TURCHETTO-ZOLET *et al.*, 2017).

A identificação de marcadores genéticos colabora na identificação de indivíduos susceptíveis, e conseqüentemente, na determinação do diagnóstico precoce, como também do prognóstico, contribuindo na prevenção de complicações de tais doenças, impactando diretamente na qualidade e expectativa de vida. Assim, o estudo de marcadores genéticos revela-se uma importante ferramenta também para biomarcadores de expectativa de vida e longevidade, uma vez que o conhecimento da genética do envelhecimento e de doenças associadas proporciona, a elaboração de instrumentos clínicos para o benefício das pessoas idosas (GOTTLIEB *et al.*, 2007).

O processo da senescência condiciona um progressivo decréscimo na capacidade fisiológica e na redução da habilidade de respostas ao estresse ambiental, levando a um aumento da suscetibilidade e vulnerabilidade a doenças (TROEN, 2003). Nesse sentido, muitos genes são envolvidos com o processo de envelhecimento e com doenças relacionadas a terceira idade. Assim, as diferenças genéticas de cada ser humano determinam, por exemplo, se teremos cabelos brancos ou se desenvolveremos algumas complicações associadas ao envelhecimento, como diabetes tipo 2, declínio cognitivo, senescência imune e outros (GOTTLIEB *et al.*, 2007).

Atualmente existem inúmeros estudos publicados sobre a associação de polimorfismos genéticos com DM2, obesidade, e também com longevidade. Contudo, mais estudos ainda são necessários para validar os achados existentes em diferentes grupos étnicos e populações ao redor do mundo, bem como para descobrir novos biomarcadores genéticos, ampliando os

conhecimentos das bases genéticas acerca das características estudadas. Nesse sentido, a hipótese do presente estudo é que polimorfismos nos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ* são marcadores genéticos associados a DM2, obesidade e longevidade, os quais são amplamente descritos em estudos de associação como fortes sinais genéticos para estas características estudadas (ERGÖREN *et al.*, 2019; GRANT, 2019; JF, Lu *et al.*, 2014; LORENZINI; MONTI; SANTORO, 2020). A perspectiva biotecnológica do presente estudo vem no intuito de investigar marcadores genéticos que auxiliem no desenvolvimento de novas metodologias de saúde que auxiliem na prevenção e tratamento da DM2 e da obesidade, contribuindo também na melhoria da qualidade do envelhecimento e na longevidade humana.

1.2 ENVELHECIMENTO, DOENÇAS CRÔNICAS E BASES GENÉTICAS

O envelhecimento é um processo natural, dinâmico, progressivo e irreversível que está intimamente relacionado a fatores biológicos, psíquicos e sociais (ACIOLE; BATISTA, 2013; DUARTE *et al.*, 2019). Há quase 20 anos a Organização Mundial de Saúde definiu que o limite de idade da terceira idade é de 60 anos para países em desenvolvimento e de 65 anos para países desenvolvidos (WHO, 2002). Estudiosos do envelhecimento apontam que essa classificação obedece a critérios utilizados pela maioria das instituições que visam a dar aos idosos maior atenção à saúde psicológica, social e física (NETTO, 2016).

Há duas formas de classificar o envelhecimento: o critério demográfico por faixa de idade, onde todo indivíduo com 60 anos ou mais é considerado idoso; ou pelo parâmetro individual, com base na herança genética, na autonomia, no estilo de vida e no estado de saúde. De modo que facilmente nos deparamos com indivíduos não idosos com dependências comuns à terceira idade, bem como existem pessoas de 80 anos ou mais que permanecem ativas, saudáveis e independentes (MINAYO; FIRMO, 2019).

A pirâmide etária da população brasileira transformou-se em consequência das alterações na taxa de mortalidade e fecundidade, modificando o padrão demográfico e a estrutura etária do Brasil. Entre os anos 1945 e 2020, no Brasil houve um aumento na expectativa de vida de 45,5 para 76,7 anos de idade, contudo, devido a atual pandemia novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da doença COVID-19, houve uma redução na expectativa de vida do idoso brasileiro para aproximadamente 75 anos de idade (CASTRO *et al.*, 2021; SIMÕES, 2016). Em 2017, a população idosa brasileira ultrapassou 30 milhões de indivíduos, e o segmento mais crescente é o de 80 anos ou mais, enquanto que 70% do segmento de 60 anos em diante ainda mostra-se o autônomo e contribuinte no sustento familiar (MINAYO; FIRMO, 2019). No período de 2012 a 2022, a taxa de crescimento no número de idosos chega a 4% ao ano, e previsão para 2030 é que a população idosa com 60 anos ou mais chegará a 41,5 milhões (RIBEIRO; *et al.*, 2020).

A maior preocupação em torno da longevidade é que, os problemas de saúde se acirram, sendo os mais conhecidos: doenças cardiovasculares; aumento do colesterol; diminuição da função pulmonar; envelhecimento no sistema musculoesquelético; perda óssea; obesidade sarcopênica e alto nível de fragilidade, pela diminuição da massa muscular corpórea e aumento da massa adiposa; aumento da vulnerabilidade; diminuição do potencial cognitivo; aumento da prevalência de demência senil; combinação de múltiplas enfermidades motoras, crônicas e degenerativas (CAMARANO, 2013; ROMMEL ALMEIDA FECHINE, 2012).

Dentre as doenças associadas a menor expectativa e qualidade de vida está a Diabetes tipo 2, a qual é uma das doenças crônicas que mais acomete a população idosa no Brasil cujas alterações fisiológicas são vistas nas glândulas secretoras de insulina no pâncreas que sofrem redução de massa e estreitamento dos ductos, como também sofrem alterações funcionais que acarretam em problemas na secreção e no processamento da insulina, o que explica a redução da sensibilidade periférica a esse hormônio (RIBEIRO; *et al.*, 2020). Por esta razão, pessoas idosas apresentam maior suscetibilidade a diabetes mellitus tipo 2. Além disso, também é observado que idosos com menores estruturas socioeconômica e de escolaridade, apresentam menor adesão ao tratamento para DM2, tanto na readequação da dieta quanto no uso adequado de medicação oral e insulina (ZATTAR *et al.*, 2013).

Uma pesquisa realizada com a mesma coorte de idosos do nosso estudo (projeto SABE) observou que o risco para obesidade corporal e gordura abdominal apresentaram significativa associação ($p < 0,20$) com desenvolvimento da DM2 em idosos, sendo variáveis determinantes para a ocorrência da diabetes em idosos, independente do sexo e grupos etários (ROEDIGER *et al.*, 2018). Desse modo idosos obesos e com excesso de gordura abdominal apresentaram, respectivamente, 1,67 e 2,33 mais chances de desenvolver DM2 ao longo de 6 anos de estudo ($p < 0,05$) (ROEDIGER *et al.*, 2018). Nesse sentido, a obesidade deve ser implementada em protocolos de atendimento ao idoso, uma vez que se configura importante fator de risco para

diabetes e outras comorbidades associadas (SILVEIRA; VIEIRA; SOUZA, 2018).

A obesidade é um agravante na terceira idade por ser uma condição de risco para doenças e deficiências previstas da idade avançada, afetando diretamente a qualidade de vida dos idosos, onde estudos apontam que a obesidade acomete mais de 50% da população idosa enfrentam essa doença crônica, considerado um problema de saúde pública nutricional (SILVEIRA; VIEIRA; SOUZA, 2018).

Vários fatores estão relacionados às mudanças na composição corporal com o envelhecimento. A partir da quarta década de vida, o declínio da massa muscular é responsável pela redução das taxas metabólicas de repouso que contribuem para o aumento gradual da gordura corporal em idosos, ocasionando a obesidade sarcopênica (GALLAGHER *et al.*, 1998; PONTI *et al.*, 2020; SAYER *et al.*, 2008). Por volta dos 75 anos de idade, o IMC passa por um período de aparente estabilidade, sendo superestimado em idosos devido ao aumento da massa gorda e diminuição da massa magra e da densidade óssea (PONTI *et al.*, 2020). Por essa razão, não é fácil diferenciar idosos magros de idosos obesos devido à obesidade sarcopênica e a classificação baseada no IMC é controversa para a terceira idade. Apesar disso, a variação do IMC é um importante preditor de risco de mortalidade para idosos pois perda de peso está intimamente relacionada à síndrome da fragilidade e outras complicações de saúde na terceira idade (AUNE *et al.*, 2016; DI ANGELANTONIO *et al.*, 2016; PONTI *et al.*, 2020) (Aune *et al.*, 2016; Di Angelantonio *et al.*, 2016; Ponti *et al.*, 2020).

É sabido que o processo do acúmulo excessivo ou anormal de tecido adiposo é causado por fatores físicos, sociais, psicológicos e genéticos (LOCKE *et al.*, 2015; SIMÕES MENSORIO; LUIZ COSTA JUNIOR, 2016; WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009). O envelhecimento está sujeito a um controle genético-ambiental no qual fatores como hábitos alimentares e exercícios físicos não são os únicos condicionantes das doenças associadas à terceira idade (CARDOSO *et al.*, 2018; GOTTLIEB *et al.*, 2007; KOLOVOU *et al.*, 2018, 2017;

MINAYO; FIRMO, 2019). Assim, compreensão da contribuição genética no envelhecimento se mostra imprescindível para um maior entendimento desse complexo processo correlacionado com a variação do tempo de vida e também com o desenvolvimento de doenças associadas.

Evidências indicam que o envelhecimento e a longevidade estão sujeitos à regulação gênica e que, uma variedade de mutações genéticas é capaz de aumentar ou modificar a expectativa de vida das seguintes maneiras: 1) A total ou parcial deleção do gene pode alterar a expectativa de vida; 2) A expressão do gene ou a ação de um polimorfismo pode impactar na expectativa de vida; 3) A interação gene-ambiente pode interferir na extensão da expectativa de vida (CARDOSO *et al.*, 2018; RATTAN, 1998).

Estudos sobre genética do envelhecimento subdividem-se em três abordagens inter-relacionadas: 1) Estudos sobre herança genética familiar; 2) Estudos sobre modificações epigenéticas do envelhecimento; 3) Estudos de genes associados ao envelhecimento (GOTTLIEB *et al.*, 2007). Neste último modelo de abordagem, são investigadas mutações gênicas potencialmente responsáveis pela aceleração ou retardo do processo de envelhecimento, bem como a investigação de doenças geneticamente herdáveis relacionadas a menores qualidade de envelhecimento e expectativa de vida (GOTTLIEB *et al.*, 2007).

Considerando que processo da senescência depende tanto da base genética como dos hábitos desenvolvidos no decorrer da vida, entender a genética do envelhecimento se revela importante não apenas para entender a etiologia e evolução senil, mas especialmente para conhecer e desenvolver estratégias que permitirão “a personalização da prevenção” de múltiplas doenças ligadas ao envelhecimento, atenuando os efeitos da senescência, elevando a qualidade e expectativa de vida da população.

1.3 OBESIDADE

A obesidade é uma doença multifatorial associada a uma inflamação crônica sistêmica sendo caracterizada pelo acúmulo demasiado de gordura corpórea, na forma de tecido adiposo branco, como consequência do aporte calórico excessivo em relação ao gasto, repercutindo em um alto Índice de Massa Corpórea (IMC > 30 kg/m²) que é um grande fator de risco para diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e outras doenças metabólicas relacionadas a menor qualidade de vida e ao aumento da morbimortalidade em todo o mundo (FESTA *et al.*, 2000; LOCKE *et al.*, 2015).

Dados recentes da Pesquisa Nacional de Saúde, divulgados pelo IBGE (IBGE, 2020) revelam que há 17 anos, quatro em cada dez brasileiros apresentavam excesso de peso, enquanto que atualmente seis em cada dez brasileiros estão acima do peso, correspondendo cerca de 96 milhões de pessoas. Ao focar exclusivamente nos adultos com obesidade, é visto que o percentual dobrou nesse mesmo período, indo de 12,2% para 26,8% dos adultos brasileiros (IBGE, 2020). Quando os gêneros são considerados, é observado que 29,5% das mulheres têm obesidade (cerca de uma em cada três) contra 21,8% dos homens, enquanto que o sobrepeso foi detectado em 62,6% delas e em 57,5% deles (IBGE, 2020). De acordo com últimos dados divulgados pela Organização Mundial de Saúde (WHO – *World Health Organization*), a prevalência global da obesidade aumenta anualmente e nessa época já existiam mais de um bilhão de adultos com sobrepeso e pelo menos 500 milhões de obesos em todo o planeta (WHO, 2016).

A obesidade é considerada atualmente como um problema de saúde pública por estar associada a um aumento no risco de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia, doença hepática e alguns tipos de cânceres (CABALLERO, 2019; CRANDALL *et al.*, 2008; HUXLEY *et al.*, 2010; VECCHIÉ *et al.*, 2018). Além disso, a obesidade central, caracterizada pela elevada massa de gordura abdominal são associadas ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, acidente vascular cerebral e morte prematura independente do IMC (MATSUZAWA, 2006; MCCRACKEN;

MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018). A partir das diferenças na composição corporal que se refletem na circunferência da cintura ou na medida da relação cintura-quadril é possível estipular tamanhos de circunferência considerados de risco para complicações metabólicas (Tabela 1) (WHO, 2011).

Tabela 1. Pontos de corte e risco para complicações metabólicas

Medida antropométrica	Ponto de corte	Nível de risco de complicações metabólicas
Circunferência da cintura	>94 cm (H); >88 cm (M)	Aumentado
Circunferência do quadril	>102 cm (H); >88 cm (M)	Substancialmente aumentado
Razão cintura/quadril	≥0.90 cm (H); ≥0.85 cm (M)	Substancialmente aumentado

H- homem/ M- mulher Fonte: WHO, 2011

Observações clínicas também mostram que nem todos os obesos desenvolvem estes problemas, sugerindo não ser um efeito direto da quantidade absoluta de gordura acumulada. Muitos pacientes obesos são metabolicamente saudáveis, apesar do grande acúmulo de gordura, enquanto outros que são apenas moderadamente obesos desenvolvem as doenças. Portanto, a expansão do tecido adiposo pode ser um fator importante para determinar as complicações metabólicas associadas à obesidade, no entanto, outros fatores podem estar modulando o desenvolvimento destas comorbidades e precisam ser mais investigados (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018; MEDINA-GOMEZ *et al.*, 2007).

Ao longo das últimas décadas, dados experimentais têm ressaltado que o tecido adiposo não é mais considerado um tecido inerte que apenas armazena gordura, mas sim um órgão endócrino que produz adipocinas, tais como leptina, adiponectina, resistina e algumas citocinas, como interleucina- 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e a proteína quimioatraente de monócito (MCP-1) e outras (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015; TRZECIAK-RYCZEK *et al.*, 2011). Desse modo, o tecido adiposo mostra-se participante na regulação de diversos processos biológicos como regulação do apetite, do gasto energético, da sensibilidade periférica à insulina, da capacidade oxidativa, da absorção de lipídeos em tecidos não adiposos, como

coração, fígado, células beta pancreáticas e músculo-esquelético (COELHO; OLIVEIRA; FERNANDES, 2013).

A expansão do tecido adiposo ocorre quando o excesso de energia proveniente do balanço energético positivo (aporte calórico excessivo em relação ao gasto) é armazenado no tecido adiposo na forma de triacilglicerol (TG), promovendo a expansão dos adipócitos maduros e a diferenciação dos pré-adipócitos (GALIC; OAKHILL; STEINBERG, 2010). Dessa forma, a massa adiposa pode variar de uma pessoa para outra em razão do aumento do volume (hipertrofia) e/ou do número destas células (hiperplasia) (Figura 2). Assim, as células adiposas têm uma grande capacidade de sintetizar e armazenar TG no balanço energético positivo, como também são capazes de hidrolisar e liberar os TG como ácidos graxos livres e glicerol em situações de balanço energético negativo (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

Na obesidade, a expansão do tecido adiposo ocorre por dois mecanismos diferentes: 1) A expansão adiposa hipertrófica através do aumento do tamanho dos adipócitos que está associada a fenômenos prejudiciais como o aumento da liberação de ácidos graxos basais, pro-liberação de citocinas inflamatórias, recrutamento de células imunes, hipóxia, fibrose, diminuição da adiponectina e diminuição da sensibilidade à insulina; 2) expansão hiperplásica que é o aumento do número de adipócitos e está ligada a fenômenos benéficos, como aumento da adiponectina, diminuição da liberação de ácidos graxos basais, liberação de citocinas pró-inflamatórias, recrutamento de células imunes, hipóxia, fibrose e melhora da sensibilidade à insulina (Figura 1) (CHOE *et al.*, 2016).

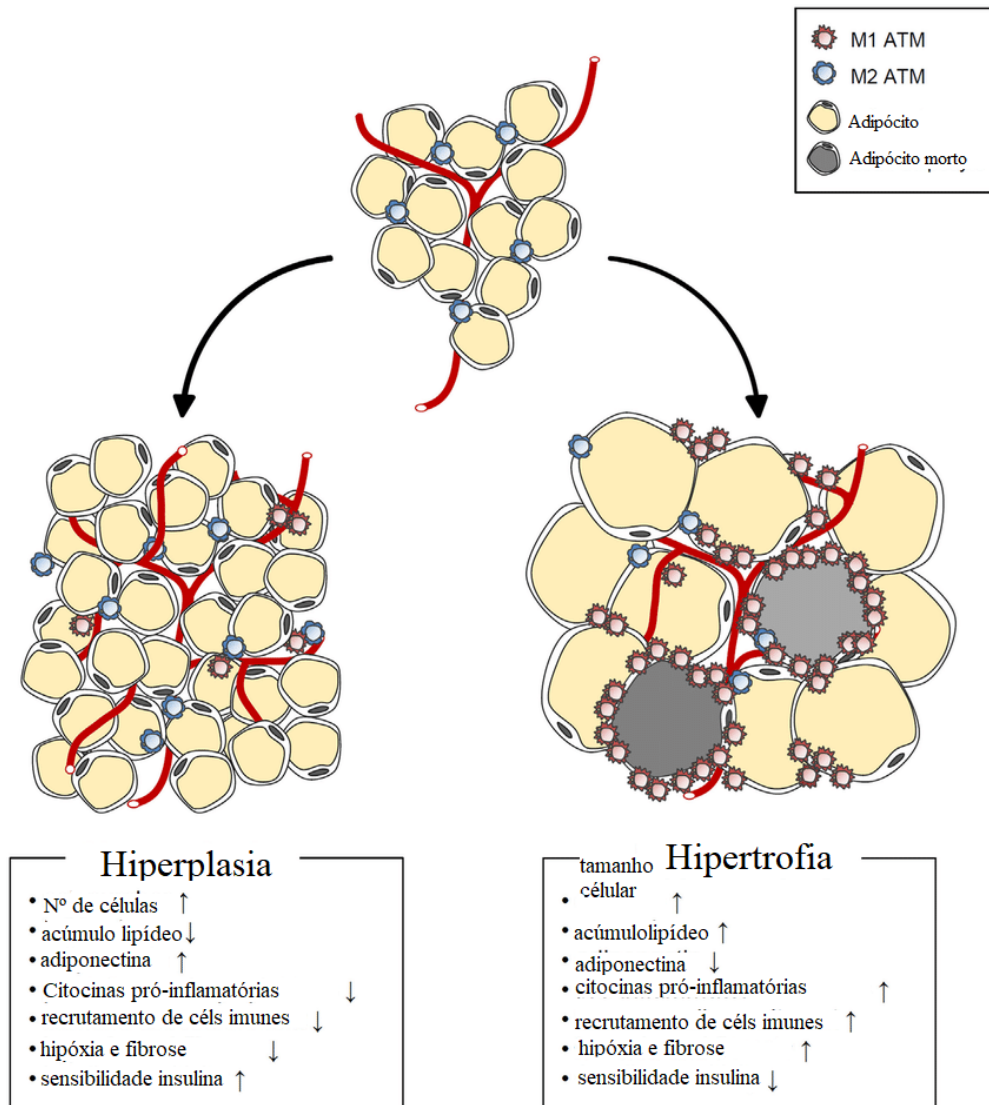


Figura 1. Características dos adipócitos hipertróficos e hiperplásicos (Adaptado de Choe et al., 2016).

A obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento da DM2. De modo que são hipotetizados dois mecanismos (não excludentes) para explicar como a obesidade está associada ao risco para DM2. A primeira hipótese está correlacionada ao acúmulo de gordura no tecido adiposo e em órgãos não adiposos (VIRTUE; VIDAL-PUIG, 2010). A segunda hipótese sugere que a adiposidade corporal excessiva está associada a um estado de inflamação crônica, apresentando um aumento de produção de adipocinas que antagonizam a sinalização da insulina e causando assim uma desregulação na homeostase das glicoses gerando um quadro de hiperinsulinemia e

hiperglicemia crucial no desenvolvimento de DM2 (MEDINA-GOMEZ *et al.*, 2007).

Hipersecreção de adipocinas prejudiciais (PAI-1 e TNF- α) e hiposecreção de adipocinas benéficas (adiponectina) são observadas em situações críticas de elevado estocamento no tecido adiposo (sobrecarga nutricional), e como consequência, condicionam o surgimento de comorbidades como pré-diabetes, DM2, hiperlipidemia e hipertensão, que são componentes da síndrome metabólica (PAUSOVA, 2006). Em conclusão, a obesidade é vista como um estado de inflamação crônica sistêmica e fator de risco para síndrome metabólica (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORREA, 2015; ITOH *et al.*, 2011).

Em situações de sobrecarga nutricional e intensa hipertrofia adipocitária são ativadas vias de fatores de transcrição que aumentam a expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória, repercutindo em maior liberação de citocinas pró-inflamatórias e recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo (SCHENK; SABERI; OLEFSKY, 2008). Além disso, a sobrecarga de carboidratos e lipídios típicos da obesidade também propicia uma quantidade elevada de espécies reativas de oxigênio, gerando um estado de estresse oxidativo e aumento da produção de citocinas (QATANANI; LAZAR, 2007)

Estudos apontam que a obesidade tem um forte impacto na secreção de adipocinas, na liberação de receptores celulares (TLR4) e quimiocinas (TNF- α e IL-6) que condicionam o desenvolvimento de resistência tecidual à insulina (KIM; SEARS, 2010; STEPIEN *et al.*, 2011). Assim, achados demonstram que a produção crônica de citocinas pró- inflamatórias agem na fosforilação de alguns resíduos no substrato do receptor da insulina, levando à falha da resposta tecidual ao hormônio, conhecido como resistência insulínica, que por sua vez, condiciona o desenvolvimento da DM2 (SHI *et al.*, 2006).

Apesar de estereótipos retratarem a obesidade como um problema de sedentarismo e gula, evidências científicas mostram que fatores genéticos desempenham um papel crucial na determinação do peso corporal (BOUCHARD, 2021; XIA; GRANT, 2013; YOUNG *et al.*, 2018). Estudos

mostram que não são todas as pessoas que vivem em um ambiente obesogênico que desenvolvem o excesso de peso, destacando a multifatorialidade dessa doença complexa, onde aumento de peso surge através de ações conjuntas dos fatores ambientais e genéticos, especialmente naqueles que são geneticamente predispostos (BOUCHARD, 2021; HENNEMAN *et al.*, 2010; LOOS, 2009). Além disso, estudos realizados com famílias e gêmeos demonstram que fatores genéticos contribuem com 40-70% da variação interindividual na susceptibilidade para obesidade (LOOS, 2009), enquanto que o ambiente contribui com cerca de 30% (BELL; WALLEY; FROGUEL, 2005).

A predisposição genética também pode ser observada na existência de diferentes etiologias para obesidade. A obesidade monogênica, é causada por alterações em um único gene, como por exemplo, no caso de mutações raras no gene da leptina que condicionam uma hiperfagia descontrolada atribuída ao apetite excessivo (RAMACHANDRAPPA; FAROOQI, 2011). Casos de obesidade monogênica são raros e correspondem a uma mínima fração dos obesos da população (WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009). Ao contrário da forma monogênica, a obesidade multifatorial é a forma mais comum e abrange uma natureza poligênica, onde diversos *loci* gênicos são candidatos à obesidade, e também, ao desenvolvimento das comorbidades associadas (SHAFIEE *et al.*, 2018; WALLEY; ASHER; FROGUEL, 2009; XIA; GRANT, 2013).

Dentre diversos genes candidatos em estudos de associação à obesidade o gene *ADIPOQ* destaca-se por apresentar significativas associações em estudos não somente sobre IMC e obesidade, mas também em pesquisas sobre diabetes, câncer, hipertensão e outros (CARDOSO *et al.*, 2018; ERGÖREN *et al.*, 2019; PARIDA; SIDDHARTH; SHARMA, 2019; PASHA *et al.*, 2019). Apesar dos significativos achados, os resultados ainda são divergentes entre diferentes grupos étnicos, sendo necessária a validação dos achados em outras populações. Nesse sentido, exploramos no presente estudo associações do gene *ADIPOQ* em uma população multiétnica de idosos.

1.4 DIABETES

Diabetes Mellitus (DM) não é definida como uma única patologia, mas sim como um conjunto de complicações metabólicas atribuíveis a um quadro hiperglicêmico (ADA, 2021). Falhas na ação e/ou secreção da insulina resultam em altos níveis glicêmicos, condicionando anormalidades metabólicas que a longo prazo desencadeiam vários sintomas e complicações de saúde, como por exemplo, poliúria (aumento do volume urinário), cetoacidose, polidipsia (sede excessiva persistente), polifagia (fome excessiva), retinopatia, nefropatia, neuropatia periférica com risco de úlceras e amputações, doença de Charcot, disfunção sexual, neuropatia autônoma causando sintomas gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares etc (ADA, 2019, 2015).

A DM é considerada uma doença pandêmica e acomete, atualmente, cerca de 9% de toda população mundial com projeções de crescimento para as próximas décadas (SBD, 2020). De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, o aumento da DM está associada a fatores como transição nutricional, adesão ao estilo de vida sedentário, crescente excesso de peso, envelhecimento populacional e maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes (SBD, 2020). Um estudo chamado *Global Burden of Disease* (GBD) aponta que os impactos socioeconômicos relacionados ao diabetes representam uma importante carga tanto nos custos diretos para os sistemas de saúde e para a sociedade, como também nos custos indiretos atribuíveis à mortalidade e incapacitações decorrentes das suas complicações (JAMES *et al.*, 2018).

Os últimos dados divulgados pela Federação Internacional de diabetes (IDF, *International Diabetes Federation*) aponta que a prevalência global de diabetes atinge 9,3%, sendo a diabetes tipo 2 responsável por cerca de 90% de todas as pessoas portadoras da doença cuja característica mais marcante é a hiperglicemia em razão da quebra da homeostase glicêmica devido a falhas na produção da insulina pelas células β -pancreáticas e pelo grau de resistência à ação da insulina nos tecidos hepático e periféricos (IDF, 2019; KAHVECI *et al.*, 2012). Tradicionalmente, o diabetes tipo 2 tem sido descrito como próprio da maturidade com incidência após a terceira década de vida, apresentando uma elevação mais

aguda na sexta década de vida. Entretanto, nos últimos anos, tem sido observada uma crescente incidência de diabetes tipo 2 em adolescentes, associados a excesso de peso, sinais de resistência insulínica e fatores genéticos (KAO; SABIN, 2016; VALAIYAPATHI; GOWER; ASHRAF, 2020).

Convencionalmente são adotados critérios para diagnóstico e classificação dos diferentes tipos de diabetes baseados em sua etiologia conforme descrito abaixo na Tabela 2.

Tabela 2. Tipos de diabetes, características principais e critérios de diagnóstico.

TIPOS DE DIABETES	CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS
Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1)	Deficiência absoluta de insulina oriunda da destruição autoimune das células-beta pancreáticas. Comumente designada como “insulinodependente” ou “diabetes juvenil”. Possui os subtipos 1A (presença de anticorpos contra estruturas do pâncreas) e subtipo 1B ou idiopático (sem anticorpos).
Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)	Combinação entre resistência insulínica e deficiência na ação deste hormônio, com o aumento da produção da glicose hepática. A obesidade é comum entre portadores da DM2 por condicionar a resistência insulínica. Pelo diagnóstico mais tardio, é usualmente designada como “diabetes da maturidade” ou “diabetes não-insulinodependente”.
Diabetes Gestacional (DG)	Definido como qualquer grau de intolerância à glicose com início ou primeiro reconhecimento durante o período gestacional.
Outros tipos de diabetes	São reconhecidos mais de 56 tipos específicos de diabetes atribuídos a diferentes fatores como: defeitos genéticos na função das células-β pancreática (diabetes tipo MODY, <i>Maturity-Onset Diabetes of the Young</i>); defeitos genéticos que alteram a ação da insulina; doenças do pâncreas; endocrinopatias; indução química; infecções; formas incomuns de diabetes mediados pelo sistema imune; síndromes genéticas associadas ao diabetes em alguns casos.
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
<ul style="list-style-type: none"> - Hemoglobina glicada (HbA1C) ≥ 6,5% - Glicemia de Jejum ≥ 126mg/dL (7,0 mmol/L) - Glicemia 2 horas após 75g glucose oral ≥ 200mg/dL (11,1mmol/L) - Glicemia ao acaso 200mg/dL (11,1mmol/L) 	

FONTE: Adaptado de *Standards of medical care in diabetes - summary of revisions* (ADA, 2015).

Em condições metabólicas normais, ocorrem habitualmente picos e vales alternantes nos níveis de insulina e glucagon para manter a homeostase glicêmica: a insulina estimula a absorção da glicose pelo músculo esquelético, inibe a gliconeogênese e a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), além de diminuir a lipólise no tecido adiposo (PESSIN; SALTIEL, 2000). Assim homeostase glicêmica, depende de três ações altamente coordenadas para ser mantida: estímulo à secreção insulínica; supressão da produção hepática de glicose, mediada pela insulina; captação da glicose por tecidos periféricos, também mediada pela presença e ação da insulina (PESSIN; SALTIEL, 2000; PONTI *et al.*, 2020).

A DM2 é considerada um distúrbio poligênico que se desenvolve devido à interação complexa entre vários genes e fatores ambientais. Estudos de associação e de herdabilidade contribuem para o atual consenso de que fatores genéticos desempenham importante papel na predisposição ao DM2 (ALI, 2013; AVERY; DUNCAN, 2019; GRANT, 2019; MUI *et al.*, 2020). Estudos pioneiros mostraram que a herdabilidade para DM2 varia de 20% a 80%, tais evidências também foram vistas em estudos populacionais, familiares e de gêmeos (MEIGS; CUPPLES; WILSON, 2000; POULSEN *et al.*, 1999). Estudos mostram que o risco de desenvolver DM2 é de 40% na prole se um dos pais tiverem a doença, e aumenta para 70% se ambos os pais forem afetados (GROOP; LYSSSENKO, 2008; IMAMURA; MAEDA, 2011; VAN TILBURG, 2001).

É hipotetizado que o componente genético associado a DM2 seja devido a múltiplas variantes genéticas comuns de pequeno efeito, mas isso ainda não é concreto, podendo haver a possibilidade de que o efeito seja devido a múltiplas variantes raras ou mesmo de poucas variantes raras de grande efeito (GIBSON, 2012; QUEITSCH; CARLSON; GIRIRAJAN, 2012).

Estudos de associação com DM2 revelam que genes candidatos desempenham importante papel na patogênese desta doença. A abordagem usual concentra-se em genes envolvidos em metabolismo de glicose, secreção de insulina, receptores de insulina, sinalização pós-receptor e metabolismo lipídico (ALI, 2013). Dentre genes significativamente associados a DM2 estão: receptor ativado por proliferador de

peroxissoma gama (*PPARG*), substrato do receptor de insulina 1 e 2 (*IRS1* e *IRS2*), canal de retificação interna de potássio, subfamília J, membro 11 (*KCNJ11*), síndrome de Wolfram 1 (volframina) (*WFS1*), homeobox A do *HNF1* (*HNF1A*), homeobox B do *HNF1* (*HNF1B*) e *HNF4A* (ALI, 2013). Embora significativas associações tenham sido observadas nestes genes, o *TCF7L2* foi identificado como o sinal genético mais forte e mais replicado nos estudos GWAS (estudo de associação do genoma completo - *Genome-Wide Association Study*) (GRANT, 2019).

Embora a susceptibilidade genética desempenha um papel crucial na manifestação da DM2, a compreensão de todo esse processo ainda é alvo de muitas investigações científicas uma vez que estão envolvidos mecanismos biológicos como o comprometimento da células beta-pancreáticas, a resistência insulínica, falhas na ação, secreção e no processamento da insulina, entre outros (KOMMOJU; REDDY, 2011). Nesse sentido, como os *loci* gênicos interagem entre si e com o ambiente para produzir a DM2 ainda é pouco compreendido e mais estudos ainda são necessários.

1.5 BASES GENÉTICAS E MOLECULARES PARA DIABETES E OBESIDADE

1.5.1 GENE *ADIPOQ* E ADIPONECTINA

O gene *ADIPOQ* está localizado no cromossomo 3q27, possui uma extensão de 16kb e contém 3 éxons, que codificam a proteína plasmática com 244 aminoácidos (30 kDa), denominada adiponectina (Figura 2) (KYRIAKOU *et al.*, 2008). A adiponectina age em diversos tecidos, regulando o metabolismo da glicose e lipídeos, por aumentar a absorção da glicose e a oxidação da gordura no músculo esquelético e no fígado, além de diminuir a produção de glicose hepática (WANG; SCHERER, 2016). Esta adipocina em níveis normais exerce um efeito de sensibilidade à insulina no tecido adiposo, no fígado e no músculo esquelético, por reduzir a produção de glicose e diminuir os níveis de triglicerídeos nestes tecidos (KHANDEKAR; COHEN; SPIEGELMAN, 2011).

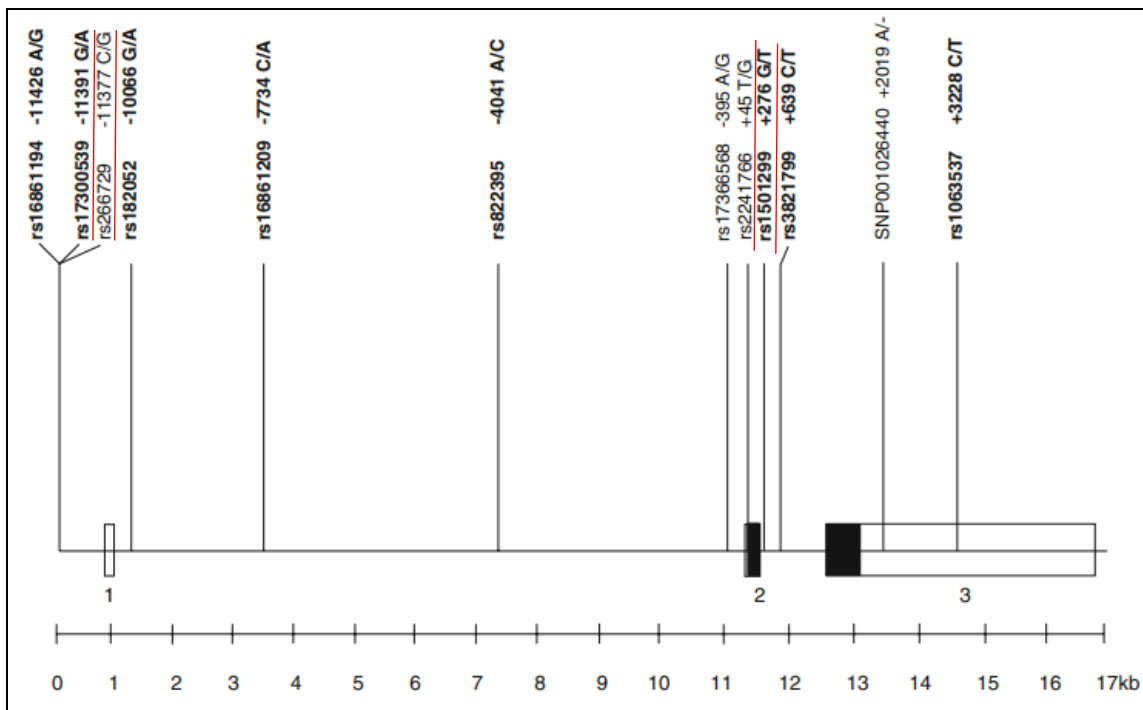


Figura 2. Mapa genômico do gene *ADIPOQ* com localizações dos polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs): tagging SNPs em negrito, caixas vazias representam regiões não codantes, SNPs do presente estudo estão sublinhados em vermelho (Adaptado de Kyriakou *et al.*, 2008).

De acordo com o HapMap database, já foram descritos mais de 100 SNP no gene *ADIPOQ*, sendo 21 com variações raras (frequência do menor alelo <5%). Com base nos SNP descritos, o presente estudo analisou os polimorfismos: rs2241766 (45T>G); rs1501299 (276G>T); rs17300539 (11391 G>A) e rs 266729 (11377C>G) os quais são considerados Tag SNPs, isto é, são SNPs representativos de uma região genômica por estarem em alto desequilíbrio de ligação com outros *loci* genômicos, representado assim um conjunto de dois ou mais polimorfismos correlacionados e herdados em bloco denominado haplótipo (HIVERT *et al.*, 2008). Estudos de associação cuja abordagem inclui estudos de haplótipos é capaz de reduzir despesas e tempo de mapeamento de áreas do genoma associadas a doenças, pois elimina a necessidade de estudar cada SNP individualmente (CRAWFORD; NICKERSON, 2005)

Estes Tag SNPs do gene *ADIPOQ* têm sido amplamente descritos na literatura em estudos de associação com variáveis clínicas e comorbidades associadas tais como diabetes, sensibilidade insulínica, obesidade, valores de IMC, doenças cardiovasculares, hipertensão, tipos de câncer, níveis séricos de adiponectina, níveis séricos de lipídeos e outros (Tabela 3).

Tabela 3. Número de resultados de busca de estudos publicados entre 2008-2021 sobre associação entre polimorfismos no gene *ADIPOQ* e doenças/variáveis clínicas.

Doença/Variável Clínica	Nº de resultados de busca por SNP*			
	rs17300539	rs266729	rs2241766	rs15001299
Diabetes e sensibilidade insulínica	28	62	57	284
Obesidade e IMC	20	52	47	166
Doenças cardiovasculares	11	30	35	37
Hipertensão	04	11	14	15
Tipos de câncer	05	27	44	49
Níveis séricos de lipídeos	13	30	35	36
Níveis séricos de adiponectina	30	68	63	75

*busca realizada na homepage <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>> em 27 de julho de 2021.

Os SNPs rs17300539 (-11391G>A) e rs266729 (-11377 C>G), localizados na região promotora proximal do gene *ADIPOQ*, influenciam na transcrição do *ADIPOQ*; o SNP rs2241766 (+45T>G) é caracterizado pela troca de uma tirosina por guanina na posição +45 do éxon 2 e influencia a expressão do *ADIPOQ* (BOUATIA-NAJI *et al.*, 2006). Embora os íntrons sejam regiões não codificadoras de proteínas, o primeiro íntron do gene *ADIPOQ* contém um elemento “enhancer” da expressão do gene, no qual a proteína de ligação ao potencializador denominada CCAAT, que é o maior fator de transcrição da adiponectina, se liga para aumentar a atividade do promotor do gene *ADIPOQ* (QIAO *et al.*, 2005). Nesse sentido, o polimorfismo intrônico rs1501299 (276 G>T) e os outros três SNPs anteriormente mencionados têm sido associados com níveis séricos de adiponectina, variáveis metabólicas e doenças associadas tais como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, câncer e outros (BOUATIA-NAJI *et al.*, 2006; CORBI *et al.*, 2019; CS *et al.*, 2012; DE FARIA *et al.*, 2015; DIVELLA *et al.*, 2017; HSIAO; LIN, 2016; KARIMI; NEZHADALI; HEDAYATI, 2018; MACHADO *et al.*, 2014; MACÍAS-GÓMEZ *et al.*, 2019; PALIT *et al.*, 2020; SCHWARZ *et al.*, 2006; SMETNEV *et al.*, 2019; TAN *et al.*, 2017; Y *et al.*, 2014; Z *et al.*, 2012).

A adiponectina é uma proteína com estrutura formada por uma sequência sinal na região NH₃-terminal, um domínio hipervariável (sem homologia com outras espécies), um domínio de colágeno e um domínio globular na região COOH-terminal (Figura 3) (SHENG; YANG, 2008). A adiponectina é a proteína secretada mais abundante do tecido adiposo e apresenta um papel benéfico no metabolismo do corpo e um efeito de proteção contra muitas doenças crônicas (AWAZAWA *et al.*, 2011; DENG; SCHERER, 2010). Dentre diversas adipocinas produzidas pelo tecido adiposo a adiponectina destaca-se pelos seus efeitos benéficos ao organismo (KOMICI *et al.*, 2021). Essa citocina é sintetizada não só pelos adipócitos mas também no músculo esquelético, em células endoteliais e cardiomiócitos, com ação anti-inflamatória e antiaterogênica, ela age como protetor cardiovascular e melhora a sensibilidade insulínica (JF, Baker *et al.*, 2019).

Estudos têm demonstrado que os níveis individuais de adiponectina podem variar de acordo com a presença de determinados polimorfismos no gene *ADIPOQ*, sugerindo que esses níveis circulantes desta proteína e o desenvolvimento de certas

patologias podem ser hereditários (HENNEMAN *et al.*, 2010; MENZAGHI *et al.*, 2004). Estudos adicionais também detectam associação à resistência à insulina, obesidade e DM2 (AWAZAWA *et al.*, 2011; BREITFELD; STUMVOLL; KOVACS, 2012; PASHA *et al.*, 2019).

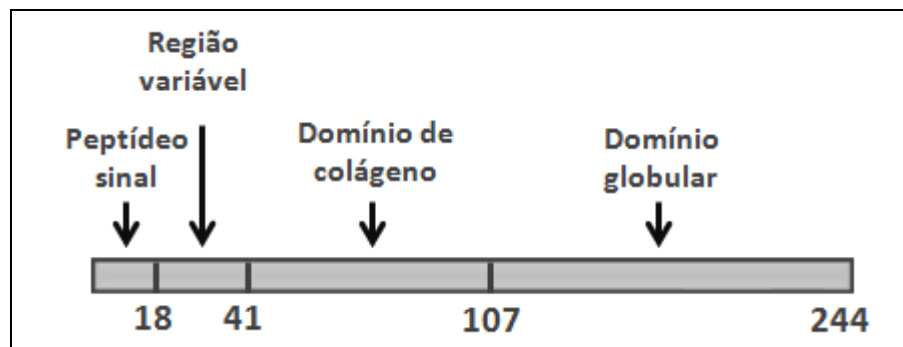


Figura 3. Estrutura da adiponectina humana: números representam a posição de início de cada aminoácido que compõe a adiponectina (Adaptado de SHENG & YANG, 2008)

Altas concentrações de adiponectina estão presentes no plasma em diversas isoformas que se ligam aos receptores AdipoR1 e AdipoR2. O receptor AdipoR1 é expresso no tecido muscular e em outros tecidos, atuando principalmente na ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), ao passo que o AdipoR2 é expresso no fígado e liga-se principalmente os receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR α) (BERTOLANI; MARRA, 2008; CHANDRAN *et al.*, 2003; HENNEMAN *et al.*, 2010; KADOWAKI, 2006).

A ação anti-inflamatória da adiponectina deve-se ao aumento da síntese molecular de IL-10 e diminuição da produção de TNF- α e IL-6, além da inibição da ativação do NF- κ B (KUKLA *et al.*, 2011) enquanto que seu efeito anti-teratogênico se deve à diminuição de TNF- α , inibição da expressão de moléculas de adesão das células endoteliais vasculares, reduzindo a migração e a proliferação de células imunes e a formação de placas ateroscleróticas (SÁNCHEZ N. *et al.*, 2010; VÁZQUEZ-VELA; TORRES; TOVAR, 2008).

Estudos mostram que níveis plasmáticos de adiponectina são inversamente proporcionais em indivíduos com desordens metabólicas, e que além disso, a

diminuição do peso é acompanhada pelo aumento dos níveis séricos de adiponectina (HENNEMAN *et al.*, 2010; HUNG *et al.*, 2008; KOLOVOU *et al.*, 2017; LORENZINI; MONTI; SANTORO, 2020; WANG; SCHERER, 2016). Adicionalmente, achados sugerem que níveis séricos de adiponectina podem variar de acordo com polimorfismos no gene *ADIPOQ*, indicando que possivelmente níveis circulantes desta adipocina são atribuídos a fatores genéticos, e conseqüentemente tais polimorfismos podem estar associados tanto ao risco a doenças metabólicas, como também a menor predisposição à comorbidades crônicas e maior longevidade contudo, os resultados diferem-se em diferentes populações e mais estudos são necessários (ADAMCZAK *et al.*, 2005; DA *et al.*, 2016; KHABOUR *et al.*, 2010; KOLOVOU *et al.*, 2018; LEU *et al.*, 2011).

1.5.2 GENE *TCF7L2*

O gene *TCF7L2* decodifica o fator de transcrição 7-like 2 (*TCF7L2*) (antigo fator de transcrição 4) que funciona como um regulador transcricional em vários processos do desenvolvimento embriológico e também tem efeitos em diversos processos de crescimento e diferenciação de linhagens celulares e em tecidos do indivíduo adulto (PANG; SMITH; HUMPHRIES, 2013). A estrutura genética do *TCF7L2* está ilustrada na Figura 4. O presente gene está localizado no cromossomo 10q25.3, consistindo em 17 exons. Cinco SNPs no *TCF7L2* foram associados ao risco para DM2 em uma variedade de origens étnicas, sendo todos localizados nas grandes regiões intrônicas ao redor do exon 5, além destes, mais dois SNPs de risco adicionais (em amarelo na Figura 4) foram posteriormente identificados em populações chinesas (IP; CHIANG; JIN, 2012). O gene *TCF7L2* sofre uma quantidade significativa de *splicings* alternativos que produzem um grande número de transcritos, dando origem a uma série de isoformas que variam de tamanho 40 e 58 kDa resultam de códons de parada alternativos (IP; CHIANG; JIN, 2012).

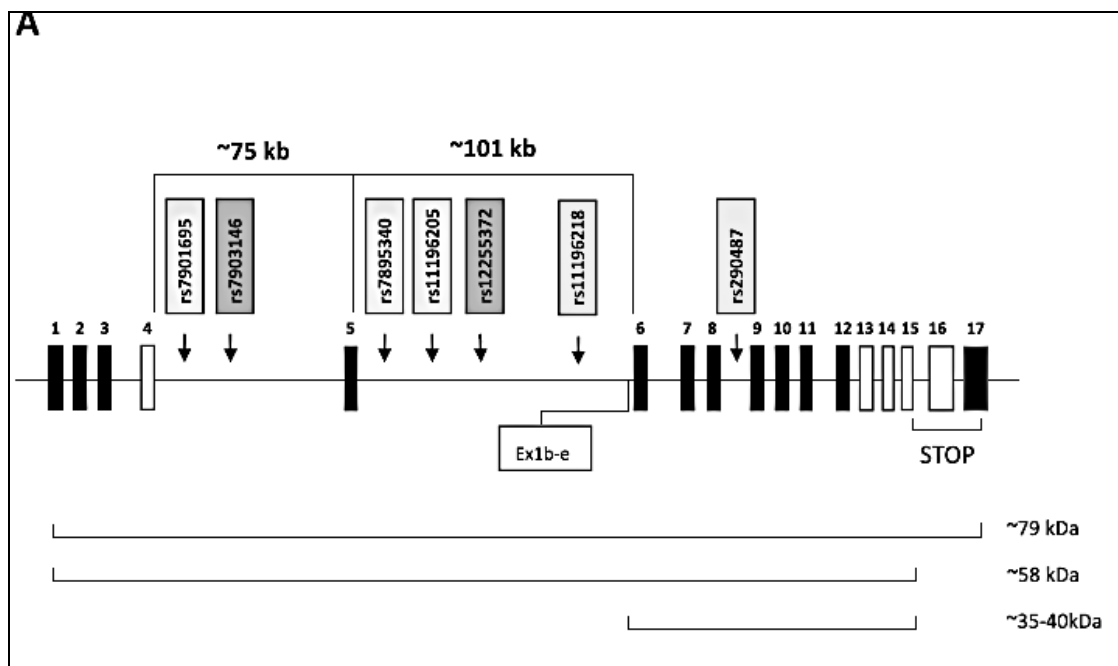


Figura 4. Estrutura do gene *TCF7L2* e localizações de SNPs de risco para diabetes tipo 2. (Adaptado de IP; CHIANG; JIN, 2012).

O *TCF7L2* é o principal efetor da via de sinalização Wnt e está diretamente envolvido na homeostase glicêmica (CHEN, Xi *et al.*, 2018). Uma das principais rotas da via Wnt é a chamada via canônica, que quando ativada previne a fosforilação e degradação da β -catenina, que por sua vez, transloca-se para o interior do núcleo celular e interage com os fatores de transcrição da família TCF, induzindo a expressão dos genes alvo do *TCF7L2* (WELTERS; KULKARNI, 2008; YI; BRUBAKER; JIN, 2005). A partir disso é presumido que a regulação controlada da via Wnt leva à proliferação e diferenciação de células ligadas a patologias como a DM2 (células beta-pancreáticas), obesidade (adipócitos), câncer etc (CAWTHORN *et al.*, 2012; HATZIS *et al.*, 2012).

Em 2006, Grant e colaboradores descobriram que o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs7903146, localizado no íntron 3 do gene *TCF7L2*, que consiste de uma transição de C (citosina) para T (timina) é associado ao DM2 em seu estudo de caso-controle, revelando um novo caminho para os estudos de associação de diabetes (GRANT *et al.*, 2006). Após essa descoberta, os mesmos resultados foram relatados em estudos de associação semelhantes em outras populações do mundo (ASSMANN *et al.*, 2017; BARRA *et al.*, 2012; BOUHAHA *et al.*, 2010; BRIDE *et al.*, 2021; CAUCHI *et al.*, 2007; CORELLA *et al.*, 2016; GRANT, 2019). Entende-se que o alelo T da variante genética rs7903146 confere um risco maior ao DM2, mas o nível de associação entre a variante rs7903146 e o risco a IMC mais altos ainda não está bem estabelecido na literatura.

O *TCF7L2*, participante da via de sinalização Wnt, atua não apenas nas células β -pancreática, mas também em várias linhagens celulares e glicose, metabolização de tecidos, especialmente no fígado, desempenhando um papel importante no desenvolvimento das ilhotas pancreáticas e na adipogênese (CHEN, Na; WANG, 2018). Em vários estudos epidemiológicos, o SNP rs7903146 demonstrou uma frequência variável entre diferentes populações, o que poderia influenciar o impacto dessa variante genética na suscetibilidade ao DM2 e à obesidade (CAUCHI *et al.*, 2008; CORELLA *et al.*, 2016; LOCKE *et al.*, 2015).

São sugeridos vários mecanismos biológicos para explicar o impacto do polimorfismo rs7903146 na predisposição para DM2. No entanto, dados detalhados

ainda são necessários para propor estratégias preventivas para o diabetes mellitus, especialmente na terceira idade. Portanto, até onde sabemos, não existem dados publicados sobre o papel da variante *TCF7L2* rs7903146 no DM2 e na obesidade em um estudo de coorte em uma população idosa multiétnica. Seguindo esse modelo de pesquisa, nosso estudo também investigou a associação potencial do alelo T do rs7903146 com DM2 em diferentes status de IMC além de verificar a real contribuição desse SNP para DM2 e obesidade em indivíduos acima de 60 anos de idade

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo é investigar se polimorfismos dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ* estão associados à diabetes, obesidade e longevidade em uma população de idosos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter dados antropométricos e bioquímicos dos indivíduos participantes;
- Extrair dados genotípicos dos participantes a partir do banco de dados *AbraOM*;
- Comparar dados clínicos dos grupos por meio de análises estatísticas;
- Calcular estatisticamente frequências alélicas, genotípicas e haplotípicas;
- Investigar a associação dos polimorfismos estudados com a diabetes, obesidade e longevidade com o uso de testes estatísticos.

3 MÉTODOS

3.1 COORTE ESTUDADA

Nossa população estudada pertence a uma pesquisa de saúde chamada SABE (Saúde, BemEstar e Envelhecimento), coordenada pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS / OMS) como uma pesquisa multicêntrica e bem-estar de idosos em sete centros urbanos do Caribe e da América Latina (Bridgetown - Barbados, Buenos Aires - Argentina, Havana - Cuba, Cidade do México - México, Montevideu - Uruguai, Santiago - Chile e São Paulo - Brasil). A partir de então, o centro brasileiro seguiu uma abordagem longitudinal com coleta e recoleta nos anos 2000, 2006 e 2010, sob a coordenação da Escola de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP-USP) (LEBRÃO; LAURENTI, 2005). Assim, foi criado o ABraOM – Arquivo Brasileiro Online de Mutações: um biobanco de DNA que inclui na coleção de 2010, o que corresponde ao terceiro ponto no tempo da coorte de 2000, segundo ponto da coorte de 2006 e primeiro momento da coorte de 2010 (NASLAVSKY et al., 2017).

O estudo SABE foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (número do protocolo, 2015/12837 / 1.015.223 e pelo Comitê Nacional Brasileiro de Ética em Pesquisa) (vide Anexo), além disso, todos os participantes assinaram o termo de consentimento de acordo com os requisitos regulatórios brasileiros de pesquisa com seres humanos (CORONA et al., 2014; LEBRÃO; LAURENTI, 2005; NASLAVSKY et al., 2017). Além do SABE, uma amostra de octogenários cognitivamente saudáveis cadastrados no Centro de Pesquisa em Genoma Humano e Células-Tronco (80mais). As amostras combinadas (n=1324) foram submetidas ao sequenciamento total do genoma. Após a exclusão de indivíduos com dados incompletos, o presente estudo baseou-se em uma população multiétnica 1.046 idosos, incluindo homens e mulheres, nos quais foram avaliados parâmetros antropométricos e bioquímicos.

3.2 DADOS BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Todos os dados antropométricos foram coletados de um questionário estruturado administrado por entrevistadores treinados e as amostras de sangue para análise clínica foram coletadas no domicílio do participante por um profissional de saúde qualificado (BUENO et al., 2017; CORONA et al., 2014). Portanto, os participantes foram entrevistados em seus domicílios por meio de questionário padronizado, e foram realizados testes antropométricos e de desempenho físico. O peso foi medido em balança portátil (Seca, Alemanha) e a estatura em antropômetro (Harpندن, Inglaterra). A circunferência da cintura foi medida com uma fita de medição inelástica colocada no ponto médio entre a margem inferior da última costela palpável e o topo da crista ilíaca. A circunferência do quadril foi medida em torno da porção mais larga das nádegas. A diabetes tipo 2 foi autorreferida ao responder à pergunta "algum médico ou enfermeiro já lhe disse que você tem diabetes ou níveis elevados de açúcar no sangue?" Além disso, os idosos participantes também foram classificados em longevos (≥ 75 anos) e não longevos (< 75 anos) de acordo com a expectativa de vida atual no Brasil (~ 75 anos) (CASTRO et al., 2021)

O IMC foi calculado a partir do peso e altura na linha de base a partir da razão entre o peso corporal (em quilogramas) e a altura em metros quadrados. Estratificamos os indivíduos em três grupos de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) para classificação do IMC: peso normal (18,5 - 24,9 kg / m²), sobrepeso (25,0 - 29,9 kg / m²) e obesidade ($\geq 30,0$ kg / m²). A obesidade abdominal foi definida pela circunferência da cintura > 88 cm para mulheres e > 102 cm para homens. Os dados antropométricos foram analisados duas vezes ao longo de dez anos (2000 e 2010). A variação do IMC (Δ IMC) de cada idoso foi obtida a partir da diferença entre o IMC medido nos anos de coleta de 2010 e 2000.

A coleta de dados foi realizada por entrevistadores treinados, utilizando um questionário específico ("Questionário C10") proposto pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), traduzido e adaptado para uso no Brasil, cujo modelo está disponível no site da pesquisa SABE. Foram avaliadas as variáveis demográficas e de saúde: sexo, idade, Índice de Massa Corpórea (IMC), circunferência da cintura (cm), circunferência do quadril (cm), relação cintura/quadril

(cm / cm), pressão sistólica (mmHg), pressão diastólica (mmHg), glicose plasmática (mg / dL), hemoglobina glicada (%), colesterol total (mg / dL), triglicérideo em jejum (mg / dL), colesterol LDL (mg / dL), colesterol HDL (mg / dL), paciente com diabetes tipo 2, hipertenso e histórico de câncer. Os conjuntos de dados analisados durante o presente estudo foram usados sob licença para o presente estudo e não estão disponíveis ao público devido à política da Pesquisa SABE.

3.3 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS)

Filtramos os genótipos *TCF7L2* e *ADIPOQ* do conjunto de dados de sequenciamento do genoma completo do SABE, sendo a segunda fase das análises genômicas seguindo o conjunto de dados depositado no ABraOM (Arquivo Brasileiro Online de Mutações, <http://abraom.ib.usp.br>). O controle de qualidade de genótipos e variantes é descrito por Naslavsky et al. (2017) e por Naslavsky et al. (2020).

3.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade dos dados e foi atribuída distribuição não-normal para todos os dados. As diferenças entre os grupos foram testadas por análise χ^2 , enquanto o teste de Mann-Whitney para amostras independentes e o teste de Kruskal-Wallis foram usados para avaliar os dados contínuos. As frequências alélicas e genótípicas foram determinadas por contagem de genes e os desvios de equilíbrio de Hardy-Weinberg foram verificados por meio do teste χ^2 .

Distribuições de alelos e genótipos entre os grupos foram avaliadas com teste χ^2 ou teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi $P < 0,05$. Modelos de regressão logística com e sem ajustes foram desenvolvidos para avaliar o papel independente dos genótipos estudados. Adicionalmente, análises de interação foram realizadas. As frequências genótípicas do SNP rs7903146 foram comparadas entre os tercis Δ BMI. O software SPSS (versão 25.0.0.0) foi usado para estatísticas gerais.

Uma análise de poder foi realizada por meio do software G * Power versão 3.1.9.2. O tamanho da amostra foi de 1.046, e para realizar a análise de poder foram considerados: nível de significância de 0,05, OR de 1,3, poder estatístico de 90%, coeficiente quadrado esperado de correlações múltiplas (R^2) de 0,25 (associação moderada).

3.5 ANÁLISES HAPLOTÍPICAS

As frequências dos haplótipos foram estimadas e testes de associação foram realizados usando o software Haplo.stats versão 1.8.6 (<http://cran.r-project.org/web/packages/haplo.stats/index.html>), conforme descrito em detalhes por Schaid *et al.*, 2002. Além disso, usamos o software Haploview (versão 4.2; <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>) para confirmar as frequências dos haplótipos e avaliar o desequilíbrio de ligação (DL) entre os polimorfismos *ADIPOQ* calculando D' e o log da razão de probabilidade (LOD), que é uma medida de confiança no valor de D' . Apenas frequências de haplótipos acima de 5% foram consideradas na análise estatística. No entanto, consideramos um valor de $P_c < 0,0125 = 0,05/4$ 4 haplótipos possíveis, considerando a combinação entre os alelos de 2 SNPs do gene, para corrigir o número de comparações feitas (correção de Bonferroni).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ARTIGO PARA SUBMISSÃO: *ADIPOQ*

Artigo referente ao estudo de associação dos SNPs e haplótipos do gene *ADIPOQ* com longevidade na coorte de idosos do projeto SABE. O referido artigo está em vias de correções finais e posterior submissão na revista *Genetics and Molecular Biology* da Sociedade Brasileira de Genética, tendo a estudante de doutorado Lais de Lima Bride como primeira autora. Segue a partir da próxima página o artigo na íntegra juntamente com material suplementar padrão ABNT.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

LAIS DE LIMA BRIDE

Associação de polimorfismos no gene *ADIPOQ* com a longevidade em um coorte de idosos do Brasil

Vitória
2021

LAIS DE LIMA BRIDE

Associação de polimorfismos no gene *ADIPOQ* com a longevidade em um coorte de idosos do Brasil

Artigo adicionado à tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Flávia de Paula

Co-orientador: Prof. Dr. Flávia Errera

Vitória

2021

Associação de polimorfismos no ene *ADIPOQ* com a longevidade em um coorte de idosos do Brasil

Lais de Lima Bride, Michel Satya Naslavsky, Guilherme Lopes Yamamoto, Marília Oliveira Scliar, Lúcia Helena Sagrillo Pimassoni, Estevão Carlos Silva Barcellos, Karoliny Gomes Quirino, Izadora Silveira Fernandes, Flávia de Paula, Marcelo Rizzatti Luizon, Jaqueline Yu Ting Wang, Yeda Aparecida Oliveira Duarte, Maria Rita Passos-Bueno, Mayana Zatz, Flávia Imbroisi Valle Errera*

A adiponectina é a adipocina mais abundante no corpo humano e é reconhecida como um importante regulador do metabolismo de carboidratos e lipídios. A adiponectina demonstra um papel protetor contra doenças relacionadas à idade e o gene que a codifica (*ADIPOQ*) é um excelente candidato em estudos relacionados à longevidade. Nosso objetivo foi avaliar se os SNPs rs17300539 (-11391G> A), rs266729 (-11377G> C), rs2241766 (+ 45T> G) e rs1501299 (+276 G> T) no gene *ADIPOQ* estão associados à longevidade em uma população de idosos. Assim, 1.046 idosos do inquérito de saúde SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento) foram estratificados pela atual expectativa de vida no Brasil (75 anos). Os dados genéticos foram obtidos no banco de dados ABraOM (Online Archive of Brazilian Mutations). Nenhuma associação foi encontrada entre os SNPs rs17300539 e rs266729 e a longevidade (todos $P > 0,05$). O SNP rs2241766 contribuiu para o status de longevidade no modelo dominante (OR = 1,45; $P = 0,010$), enquanto o SNP rs1501299 apresentou associação com menor chance para longevidade sob o modelo recessivo (OR = 0,52; $P = 0,009$). Haplótipos no gene *ADIPOQ* revelaram associação com a longevidade na população total e em mulheres ($P < 0,05$). Concludentemente, este estudo detectou associação dos SNPs rs2241766 e rs1501299 no gene *ADIPOQ* com a longevidade, bem como observou haplótipos significativamente relacionados à longevidade em uma coorte multiétnica de idosos brasileiros.

Palavras-chave: Variantes genéticas. Idosos. Longevidade. Adiponectina. SNP

* Pesquisadores participantes do presente artigo.

1 INTRODUÇÃO

Superar ou evitar doenças mortais como doença arterial coronariana, diabetes mellitus, hipertensão, doença de Alzheimer, obesidade, câncer e outras, é crucial para superar a expectativa de vida (KOLOVOU *et al.*, 2017). Além da influência dos fatores ambientais, os genes que controlam a expectativa de vida podem desempenhar um papel importante na etiologia de várias doenças relacionadas à diminuição da expectativa de vida. Assim, o gene *ADIPOQ* é um excelente gene candidato para estudos de longevidade, pois seus polimorfismos têm sido associados ao risco de progressão de doenças relacionadas à idade e, portanto, à menor expectativa de vida (SANTOS-LOZANO *et al.*, 2016)

A adiponectina é a citocina derivada do tecido adiposo mais abundante no corpo humano e é reconhecida como um importante regulador do metabolismo de carboidratos e lipídios (WANG; SCHERER, 2016). A adiponectina é codificada pelo gene *ADIPOQ* e ativa várias vias de sinalização que medeiam funções antidiabéticas, antiaterogênicas e anti-inflamatórias, tendo um papel protetor contra doenças relacionadas ao envelhecimento (PETERS *et al.*, 2018; SANTOS-LOZANO *et al.*, 2016).

O gene *ADIPOQ* está localizado no cromossomo 3q27 e os polimorfismos: rs17300539 (-11391 G> A) e rs266729 (-11377 G> C) na região do promotora; rs2241766 (+45 T> G) no exon 2; e o rs1501299 (+276 G> T) no íntron 2 estão bem descritos na literatura e mostram notável relevância biológica e clínica em relação às doenças associadas ao envelhecimento (ATZMON *et al.*, 2015; KHABOUR *et al.*, 2010; SANTOS-LOZANO *et al.*, 2016). Nesse sentido, hipotetizamos que as referidas variantes genéticas do gene *ADIPOQ* podem ser potenciais biomarcadores para a longevidade. Assim, o objetivo principal foi investigar a associação de SNPs e haplótipos no gene *ADIPOQ* com o status de longevidade em uma coorte de idosos do Brasil.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Coorte estudada

A população desse estudo corresponde à idosos voluntários do inquérito de saúde SABE (Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento) realizado na cidade de São Paulo, Brasil, coordenado pela Organização Pan-Americana da Saúde. O projeto SABE foi iniciado como uma pesquisa multicêntrica de saúde e bem-estar de pessoas idosas em sete centros urbanos no Caribe e na América Latina (Bridgetown, Barbados; Buenos Aires, Argentina; Havana, Cuba; Cidade do México, México; Montevideu, Uruguai; Santiago, Chile; e São Paulo, Brasil). A partir de então, o centro brasileiro tem seguido uma abordagem longitudinal com uma coleta a cada cinco anos, sob a coordenação da Escola de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (LEBRÃO; LAURENTI, 2005).

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa aprovaram o estudo SABE (protocolo número 2015/12837/1.015.223). Todos os participantes assinaram termo de consentimento seguindo as exigências regulatórias brasileiras de pesquisa com seres humanos (Lebrão e Laurenti 2005). Adicionalmente, o estudo SABE foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (CAAE: 47683115.4.0000.5421, Revisão: 3.600.782). Uma descrição detalhada da população desse estudo incluindo as características demográficas, dados clínicos e antropométricos, história médica e histórico socioeconômico é apresentada em outra publicação (LEBRÃO; LAURENTI, 2005).

Todos os sujeitos do conjunto de dados genômicos concordaram em participar deste estudo em termos de consentimento livre esclarecido que foram aprovados pelo CEP/CONEP (comitês de ética locais e nacionais). Desse modo, este estudo foi realizado em uma população multiétnica de 1.046 idosos, incluindo homens e mulheres. Os idosos participantes foram separados em caso-controle de acordo com a atual expectativa de vida no Brasil (75 anos) (CASTRO et al., 2021), onde a população controle é composta pelos idosos longevos

(≥ 75 anos), isto é, que ultrapassaram a expectativa de vida, enquanto que o grupo controle é composto pelos não longevos (< 75 anos).

2.2. Características clínicas e antropométricas

A coleta de dados foi realizada nas residências dos participantes por entrevistadores treinados, por meio da aplicação de um questionário padronizado específico (C10) proposto pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), traduzido e adaptado para uso no Brasil (NASLAVSKY, Michel Satya et al., 2017). O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) foi auto referido ao responder à pergunta: “algum médico ou enfermeiro já lhe disse que você tem diabetes ou níveis elevados de açúcar no sangue? ”. Adicionalmente, o sangue foi retirado e submetido a análises bioquímicas e análises genômicas.

As seguintes variáveis clínicas e demográficas foram avaliadas: sexo, idade, glicemia de jejum (mg/dL), hemoglobina glicada (%), colesterol total (mg/dL), triglicérideo de jejum (mg/dL), colesterol LDL (mg/dL), colesterol HDL (mg/dL), pressão sistólica (mmHg), pressão diastólica (mmHg), IMC (kg/m^2), circunferência da cintura (cm), circunferência do quadril (cm), relação quadril-cintura (cm/cm). Para avaliação antropométrica, o peso foi medido em balança portátil (Seca, Alemanha) e a estatura em antropômetro (Harpender, Inglaterra). A circunferência da cintura foi medida com fita métrica inelástica colocada no ponto médio entre a margem inferior da última costela palpável e o topo da crista ilíaca. A circunferência do quadril foi medida em torno da porção mais larga das nádegas. O IMC foi calculado a partir do peso em kg dividido pela altura em metros ao quadrado, sendo medidos no início do estudo. Para este estudo, consideramos os dados antropométricos analisados duas vezes ao longo de um período de dez anos: 2010 e 2000.

2.3. Dados de sequenciamento de última geração

Filtramos os genótipos no gene *ADIPOQ* a partir de um banco de dados de sequenciamento do genoma completo dos participantes do SABE, onde a segunda fase das análises genômicas compõem o conjunto de dados depositado no ABraOM (Arquivo Brasileiro Online de Mutações, <http://abraom.ib.usp.br>). Dados de ancestralidade global, dados de genótipos e o controle de genótipos e variantes foi descrita anteriormente (NASLAVSKY, Michel S et al.,

2020; NASLAVSKY, Michel Satya et al., 2017). Desse modo, dados genéticos foram extraídos para investigar a contribuição dos SNPs rs17300539 (-11391G> A), rs266729 (-11377G> C), rs2241766 (+ 45T> G) e rs1501299 (+276 G> T) no gene *ADIPOQ* com a longevidade humana em uma coorte de idosos de São Paulo, Brasil. Esses polimorfismos são considerados Tag SNPs, são distribuídos por todo o gene, foram escolhidos pois são relatados como comuns e foram associados ao desenvolvimento de doenças que levam ao encurtamento do tempo de vida, como câncer, diabetes mellitus, doença coronariana e outras (MACHADO et al., 2014; SANTOS-LOZANO et al., 2016).

2.4. Análises de Haplótipos

As frequências dos haplótipos foram estimadas e testes de associação foram realizados usando o pacote Haplo.stats versão 1.8.6 (<http://cran.r-project.org/web/packages/haplo.stats/index.html>), conforme descrito em detalhes anteriormente (Schaid et al. 2002). Além disso, usamos o software Haploview (versão 4.2; <http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/>) para caracterizar a estrutura do bloco do haplótipo, confirmar as frequências dos haplótipos e avaliar o desequilíbrio de ligação (LD) entre os polimorfismos *ADIPOQ* calculando D' e log do odds ratio (LOD), que é uma medida de confiança no valor de D' (Barrett et al. 2005). Apenas frequências haplotípicas acima de 5% foram consideradas na análise estatística. Consideramos um valor de $P_c < 0,0125$ ($0,05/\text{número de haplótipos possíveis}$) para corrigir o número de comparações feitas (correção de Bonferroni).

2.5. Análises Estatísticas

Os dados foram apresentados como mediana e intervalo mínimo-máximo para variáveis contínuas, enquanto que as variáveis categóricas são apresentadas como números e/ou porcentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para testar a normalidade. As diferenças entre os grupos para dados categóricos foram testadas por análise qui-quadrado (χ^2), enquanto para dados contínuos o teste de Mann-Whitney foi usado. As frequências dos alelos e genótipos foram determinadas por contagem de genes enquanto que desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg foram verificados por meio de um teste χ^2 .

Distribuições alélicas e genótípicas foram avaliadas usando o teste χ^2 ou teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi $P < 0,05$. Modelos de regressão logística foram desenvolvidos com e sem modelos de ajuste para variáveis de confusão, sendo realizados para avaliar o papel independente dos genótipos *ADIPOQ*. Análises de interação foram realizadas. O software SPSS (versão 25.0.0.0) foi usado para estatísticas gerais. Consideramos um valor de $P_c < 0,0125$ ($0,05/\text{número de testes}$) para corrigir o número de comparações feitas (correção de Bonferroni).

Uma análise de poder da amostra foi realizada por meio do software G * Power versão 3.1.9.2 para verificar a associação dos SNPs *ADIPOQ* com a longevidade. O tamanho da amostra foi de 1.046, e para realizar a análise de poder foram considerados: nível de significância de 0,05, OR de 1,3, poder estatístico de 90%, coeficiente quadrado esperado de correlações múltiplas (R^2) de 0,25 (associação moderada).

3 RESULTADOS

As principais características clínicas dos 1.046 voluntários estão descritas na Tabela 1. A idade mediana dos participantes foi 71,4 anos (59-99 anos), e 64,32% dos participantes são mulheres. Os grupos caso e controle contêm 379 indivíduos longevos e 667 não longevos respectivamente (Tabela 1). Estes grupos não diferiram quanto à pressão sistólica, hemoglobina glicada, colesterol HDL, número de casos de câncer e porcentagem de ancestralidade nativo americana e asiática. No entanto, os grupos diferiram em idade, circunferência da cintura, circunferência do quadril, relação cintura-quadril, pressão diastólica, glicose plasmática, triglicérido de jejum, colesterol total, colesterol LDL, porcentagem de ancestralidade europeia e africana, evento cardiovascular e hipertensão arterial (Tabela 1).

Tabela 1. Características antropométricas e bioquímicas de acordo com o status de longevidade.

Variável	Unidade	Total	Longevos (≥75 anos)	Não longevos (< 75 anos)	P*
Tamanho populacional	N	1046	379	667	-
Gênero M/F	N/N	373/673	135/244	237/428	0.9951
Idade	anos	71.4 (59.3 - 99.2)	82.3 (75.0 - 99.2)	65.4 (59.3 - 75.0)	<0.0001
IMC	kg/m ²	27.4 (15.1 - 53.6)	26.3 (15.4 - 45.9)	28.2 (15.1 - 53.6)	<0.0001
Circunferência abdômen	cm	94.0 (62.0 - 142.0)	92.0 (62.0 - 132.0)	96.0 (64.0 - 142.0)	<0.0001
Circunferência quadril	cm	102.0 (61.0 - 147.0)	100.0 (61.0 - 139.0)	103.0 (82.0 - 147.0)	<0.0001
Relação cintura-quadril	cm/cm	0.9 (0.7 - 1.2)	0.9 (0.7 - 1.2)	0.9 (0.7 - 1.2)	0.0357
Pressão sistólica	mmHg	138.0 (88.0 - 250.0)	140.0 (88.0 - 242.0)	137.0 (92.0 - 250.0)	0.1384
Pressão diastólicas	mmHg	79.0 (49.0 - 125.0)	74.0 (49.0 - 122.0)	81.0 (51.0 - 125.0)	<0.0001
Glicose plasmática	mg/dL	88.0 (20.0 - 437.0)	86.0 (20.0 - 373.0)	90.0 (37.0 - 437.0)	<0.0001
Hemoglobina Glicada	%	5.8 (4.8 - 13.7)	5.8 (4.9 - 13.6)	5.8 (4.8 - 13.7)	0.3817
Colesterol total	mg/dL	203.0 (86.0 - 388.0)	198.0 (101.0 - 388.0)	205.0 (86.0 - 344.0)	0.0007
Triglicédeos	mg/dL	115.0 (25.0 - 1283.0)	107.0 (25.0 - 501.0)	121.0 (37.0 - 1283.0)	<0.0001
Colesterol LDL	mg/dL	126.0 (28.0 - 299.0)	122.0 (45.0 - 299.0)	127.5 (28.0 - 261.0)	0.0032
Colesterol HDL	mg/dL	48.0 (19.0 - 133.0)	49.0 (22.0 - 106.0)	47.0 (19.0 - 133.0)	0.1112
Ancestralidade europeia	% média	0.73	0.76	0.71	<0.0001
Ancestralidade africana	% média	0.18	0.15	0.19	<0.0001
Ancestralidade nativo americana	% média	0.07	0.06	0.07	<0.0001
Ancestralidade asiática	% média	0.03	0.03	0.02	0.5881
DM2	N (%)	265 (25.3)	103 (27.2)	162 (24.3)	0.3018
Hipertensão	N (%)	716 (68.5)	283 (74.7)	433 (64.9)	0.0011
ECV	N (%)	249 (23.8)	117 (30.9)	132 (19.8)	<0.0001
Câncer	N (%)	74 (7.1)	29 (7.7)	45 (6.7)	0.5832

Os dados são apresentados como mediana e intervalo mínimo e máximo para variáveis contínuas;

*Valor de P com teste de Kruskal-Wallis para variáveis quantitativas e teste Qui-quadrado para dados qualitativos.

Os valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos ($P < 0.05$).

As distribuições genotípicas e alélicas para os SNPs rs17300539 (-11391G> A), rs266729 (-11377G> C), rs2241766 (+ 45T> G) e rs1501299 (+276 G> T) estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (todos $P > 0,05$) e são mostradas na Tabela 2. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos caso e controle para duas variantes genéticas no gene *ADIPOQ*: rs17300539 e rs266729 (todos $P > 0,05$). Por outro lado, diferenças significativas foram observadas entre os grupos para os polimorfismos rs2241766 e rs1501299 ($P < 0,05$; Tabela 2). Distribuições genotípicas e alélicas do SNP rs2241766 mostraram que o genótipo TG foi mais frequente nos idosos longevos ($P = 0,0064$, Tabela 2), assim com o alelo G ($P = 0,0235$, Tabela 2). No entanto, o genótipo TT e o alelo T do SNP rs1501299 foram encontrados com maior frequência no grupo de idosos não longevos, cujos valores de P foram 0,0085 e 0,0330, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuições genotípicas e alélicas na população total e agrupadas por status de longevidade.

Variante Genética	Genótipo/ Alelo	N (% da frequência)			P-valor*
		Total população (N=1045)	Longevos (N=379)	Não longevos (N=667)	
rs17300539 G>A	GG	883 (84.5)	322 (85.0)	561 (84.1)	reference
	GA	154 (14.7)	55 (14.5)	99 (14.8)	0.8579
	AA	09 (0.9)	02 (0.5)	07 (1.0)	0.3767
	G	1920 (91.9)	699 (92.2)	1221 (91.5)	reference
	A	172 (8.2)	59 (7.8)	113 (8.5)	0.5824
rs266729 C>G	CC	627 (60.0)	216 (57.0)	411 (61.6)	reference
	CG	354 (33.9)	136 (35.9)	218 (32.7)	0.2133
	GG	65 (6.2)	27 (7.1)	38 (5.7)	0.2544
	C	1608 (76.9)	568 (74.9)	1040 (78.0)	reference
	G	484 (23.2)	190 (25.1)	294 (22.0)	0.1145
rs2241766 T>G	TT	767 (73.4)	260 (68.6)	507 (76.0)	reference
	TG	261 (25.0)	113 (29.8)	148 (22.2)	0.0064
	GG	18 (1.7)	06 (1.6)	12 (1.8)	0.9601
	T	1795 (85.9)	633 (83.5)	1162 (87.1)	reference
	G	297 (14.2)	125 (16.5)	172 (12.9)	0.0235
rs1501299 G>T	GG	489 (46.8)	187 (49.3)	302 (45.3)	reference
	GT	455 (43.5)	167 (44.1)	288 (43.2)	0.6257
	TT	102 (9.8)	25 (6.6)	77 (11.5)	0.0085
	G	1433 (68.6)	541 (71.4)	892 (66.9)	reference
	T	659 (31.5)	217 (28.6)	442 (33.1)	0.0330

As frequências genotípicas e alélicas são apresentadas por N (%).

* Valores de P entre os grupos de caso e controle obtidos a partir de testes de qui-quadrado.

Os valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos ($P < 0,05$).

Análises de regressão confirmaram a associação das variantes genéticas rs2241766 e rs1501299 com o status de longevidade tanto na população total como em mulheres (Tabela 3). Na população total, o SNP rs2241766 contribuiu para o status de longevidade sob o modelo codominante (OR = 1,49; $P = 0,025$), dominante (OR = 1,45; $P = 0,010$), superdominante (OR = 1,49; $P = 0,007$) e log-aditivo (OR = 1,34; $P = 0,023$), enquanto o SNP rs1501299 mostrou chances diminuídas ao desfecho longevidade sob os modelos codominante (OR = 0,52; $P = 0,025$), recessivo (OR = 0,54; $P = 0,007$) e log-aditivo (OR = 0,81; $P = 0,031$) (Tabela 3).

Associações dos SNPs rs2241766 e rs1501299 com a longevidade foram confirmadas para alguns modelos genéticos após a correção de Bonferroni ($P < 0,0125$, Tabela 3). Quando o gênero foi considerado, achados semelhantes foram observados para as mulheres, com aumento do valor de P (Tabela 3). Além disso, também foi detectada uma associação entre o SNP rs17300539 e menor chance para longevidade apenas em homens (OR = 0,52; $P = 0,040$) no modelo genético dominante. Após o ajuste para possíveis variáveis de confusão, a associação do SNP rs2241766 no modelo dominante e rs1501299 no modelo recessivo com longevidade foi mantida (Tabela S1).

Análises de interação entre o SNP rs1501299 e as variáveis de confusão da Tabela 1 foram realizadas e estão apresentadas na Tabela S2. Foram observadas interações significativas de Índice de Massa Corpórea, pressão diastólica, glicose plasmática, triglicerídeos de jejum com o SNP rs1501299 na associação com longevidade sob o modelo genético recessivo (Todos $P < 0,007$; Tabela S2). Além disso, também foi observado que o gênero interage apenas com o SNP rs17300539 na associação com a longevidade no modelo dominante ($P_{\text{interação}} = 0,025$; *Dados não mostrados*), ao passo que nenhuma interação significativa foi detectada entre gênero e os polimorfismos rs266729, rs2241766 e rs1501299 (todos $P > 0,05$).

Tabela 3. Associação entre status de longevidade e polimorfismos no gene *ADIPOQ*.

Population	Variante Genética	Codominante**		Dominante**		Recessivo**		Superdominante**		Log-aditivo**	
		<i>P</i>	OR (95% IC)	<i>P</i>	OR (95% IC)	<i>P</i>	OR (95% IC)	<i>P</i>	OR (95% IC)	<i>P</i>	OR (95% IC)
Total (N=1046)	rs17300539 G>A	0.649	0.97 (0.68 - 1.38)	0.714	0.94 (0.66 - 1.33)	0.362	0.50 (0.10 - 2.42)	0.885	0.97 (0.68 - 1.39)	0.586	0.91 (0.66 -1.26)
	rs266729 C>G	0.305	1.19 (0.91 - 1.56)	0.143	1.21 (0.94 - 1.57)	0.362	1.27 (0.76 - 2.11)	0.294	1.15 (0.88 - 1.50)	0.125	1.17 (0.96 -1.44)
	rs2241766 T>G	0.025	1.49 (1.12 - 1.98)	0.010*	1.45 (1.10 - 1.92)	0.795	0.88 (0.33 -2.36)	0.006*	1.49 (1.12 -1.98)	0.023	1.34 (1.04 -1.73)
	rs1501299 G>T	0.025	0.52 (0.32 - 0.85)	0.206	0.85 (0.66 - 1.09)	0.007*	0.54 (0.34 -0.87)	0.781	1.04 (0.80 -1.34)	0.031	0.81 (0.66 -0.98)
Mulheres (N=673)	rs17300539 G>A	0.372	1.29 (0.84 - 1.99)	0.324	1.24 (0.81 - 1.89)	0.425	0.44 (0.05 -3.92)	0.235	1.30 (0.84 -2.00)	0.451	1.17 (0.78 -1.73)
	rs266729 C>G	0.383	1.24 (0.89 - 1.73)	0.171	1.25 (0.91 - 1.73)	0.548	1.24 (0.62 -2.51)	0.258	1.21 (0.87 -1.69)	0.176	1.20 (0.92 -1.56)
	rs2241766 T>G	0.056	1.55 (1.08 - 2.22)	0.017	1.53 (1.08 - 2.17)	0.765	1.17 (0.41 -3.34)	0.019	1.54 (1.08 -2.20)	0.028	1.41 (1.04 -1.92)
	rs1501299 G>T	0.063	0.99 (0.71 - 1.37)	0.449	0.89 (0.65 - 1.21)	0.019	0.49 (0.27 -0.92)	0.579	1.09 (0.80 -1.50)	0.109	0.82 (0.64 -1.05)
Homens (N=373)	rs17300539 G>A	0.122	0.52 (0.27 - 1.01)	0.040	0.52 (0.27 - 0.99)	0.627	0.58 (0.06 -5.65)	0.049	0.52 (0.27 -1.02)	0.046	0.56 (0.31 -1.02)
	rs266729 C>G	0.567	1.10 (0.70 - 1.73)	0.473	1.17 (0.76 - 1.79)	0.326	1.47 (0.69 -3.16)	0.853	1.04 (0.67 -1.62)	0.330	1.18 (0.85 -1.64)
	rs2241766 T>G	0.194	1.37 (0.85 - 2.21)	0.280	1.30 (0.81 - 2.09)	0.556	1.04 (0.80 -1.34)	0.175	1.39 (0.86 -2.24)	0.194	1.20 (0.76 -1.88)
	rs1501299 G>T	0.285	0.83 (0.53 - 1.30)	0.234	0.77 (0.51 - 1.18)	0.173	0.61 (0.30 -1.26)	0.728	0.93 (0.61 -1.42)	0.127	0.78 (0.56 -1.08)

P: *P*-valor; 95% IC: Intervalo de Confiança de 95%; OR: Odds Ratio.(razão de probabilidade)

Os valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos ($P < 0,05$).

* $P_c < 0,0125$ (0,05 / N de testes) foi considerado significativo para corrigir o número de comparações feitas (Correção de Bonferroni).

** Modelos genéticos.

As frequências haplotípicas foram estimadas para os quatro SNPs do gene *ADIPOQ* e são mostradas na Tabela S3. Cinco haplótipos com frequência superior a 5% foram analisados e nenhuma associação significativa foi encontrada entre esses haplótipos e a longevidade (todos $P > 0,05$; Tabela S3). No entanto, haplótipos estimados a partir de combinações pareada dos SNPs revelaram associação significativa com a longevidade na população total ($P < 0,05$; Tabela 4) e também nas mulheres ($P < 0,05$; Tabela S4).

Tabela 4. Teste de frequência e associação dos haplótipos *ADIPOQ* com a longevidade na população total (N = 1.046).

SNPs	Haplótipo	Modelo Genético (<i>P</i> -valor)			Frequências Haplotípicas (%)		
		Dominante	Recessivo	Aditivo	Total	Não longevos	Longevos
rs17300539 & rs2241766	G/T	0.971	0.147	0.205	0.80	0.80	0.78
	G/G	0.014	0.416	0.038	0.12	0.11	0.14
	A/T	0.185	0.882	0.208	0.06	0.07	0.05
rs17300539 & rs1501299	G/G	0.006*	0.336	0.050	0.66	0.65	0.69
	G/T	0.119	0.194	0.075	0.26	0.27	0.23
	A/T	0.298	0.882	0.320	0.06	0.06	0.05
rs266729 & rs2241766	C/T	0.140	0.008*	0.008*	0.64	0.66	0.61
	G/T	0.156	0.997	0.256	0.21	0.21	0.23
	C/G	0.043	0.866	0.058	0.13	0.12	0.14
rs266729 & rs1501299	C/G	0.248	0.396	0.841	0.48	0.48	0.47
	C/T	0.235	0.068	0.085	0.29	0.30	0.28
	G/G	0.036	0.197	0.028	0.21	0.19	0.24
rs17300539 & rs266729	G/C	0.549	0.068	0.275	0.69	0.69	0.67
	G/G	0.142	0.358	0.123	0.23	0.22	0.25
	A/C	0.715	0.380	0.587	0.08	0.08	0.08
rs2241766 & rs1501299	T/G	0.728	0.754	0.685	0.54	0.54	0.55
	T/T	0.206	0.010*	0.032	0.32	0.33	0.29
	G/G	0.009*	0.796	0.022	0.14	0.13	0.16

Os valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos ($P < 0,05$).

* $P_c < 0,0125$ ($0,05 / N$ de testes) foi considerado significativo para corrigir o número de comparações feitas (Correção de Bonferroni).

Os haplótipos de pares de SNPs do *ADIPOQ* foram significativamente associados à maior chance para longevidade na população total e nas mulheres, estes foram os seguintes haplótipos: "G/G" (rs17300539 & rs2241766), "G/G" (rs17300539 & rs1501299), "G/G" (rs266729 & rs1501299), "C/G" (rs266729 e 2241766) e "G/G" (rs2241766 & rs1501299) (Tabela 4 e Tabela S4). Os haplótipos "T/T" (rs2241766 & rs1501299) e "C/T" (rs266729 e 2241766) foram mais frequentes em não longevos, revelando associação desfavorável a

longevidade na população total e em mulheres (Tabela 4 e Tabela S4). O haplótipo “G/C” (rs17300539 e rs266729) revelou associação com menor chance para o status de longevidade sendo apenas em mulheres e não na população total (Tabela S4).

O haplótipo "A/T" (rs17300539 & rs1501299) foi significativamente associado com menor chance à longevidade apenas para homens, no entanto, este haplótipo não foi considerado devido ao pequeno número de indivíduos para conduzir uma análise de haplótipo neste grupo (Tabela S5). Em relação aos outros haplótipos, nenhuma associação significativa foi detectada no grupo de homens (Todos $P \geq 0,05$; Tabela S5).

Comparamos o desequilíbrio de ligação (DL) entre os polimorfismos no gene *ADIPOQ* e observamos valores de DL mais elevados entre os SNPs rs266729 e rs1501299 em participantes longevos ($D' = 0,865$, $LOD = 10,92$; Tabela 5; Figura 1). Comparavelmente, valores mais elevados de DL nos idosos não longevos foram detectados para os blocos de haplótipos: rs266729 & rs2241766 ($D' = 0,573$, $LOD = 2,09$; Tabela 5; Figura 1) e rs17300539 & rs1501299 ($D' = 0,635$, $LOD = 12,36$; Tabela 5; Figura 1).

Tabela 5. Desequilíbrio de ligação entre polimorfismos do gene *ADIPOQ* para os grupos Longevos e Não longevos

Grupo	SNP 1	SNP 2	D'	LOD	R ²
Longevos (N=379)	rs17300539	rs266729	1.000	5.34	0.028
	rs17300539	rs2241766	0.212	1.35	0.019
	rs17300539	rs1501299	0.544	4.47	0.062
	rs266729	rs2241766	0.434	1.10	0.012
	rs266729	rs1501299	0.865	10.92	0.100
	rs2241766	rs1501299	1.000	7.14	0.079
Não longevos (N=667)	rs17300539	rs266729	1.000	4.42	0.026
	rs17300539	rs2241766	0.094	0.79	0.005
	rs17300539	rs1501299	0.635	12.36	0.075
	rs266729	rs2241766	0.573	2.09	0.014
	rs266729	rs1501299	0.609	8.91	0.052
	rs2241766	rs1501299	1.000	17.99	0.073

D' : coeficiente de desequilíbrio de ligação, LOD: log da razão de chances; R^2 : coeficiente de correlação.

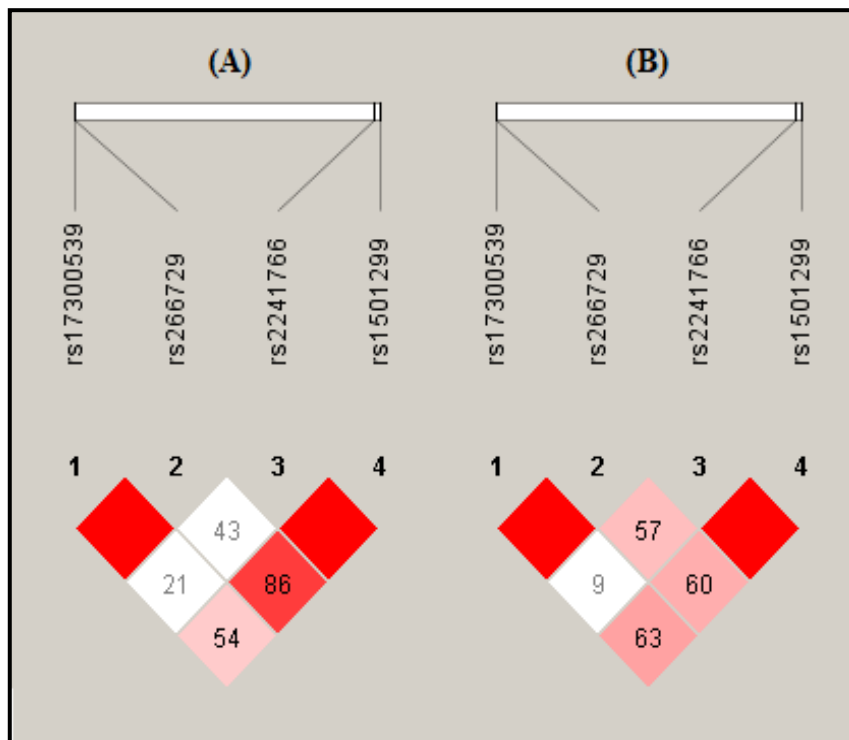


Figura 1. Blocos de haplótipos e desequilíbrio de ligação; A: Longevos N = 379; B: Não longevos N = 667. Números dentro de quadrados indicam o valor D' expresso como um percentil. Os quadrados vermelhos indicam pares em forte desequilíbrio de ligação com valor de $\text{LOD} \geq 2$, quadrados rosa $D' < 1$ com $\text{LOD} \geq 2$ e quadrados brancos $D' < 1,0$ e $\text{LOD} < 2$.

4 DISCUSSÃO

Avaliamos a associação de polimorfismos no gene *ADIPOQ* com a longevidade definida como a faixa etária ultrapassante à expectativa de vida no Brasil. Em nossa coorte de idosos, os SNPs rs2241766 e rs1501299 apresentaram efeitos opostos na associação com a longevidade na população total e mulheres, estando associados com maior e menor chance à longevidade respectivamente. O SNP rs17300539 foi relacionado à longevidade apenas em homens. Os haplótipos estimados a partir de pares de SNPs no *ADIPOQ* revelaram uma associação significativa com o status de longevidade na população total e alguns haplótipos foram mais significativamente associados em mulheres.

De acordo com o projeto ALFA (*Allele Frequency Aggregator*) do banco de dados do NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), a frequência do menor alelo (MAF) dos SNPs rs17300539, rs226729, rs2241766 e rs1501299 é cerca de 0,03, 0,23, 0,15 e 0,30 respectivamente (PHAN et al., 2020). Em nossa população, apenas o SNP rs17300539 diferiu dos valores de referência do projeto ALFA, no entanto, nenhum desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi detectado.

Nossas análises de revelaram uma potencial associação entre o SNPs rs17300539 e a longevidade apenas em homens. Nossa análise mostrou interação entre esse polimorfismo e o gênero, sendo este efeito conferido pelo SNP rs17300539 observado em um estudo que analisou a associação entre os SNPs do *ADIPOQ* (rs17300539, rs266729, rs2241766 e outros) e os níveis de adiponectina (ATZMON et al., 2015). Estes autores verificaram que o SNP rs17300539 está associado ao aumentos dos níveis séricos de adiponectina em ambos os gêneros, porém no grupo composto somente por homens, foi observada uma maior diferença entre os níveis de adiponectina em relação ao polimorfismo rs17300539 (ATZMON et al., 2015).

É sugerido que o polimorfismo rs17300539 no gene *ADIPOQ* pode promover aumento da expectativa de vida em homens por meio da regulação da produção e/ou secreção de adiponectina (ATZMON et al., 2015). Em relação às mulheres, foi observado que o genótipo AA do rs17300539 era significativamente mais comum em mulheres centenárias do que em controles jovens, e esse genótipo estava associado a concentrações mais elevadas de

adiponectina sérica que, conseqüentemente, podem estar relacionadas à longevidade extrema (ROSZKOWSKA-GANCARZ *et al.*, 2012).

O SNP rs226729 foi associado a doenças relacionadas ao envelhecimento, tais como obesidade, diabetes mellitus, distúrbios cognitivos, doenças cardiovasculares e metabólicas, câncer colorretal e outras (BELTCHEVA *et al.*, 2014; DIVELLA *et al.*, 2017; SMETNEV *et al.*, 2019; YU *et al.*, 2015). Estudos de associação observaram alteração nos níveis séricos de adiponectina conferidos pelos genótipos do rs226729 e isso poderia, teoricamente, afetar a expectativa de vida, porém nenhuma associação desse SNP com o status de longevidade foi detectada tanto no nosso como em outros estudos (KHABOUR *et al.*, 2010; WILLCOX *et al.*, 2008). Apesar disso, o polimorfismo de rs266729 foi relacionado à obesidade entre a população adulta saudável e a um risco aumentado de doenças cardiovasculares e câncer (PARK; PARK; JEE, 2011; ZHANG, Huan *et al.*, 2012; ZHOU, Wei; LIU; ZHONG, 2013). Nesse contexto, é hipotetizado que os níveis de adiponectina são mediados por alterações na região promotora do gene *ADIPOQ* e o alelo G do SNP rs226729 influenciaria na atividade de ligação do promotor ao DNA, resultando em uma perda da ligação com o estimulador Sp1, no entanto, mais estudos são necessários a fim de comprovar tal hipótese (LAUMEN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2009).

Modelos de regressão logística mostraram que o SNP rs2241766 conferiu efeito favorável à longevidade, enquanto o rs1501299 apresentou menor chance para o desfecho longevidade na população total deste estudo. Quando o gênero foi considerado, esses mesmos efeitos foram observados apenas em mulheres com valores de *P* mais elevados. Adicionalmente, esses SNPs não revelaram interação com gênero na associação com status de longevidade. Desse modo, é possível que o nível de significância esteja relacionado ao tamanho da amostra e, portanto, a associação entre esses SNPs e a longevidade foi diminuída em mulheres e não observada em homens. Assim, mais estudos com outras populações são necessários para confirmar se esses SNPs apresentam associações gênero-específicas com o status de longevidade.

Testes de associação realizados para o SNP rs1501299 mostraram um aumento no valor de *P* após o ajuste para todas as variáveis de confusão. Além disso, a análise de interação foi realizada e detectamos uma interação significativa entre este polimorfismo e as seguintes variáveis de confusão: Índice de Massa Corpórea, pressão diastólica, glicose plasmática e

triglicérides em jejum. Apesar do SNP 1501299 interagir com estes dados clínicos, a associação com longevidade se manteve. Em razão disso, estudos adicionais são necessários para confirmar a associação do alelo T com menor chance à longevidade independentemente dessas variáveis.

Achados de diferentes estudos evidenciam o alelo T do SNP rs1501299 como fator de risco à complicações de saúde relacionadas à redução da qualidade e expectativa de vida (MENZAGHI; TRISCHITTA; DORIA, 2007; PALIT *et al.*, 2020; QI *et al.*, 2005). Tem sido relatada associação entre o SNP rs1501299 e doenças relacionadas ao IMC elevado, tais como alterações na pressão arterial, na glicemia, no perfil lipídico e outros, além disso, este polimorfismo foi associado ao risco de obesidade após reunir resultados de oito estudos (ALLER *et al.*, 2019; DE LUIS *et al.*, 2019; LU *et al.*, 2014; PALIT *et al.*, 2020). Adicionalmente, um estudo recente com indivíduos obesos analisados antes e após 3 meses de dieta hipocalórica mostrou que o alelo T do rs1501299 pode ser um preditor de falta de resposta para os níveis de HOMA-IR, insulina, glicose em jejum e colesterol LDL (DE LUIS *et al.*, 2019). Da mesma forma, um estudo de intervenção relatou que os portadores desse alelo T mostram menor nível de melhora nos níveis de adiponectina, resistência insulínica e perfil lipídico em comparação com os portadores do genótipo GG após dieta hipocalórica (ALLER *et al.*, 2019).

Embora polimorfismos no gene *ADIPOQ* sejam amplamente abordados por estudos de associação, efeitos opostos são observados em relação às doenças associadas ao envelhecimento. Um estudo recente observou que o SNP rs2241766 emerge como um fator de proteção, enquanto o rs1501299 mostra-se um fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em uma população mexicana (MACÍAS-GÓMEZ *et al.*, 2019). Além disso, um estudo clínico observou que a expressão do mRNA da adiponectina é relativamente maior em portadores do alelo G do rs2241766, configurando um fator protetor para doenças cardiovasculares (CHANG *et al.*, 2009). Entretanto, de modo oposto, outros estudos também indicam que o polimorfismo rs2241766 é um fator de suscetibilidade para doenças cardiovasculares, resistência insulínica e obesidade em asiáticos e caucasianos (MACKAWY, 2013; SALEH *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2018; ZHOU *et al.*, 2014). Apesar disso, mais investigações são necessárias para confirmar se polimorfismos no *ADIPOQ* se apresentam como fatores associados à expectativa de vida e longevidade em outras populações e outros grupos étnicos.

Estudos funcionais observaram que os SNPs rs2241766 e rs1501299 no gene *ADIPOQ* alteram a atividade da adiponectina (HUANG *et al.*, 2007; LI, Lin Lin *et al.*, 2007; MENZAGHI; TRISCHITTA; DORIA, 2007). É teorizado que polimorfismos no gene *ADIPOQ* podem estar associados ao status de longevidade, uma vez que a adiponectina tem papel protetor contra doenças relacionadas à idade (SANTOS-LOZANO *et al.*, 2016). A adiponectina modula mecanismos considerados "marca registrada do envelhecimento" tais como inflamação, função mitocondrial, apoptose e proliferação celular, sendo encontrada em concentrações séricas diminuídas em várias condições patológicas, como obesidade, diabetes, doença arterial coronariana e outras (AWAZAWA *et al.*, 2011; HOTTA *et al.*, 2000; KUMADA *et al.*, 2003; LEE; KWAK, 2014; LI *et al.*, 2021).

Um estudo recente usou modelos de camundongos que expressam adiponectina para investigar os efeitos da adiponectina na promoção da expectativa de saúde e da longevidade (LI, Na *et al.*, 2021). Eles obtiveram os seguintes resultados: A falta de adiponectina reduziu a expectativa de vida ao acelerar a fibrogênese e ao prejudicar a homeostase da glicose e dos lipídios; A falta de adiponectina encurta a expectativa de vida independentemente da dieta adotada; Altos níveis de adiponectina em camundongos idosos produzem um fenótipo metabólico saudável, com aumento da tolerância à glicose e sensibilidade à insulina, aumento da depuração de lipídios, redução da gordura visceral e proteção potente contra inflamação e fibrose; Camundongos com superexpressão de adiponectina sob uma dieta de baixa caloria mostraram um aumento na expectativa de vida média (LI *et al.*, 2021). Esses achados indicam uma associação positiva da adiponectina com o processo de envelhecimento, no entanto, os efeitos dos SNPs no *ADIPOQ* nos níveis de adiponectina em relação a promoção da saúde do envelhecimento e da expectativa de vida permanecem inexplorados e análises adicionais são necessárias.

Níveis elevados de adiponectina foram detectados em centenários e foram positivamente correlacionados com o aumento da expectativa de vida (ARAI; KAMIDE; HIROSE, 2019; ATZMON *et al.*, 2015). Embora os níveis de adiponectina aumentem durante o envelhecimento (ADAMCZAK *et al.*, 2005; WANG; SCHERER, 2016), os níveis séricos elevados também estão associados a densidade muscular baixa e função física deficiente (BAKER *et al.*, 2019). Evidências mostraram que a desregulação da adipocina também está associada a síndromes debilitantes, como caquexia e sarcopenia (UNGER, 2005). Além disso, foi observada variação na modulação da adiponectina entre diferentes doenças (BAKER *et*

al., 2019). Assim, a adiponectina pode representar um biomarcador de processos catabólicos adversos em idosos, e seu papel paradoxal no envelhecimento precisa ser mais investigado para entender se a modulação dessas adipocinas tem de fato um efeito positivo no envelhecimento e na expectativa de vida.

Estudos de haplótipos oferecem uma abordagem poderosa para estudos de associação genética (GABRIEL *et al.*, 2002) e testes de associação foram realizados com haplótipos na tentativa de melhorar o poder de detectar susceptibilidade para longevidade devido à possibilidade de estarem em maior desequilíbrio de ligação com polimorfismos funcionais do que SNPs individuais, ou no caso de estarem diretamente relacionados a características relacionadas à longevidade. Além disso, a distância entre SNPs tem um papel crucial na recombinação gênica, uma vez que dois *loci* distantes tendem a ter uma taxa de recombinação mais alta em comparação com *loci* muito próximos (HARTL E CLARK, 2007).

Alguns haplótipos de SNPs do *ADIPOQ* foram mais frequentes em longevos e significativamente associados à maior chance para longevidade na população total, e menos significativamente em mulheres. É possível que não tenham sido observados valores significativos em homens devido ao menor número de observações, e por isso, análises adicionais são necessárias a fim de verificar a associação destes haplótipos com a longevidade em outras populações. Além disso, nossos resultados também revelaram uma associação mais forte entre três haplótipos e longevidade em mulheres, onde o haplótipo “C/G” (rs266729 e 2241766) foi favorável para longevidade, enquanto os haplótipos “C/T” (rs266729 e 2241766) e “G/C” (rs17300539 e rs266729) revelaram menos chance para o status de longevidade, sendo que o último haplótipo mencionado foi significativo apenas em mulheres e não na população total, e pode denotar uma possível interação específica de gênero que poderia ser investigada por estudos de associação e funcionais.

As variantes genéticas vizinhas, rs17300539 e rs266729 na região promotora, e rs2241766 e rs1501299 na região exônica 2 e intrônica 2, mostraram um alto valor de desequilíbrio de ligação entre si ($D'=1$), tanto nos longevos como nos não longevos, sendo consistente com nenhuma recombinação (GABRIEL *et al.*, 2002). Por outro lado, SNPs mais distantes apresentaram menor desequilíbrio de ligação ($D'>0,98$) e consiste em forte evidência de recombinação (GABRIEL *et al.*, 2002). A variante rs17300539 na região promotora, juntamente com a variante intrônica rs1501299, cobrem uma grande região no

gene *ADIPOQ* e estão em maior desequilíbrio de ligação e maior correlação no grupo dos não longevos em comparação com o grupo dos longevos. Além disso, o haplótipo “G/G” (rs17300539 & rs1501299) foi associado à longevidade na população total. Com base nesses achados, consideramos este haplótipo um candidato interessante para estudos de associação relacionados à longevidade.

A análise de desequilíbrio de ligação e os testes de associação de haplótipos demonstraram, juntamente, que os SNPs rs266729 e rs1501299 estão em maior desequilíbrio de ligação nos longevos e o haplótipo "G/G" (rs266729 & rs1501299) revelou uma associação com maior chance para longevidade sob os modelos genéticos dominante e aditivo. Assim, este haplótipo pode ser considerado um potencial biomarcador de longevidade, entretanto, mais estudos são necessários para validar esse achado em outras populações.

Outros estudos de associação também relataram ausência de associação entre polimorfismos *ADIPOQ* e longevidade (KHABOUR *et al.*, 2010; KOLOVOU *et al.*, 2017). Khabour e associados (2010) não encontraram nenhuma diferença entre os polimorfismos do gene *ADIPOQ* (rs266729, rs2241766 e rs1501299) e o fenótipo de longevidade em uma população jordaniana. Em adição, outro estudo que avaliou a contribuição do rs2241766 para a variação da expectativa de vida das mulheres, não observou diferença entre o grupo de estudo (nonagenários e centenários) e o grupo controle (participantes com 18 - <80 anos) (KOLOVOU *et al.*, 2017). Assim, os achados ainda são contraditórios e inconclusivos em relação às doenças relacionadas ao envelhecimento e à expectativa de vida. A variação nos *loci* de suscetibilidade dentro do gene *ADIPOQ* depende do fenótipo estudado, da variação étnica entre as diferentes populações e de outros fatores. Nesse sentido, mais investigações são necessárias para melhor compreender os aspectos das variantes genéticas do *ADIPOQ* que contribuem para o fenótipo da longevidade em outras populações ao redor do mundo.

Até onde sabemos, este é um dos poucos estudos de associação que relatou uma associação dos polimorfismos *ADIPOQ* com o status de longevidade em uma coorte composta exclusivamente por idosos, além de ter sido avaliada durante um período de 10 anos. A falta de avaliação tanto dos aspectos alimentares quanto dos níveis de atividade física pode ser uma limitação do nosso estudo, no entanto, conseguimos detectar níveis de significância robustos mesmo após a correção dos testes.

5 CONCLUSÃO

Análises de associação genética do presente estudo demonstraram a associação significativa dos SNPs rs2241766 e rs1501299 com maior e menor chance para a longevidade respectivamente. Além disso, haplótipos no gene *ADIPOQ* também revelaram associação com a longevidade tanto na população total como em mulheres. Além disso, nossos resultados revelam SNPs e haplótipos no *ADIPOQ* como fortes candidatos para estudos de associação com a longevidade. Nossos achados também contribuem para o conhecimento de fatores genéticos que afetam a longevidade. Nesse sentido, presente estudo fornece informações biológicas importantes que contribuem para futuras abordagens científicas sobre biomarcadores de envelhecimento e expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

- ADAMCZAK, Marcin; RZEPKA, Ewa; CHUDEK, Jerzy; WIĘCEK, Andrzej. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. **Clinical Endocrinology**, vol. 62, no. 1, p. 114–118, Jan. 2005. DOI 10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638879/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.
- ALLER, Rocio; IZAOLA, Olatz; PRIMO, David; DE LUIS, Daniel Antonio. The effect of single-nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus rs1501299 on metabolic parameters after 9 mo of a high-protein/low-carbohydrate versus a standard hypocaloric diet. **Nutrition**, vol. 65, p. 44–49, 1 Sep. 2019. DOI 10.1016/j.nut.2019.02.012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029921/>. Accessed on: 21 Jul. 2021.
- ARAI, Yasumichi; KAMIDE, Kei; HIROSE, Nobuyoshi. Adipokines and aging: Findings from centenarians and the very old. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 10, no. MAR, p. 142, 2019. DOI 10.3389/fendo.2019.00142. Disponível em: [/pmc/articles/PMC6426744/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029921/). Accessed on: 27 Jul. 2021.
- ATZMON, Gil; POLLIN L., Toni; CRANDALL, Jill; TANNER, Keith; RINCON, Marielisa; SIEGEL, Glenn; KATZ, Micol; LIPTON, Richard B; ALAN, R. Adiponectin Levels and Genotype: A Potential Regulator of Life Span in Humans. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, vol. 63, no. 5, p. 447–453, 2015. .
- AWAZAWA, Motoharu; UEKI, Kohjiro; INABE, Kazunori; YAMAUCHI, Toshimasa; KUBOTA, Naoto; KANEKO, Kazuma; KOBAYASHI, Masatoshi; IWANE, Aya; SASAKO, Takayoshi; OKAZAKI, Yukiko; OHSUGI, Mitsuru; TAKAMOTO, Iseki; YAMASHITA, Satoshi; ASAHARA, Hiroshi; AKIRA, Shizuo; KASUGA, Masato; KADOWAKI, Takashi. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. **Cell Metabolism**, vol. 13, no. 4, p. 401–412, 6 Apr. 2011. DOI 10.1016/j.cmet.2011.02.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459325/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.
- BAKER, Joshua F.; NEWMAN, Anne B.; KANAYA, Alka; LEONARD, Mary B.; ZEMEL, Babette; MILJKOVIC, Iva; LONG, Jin; WEBER, David; HARRIS, Tamara B. The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations with Body Composition, Physical Functioning, and Mortality. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, vol. 74, no. 2, p. 247–253, 16 Jan. 2019. DOI 10.1093/gerona/gly017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438496/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.
- BELTCHEVA, Olga; BOYADZHIEVA, Mariya; ANGELOVA, Olga; MITEV, Vanio; KANEVA, Radka. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, no. 289, p. 747–748, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3029-z>.
- CASTRO, Marcia C.; GURZENDA, Susie; TURRA, Cassio M.; KIM, Sun; ANDRASFAJ,

Theresa; GOLDMAN, Noreen. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. **Nature Medicine**, 29 Jun. 2021. DOI 10.1038/s41591-021-01437-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188224/>. Accessed on: 15 Jul. 2021.

CHANG, Yi-Cheng; JIANG, Ju-Ying; JIANG, Yi-Der; CHIANG, Fu-Tien; HWANG, Juey-Jen; LIEN, Wen-Pin; CHUANG, Lee-Ming. Interaction of *ADIPOQ* Genetic Polymorphism With Blood Pressure and Plasma Cholesterol Level on the Risk of Coronary Artery Disease. **Circulation Journal**, vol. 73, no. 10, 2009. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-09-0228>.

DE LUIS, Daniel Antonio; IZAOLA, Olatz; PRIMO, David; GÓMEZ-HOYOS, Emilia; ORTOLA, Ana; LÓPEZ-GÓMEZ, Juan José; ALLER, Rocio. Role of rs1501299 variant in the adiponectin gene on total adiponectin levels, insulin resistance and weight loss after a Mediterranean hypocaloric diet. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 148, p. 262–267, 1 Feb. 2019. DOI 10.1016/j.diabres.2017.11.007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29154912/>. Accessed on: 21 Jul. 2021.

DIVELLA, Rosa; DANIELE, Antonella; MAZZOCCA, Antonio; ABBATE, Ines; CASAMASSIMA, Porzia; CALIANDRO, Cosimo; RUGGERI, Eustachio; NAGLIERI, Emanuele; SABBÀ, Carlo; DE LUCA, Raffaele. *ADIPOQ* rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. **Journal of Cancer**, vol. 8, no. 6, p. 1000–1008, 2017. <https://doi.org/10.7150/jca.17515>.

GABRIEL, Stacey B.; SCHAFFNER, Stephen F.; NGUYEN, Huy; MOORE, Jamie M.; ROY, Jessica; BLUMENSTIEL, Brendan; HIGGINS, John; DEFELICE, Matthew; LOCHNER, Amy; FAGGART, Maura; LIU-CORDERO, Shau Neen; ROTIMI, Charles; ADEYEMO, Adebowale; COOPER, Richard; WARD, Ryk; LANDER, Eric S.; DALY, Mark J.; ALTSHULER, David. The structure of haplotype blocks in the human genome. **Science**, vol. 296, no. 5576, p. 2225–2229, 2002. <https://doi.org/10.1126/science.1069424>.

HARTL, Daniel L. e Andrew G. CLARK. **Principles of Population Genetics**. 4th ed., Oxford University Press, 2007.

HOTTA, Kikuko; FUNAHASHI, Tohru; ARITA, Yukio; TAKAHASHI, Masahiko; MATSUDA, Morihiro; OKAMOTO, Yoshihisa; IWAHASHI, Hiromi; KURIYAMA, Hiroshi; OUCHI, Noriyuki; MAEDA, Kazuhisa; NISHIDA, Makoto; KIHARA, Shinji; SAKAI, Naohiko; NAKAJIMA, Tadahisa; HASEGAWA, Kyoichi; MURAGUCHI, Masahiro; OHMOTO, Yasukazu; NAKAMURA, Tadashi; YAMASHITA, Shizuya; ... MATSUZAWA, Yuji. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, vol. 20, no. 6, p. 1595–1599, 2000. DOI 10.1161/01.ATV.20.6.1595. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10845877/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.

HUANG, H U; MURAKAMI, Haruka; SAITO, Yoko; OTSUKI, Takeshi; IEMITSU, Motoyuki; MAEDA, Seiji; SONE, Hirohito; KUNO, Shinya; AJISAKA, Ryuichi. Influence of Adiponectin Gene Polymorphism SNP276 (G/T) on Adiponectin in Response to Exercise Training. **Endocrine Journal**, vol. 54, no. 6, p. 879–886, 2007. .

KHABOUR, Omar F.; MESMAR, Fahmi S.; ALATOUM, Mohammad A.; GHARAIBEH, Mohammad Y.; ALZOUBI, Karem H. Associations of polymorphisms in adiponectin and leptin genes with men's longevity. **Aging Male**, vol. 13, no. 3, p. 188–193, 2010. <https://doi.org/10.3109/13685531003657800>.

KOLOVOU, Vana; BILIANOU, Helen; GIANNAKOPOULOU, Vasiliki; KALOGEROPOULOS, Petros; MIHAS, Constantinos; KOURIS, Markos; COKKINOS, Dennis V.; BOUTSIKOU, Maria; HOURSALAS, Ioannis; MAVROGENI, Sophie; KATSIKI, Niki; KOLOVOU, Genovefa. Five gene variants in nonagenarians, centenarians and average individuals. **Archives of Medical Science**, vol. 13, no. 5, p. 1130–1141, 2017. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68942>.

KUMADA, Masahiro; KIHARA, Shinji; SUMITSUJI, Satoru; KAWAMOTO, Toshiharu; MATSUMOTO, Satoru; OUCHI, Noriyuki; ARITA, Yukio; OKAMOTO, Yoshihisa; SHIMOMURA, Ichiro; HIRAOKA, Hisatoyo; NAKAMURA, Tadashi; FUNAHASHI, Tohru; MATSUZAWA, Yuji. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, vol. 23, no. 1, p. 85–89, 1 Jan. 2003. DOI 10.1161/01.ATV.0000048856.22331.50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12524229/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.

LAUMEN, Helmut; SANINGONG, Akuma D.; HEID, Iris M.; HESS, Jochen; HERDER, Christian; CLAUSSNITZER, Melina; BAUMERT, Jens; LAMINA, Claudia; RATHMANN, Wolfgang; SEDLMEIER, Eva Maria; KLOPP, Norman; THORAND, Barbara; WICHMANN, H. Erich; ILLIG, Thomas; HAUNER, Hans. Functional characterization of promoter variants of the adiponectin gene complemented by epidemiological data. **Diabetes**, vol. 58, no. 4, p. 984–991, Apr. 2009. DOI 10.2337/db07-1646. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19074982/>. Accessed on: 15 Jul. 2021.

LEBRÃO, Maria Lúcia; LAURENTI, Rui. Saúde, bem-estar e envelhecimento : o estudo SABE no Município de São Paulo. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, vol. 8, no. 2, p. 127–141, 2005. .

LEE, Sewon; KWAK, Hyo-Bum. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. **Journal of Exercise Rehabilitation**, vol. 10, no. 2, p. 54–59, 30 Apr. 2014. <https://doi.org/10.12965/jer.140100>.

LI, Lin Lin; KANG, Xiao Long; RAN, Xin Jian; WANG, Ye; WANG, Chang Hui; HUANG, Lin; REN, Jun; LUO, Xin; MAO, Xin Min. Associations between 45T/G polymorphism of the adiponectin gene and plasma adiponectin levels with Type 2 diabetes. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol. 34, no. 12, p. 1287–1290, 1 Dec. 2007. DOI 10.1111/j.1440-1681.2007.04713.x. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/17973869>. Accessed on: 19 Jul. 2021.

LI, Na; ZHAO, Shangang; ZHANG, Zhuzhen; ZHU, Yi; GLINIAK, Christy M.; VISHVANATH, Lavanya; AN, Yu A.; WANG, May-yun; DENG, Yingfeng; ZHU, Qingzhang; SHAN, Bo; SHERWOOD, Amber; ONODERA, Toshiharu; OZ, Orhan K.; GORDILLO, Ruth; GUPTA, Rana K.; LIU, Ming; HORVATH, Tamas L.; DIXIT, Vishwa Deep; SCHERER, Philipp E.

Adiponectin preserves metabolic fitness during aging. **eLife**, vol. 10, p. 1–21, 27 Apr. 2021. DOI 10.7554/eLife.65108. Disponível em: <https://elifesciences.org/articles/65108>.

LU, Jie fu; ZHOU, You; HUANG, Gui hua; JIANG, Hai xing; HU, Bang li; QIN, Shan yu. Association of *ADIPOQ* polymorphisms with obesity risk: A meta-analysis. **Human Immunology**, vol. 75, no. 10, p. 1062–1068, 1 Oct. 2014. DOI 10.1016/j.humimm.2014.09.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25223469/>. Accessed on: 21 Jul. 2021.

MACHADO, J. S.R.; PALEI, A. C.T.; AMARAL, L. M.; BUENO, A. C.; ANTONINI, S. R.; DUARTE, G.; TANUS-SANTOS, J. E.; SANDRIM, V. C.; CAVALLI, R. C. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. **Journal of Human Hypertension**, vol. 28, no. 2, p. 128–132, 2014. DOI 10.1038/jhh.2013.53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.53>.

MACÍAS-GÓMEZ, Nelly Margarita; HERNÁNDEZ-TERRONES, María Carmen; RAMÍREZ-GUERRERO, Angélica Araceli; LEAL-UGARTE, Evelia; GUTIÉRREZ-ANGULO, Melva; PEREGRINA-SANDOVAL, Jorge. *ADIPOQ* rs2241766 SNP as protective marker against DIBC development in Mexican population. **PLoS ONE**, vol. 14, no. 3, 1 Mar. 2019. DOI 10.1371/journal.pone.0214080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883598/>. Accessed on: 19 Jul. 2021.

MACKAWY, Amal Mohammed Husein. Association of the +45T>G adiponectin gene polymorphism with insulin resistance in non-diabetic Saudi women. **Gene**, vol. 530, no. 1, Nov. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.003>.

MENZAGHI, Claudia; TRISCHITTA, Vincenzo; DORIA, Alessandro. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. **Diabetes**, vol. 56, no. 5, p. 1198–1209, May 2007. <https://doi.org/10.2337/DB06-0506>.

NASLAVSKY, Michel S; SCLiar, Marilia O; YAMAMOTO, Guilherme L; WANG, Jaqueline Yu Ting; ZVERINOVA, Stepanka; KARP, Tatiana; NUNES, Kelly; CERONI, José Ricardo Magliocco; DE CARVALHO, Diego Lima; DA SILVA SIMÕES, Carlos Eduardo; BOZOKLIAN, Daniel; NONAKA, Ricardo; SILVA, Nayane dos Santos Brito; DA SILVA SOUZA, Andreia; DE SOUZA ANDRADE, Heloísa; PASSOS, Marília Rodrigues Silva; CASTRO, Camila Ferreira Bannwart; MENDES-JUNIOR, Celso T; MERCURI, Rafael L V; ... ZATZ, Mayana. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from the largest Latin American metropolis (São Paulo, Brazil). **bioRxiv**, p. 2020.09.15.298026, 1 Jan. 2020. DOI 10.1101/2020.09.15.298026. Disponível em: <http://biorxiv.org/content/early/2020/09/16/2020.09.15.298026.abstract>.

NASLAVSKY, Michel Satya; YAMAMOTO, Guilherme Lopes; DE ALMEIDA, Tatiana Ferreira; EZQUINA, Suzana A.M.; SUNAGA, Daniele Yumi; PHO, Nam; BOZOKLIAN, Daniel; SANDBERG, Tatiana Orli Milkewitz; BRITO, Luciano Abreu; LAZAR, Monize; BERNARDO, Danilo Vicensotto; AMARO, Edson; DUARTE, Yeda A.O.; LEBRÃO, Maria Lúcia; PASSOS-BUENO, Maria Rita; ZATZ, Mayana. Exomic variants of an elderly cohort of Brazilians in the ABraOM database. **Human Mutation**, vol. 38, no. 7, p. 751–763, 2017. <https://doi.org/10.1002/humu.23220>.

PALIT, Sayantani Pramanik; PATEL, Roma; JADEJA, Shahnawaz D.; RATHWA, Nirali; MAHAJAN, Ankit; RAMACHANDRAN, A. V.; DHAR, Manoj K.; SHARMA, Swarkar; BEGUM, Rasheedunnisa. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59845-z>.

PARK, Ji Wan; PARK, Jungyong; JEE, Sun Ha. *ADIPOQ* Gene Variants Associated with Susceptibility to Obesity and Low Serum Adiponectin Levels in Healthy Koreans. **Epidemiology and Health**, vol. 33, p. e2011003, 25 Apr. 2011. DOI 10.4178/epih/e2011003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603224/>. Accessed on: 27 Jul. 2021.

PETERS, Kirsten E.; DAVIS, Wendy A.; BEILBY, John; HUNG, Joe; BRUCE, David G.; DAVIS, Timothy M.E. The relationship between circulating adiponectin, *ADIPOQ* variants and incident cardiovascular disease in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, vol. 143, p. 62–70, 2018. DOI 10.1016/j.diabres.2018.06.005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.06.005>.

PHAN L, JIN Y, ZHANG H, QIANG W, SHEKHTMAN E, SHAO D, REVOE D, VILLAMARIN R, IVANCHENKO E, KIMURA M, *et al.*, 2020. ALFA: Allele Frequency Aggregator. Bethesda: **National Center for Biotechnology Information**, U.S. National Library of Medicine. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa

ROSZKOWSKA-GANCARZ M, BARTOSZEWICZ Z, POLOSACK J, *et al.*, 2012 Total and high molecular weight adiponectin and level-modifying polymorphisms of *ADIPOQ* in centenarians. **Endokrynol Pol**, vol. 63, no. 6, p. 439-46. [PMID: 23339001]

QI, Lu; LI, Tricia; RIMM, Eric; ZHANG, Cuilin; RIFAI, Nader; HUNTER, David; DORIA, Alessandro; HU, Frank B. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk in diabetic men. **Diabetes**, vol. 54, no. 5, p. 1607–1610, May 2005. DOI 10.2337/diabetes.54.5.1607. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15855354/>. Acessado em: 19 Jul. 2021.

SALEH, Amany A; TAYEL, Safaa I; SHALABY, Awny Gamal; NAIDANY, Sherin Sobhy El. Role of adiponectin gene and receptor polymorphisms and their mrna levels with serum adiponectin level in myocardial infarction. **Application of Clinical Genetics**, vol. 13, p. 241–252, 2020. DOI 10.2147/TACG.S282843. Disponível em: <http://doi.org/10.2147/TACG.S282843>. Acessado em: 27 Jul. 2021.

SANTOS-LOZANO, Alejandro; SANTAMARINA, Ana; PAREJA-GALEANO, Helios; SANCHIS-GOMAR, Fabian; FIUZA-LUCES, Carmen; CRISTI-MONTERO, Carlos; BERNAL-PINO, Aranzazu; LUCIA, Alejandro; GARATACHEA, Nuria. The genetics of exceptional longevity: Insights from centenarians. **Maturitas**, vol. 90, p. 49–57, 2016. DOI 10.1016/j.maturitas.2016.05.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.006>.

SMETNEV, Stepan; MARINA, Klimushina; KUTSENKO, Vladimir; KISELEVA, Anna; GUMANOVA, Nadezhda; KOTS, Alexander; SKIRKO, Olga; ERSHOVA, Alexandra;

YAROVAYA, Elena; METELSKAYA, Victoria; MESHKOV, Alexey; DRAPKINA, Oksana. Associations of snps of the *ADIPOQ* gene with serum adiponectin levels, unsTabela angina, and coronary artery disease. **Biomolecules**, vol. 9, no. 10, 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9100537>.

UNGER, Roger H. Longevity, lipotoxicity and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine. **Biochimie**, vol. 87, no. 1, Jan. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2004.11.014>.

WANG, Zhao V.; SCHERER, Philipp E. Adiponectin, the past two decades. **Journal of Molecular Cell Biology**, vol. 8, no. 2, p. 93–100, 1 Apr. 2016. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>.

WILLCOX, Bradley J.; DONLON, Timothy A.; HE, Qimei; CHEN, Randi; GROVE, John S.; YANO, Katsuhiko; MASAKI, Kamal H.; WILLCOX, D. Craig; RODRIGUEZ, Beatriz; CURB, J. David. FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, vol. 105, no. 37, p. 13987–13992, 2008. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105>.

YU, Zhuling; LI, Wei; HOU, Deren; ZHOU, Lin; DENG, Yanyao; TIAN, Mi; FENG, Xialu. Relationship between adiponectin gene polymorphisms and late-onset Alzheimer's disease. **PLoS ONE**, vol. 10, no. 4, p. 1–11, 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125186>.

ZHANG, Dongying; MA, Jun; BRISMAR, Kerstin; EFENDIC, Suad; GU, Harvest F. A single nucleotide polymorphism alters the sequence of SP1 binding site in the adiponectin promoter region and is associated with diabetic nephropathy among type 1 diabetic patients in the Genetics of Kidneys in Diabetes Study. **Journal of Diabetes and its Complications**, vol. 23, no. 4, p. 265–272, Jul. 2009. DOI 10.1016/j.jdiacomp.2008.05.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18599322/>. Acessado em: 15 Jul. 2021.

ZHANG, Huan; MO, Xingbo; HAO, Yongchen; GU, Dongfeng. Association between polymorphisms in the adiponectin gene and cardiovascular disease: A meta-analysis. **BMC Medical Genetics**, vol. 13, 28 May 2012. DOI 10.1186/1471-2350-13-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22639977/>. Acessado em: 27 Jul. 2021.

ZHANG, Zhiyong; LI, Yingxue; YANG, Xinchun; WANG, Lefeng; XU, Li; ZHANG, Qi. Susceptibility of multiple polymorphisms in *ADIPOQ*, *ADIPOR1* and *ADIPOR2* genes to myocardial infarction in Han Chinese. **Gene**, vol. 658, Jun. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.022>.

ZHOU, Donghui; JIN, Yuanzhe; YAO, Fengchen; DUAN, Zhiying; WANG, Qi; LIU, Jing. Association Between the Adiponectin +45T>G Genotype and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. **Heart, Lung and Circulation**, vol. 23, no. 2, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2013.07.010>.

ZHOU, Wei; LIU, Yi; ZHONG, De Wu. Adiponectin (*ADIPOQ*) rs2241766 G/T polymorphism is associated with risk of cancer: Evidence from a meta-analysis. **Tumor Biology**, vol. 34, no. 1, p. 493–504, Feb. 2013. DOI 10.1007/s13277-012-0574-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143890/>. Acessado em: 27 Jul. 2021.

SUPLEMENTO

Tabela S1. Associação entre os SNPs do gene *ADIPOQ* e o status de longevidade ajustado para possíveis fatores de confusão.

Variável de confusão	rs2241766 T>G (Modelo dominante)		rs1501299 G>T (Modelo recessivo)	
	<i>P</i> -valor	OR (95% IC)	<i>P</i> -valor	OR (95% IC)
Genero (M/F)	0.010	1.45 (1.09 - 1.91)	0.010	0.54 (0.34 - 0.86)
IMC (kg/m ²)	0.010	1.46 (1.09 - 1.94)	0.018	0.56 (0.35 - 0.91)
Ancestralidade europeia (%)	0.016	1.42 (1.07 - 1.89)	0.020	0.57 (0.35 - 0.92)
Ancestralidade africana (%)	0.029	1.38 (1.03 - 1.83)	0.027	0.59 (0.36 - 0.94)
Ancestralidade nativo americana (%)	0.008	1.47 (1.11 - 1.96)	0.017	0.56 (0.35 - 0.90)
Genero e ancestralidade*	0.019	1.42 (1.06 - 1.89)	0.024	0.58 (0.36 - 0.93)
Glicose plasmática (mg/dL)	0.010	1.45 (1.09 - 1.92)	0.013	0.55 (0.34 - 0.88)
Colesterol total (mg/dL)	0.016	1.42 (1.07 - 1.88)	0.016	0.56 (0.35 - 0.90)
Triglicerídeos (mg/dL)	0.005	1.51 (1.13 - 2.00)	0.013	0.55 (0.34 - 0.88)
Colesterol LDL (mg/dL)	0.019	1.40 (1.06 - 1.86)	0.017	0.56 (0.35 - 0.90)
Evento Cardiovascular (%)	0.010	1.45 (1.09 - 1.93)	0.008	0.53 (0.33 - 0.85)
Todos juntos	0.019	1.44 (1.06 - 1.99)	0.046	0.60 (0.36 - 0.99)

Foi adotada a análise de regressão logística de ajustada para cada fator de confusão.

OR: Odds Ratio (razão de chances); IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

* Gênero e dados de ancestrais europeus, africanos e nativos americanos foram incluídos.

Tabela S2. Interação entre variáveis de confusão e o SNP rs1501299 na associação com a longevidade sob modelo genético recessivo.

Variável	<i>P</i>_{interação}
Genero (M/F)	0.028
IMC (kg/m ²)	0.003
Ancestralidade europeia (%)	0.042
Ancestralidade africana (%)	0.072
Ancestralidade nativo americana (%)	0.097
Pressão Diastólica (mmHg)	0.005
Glicose plasmática (mg/dL)	0.004
Colesterol total (mg/dL)	0.025
Triglicerídeos (mg/dL)	0.005
Colesterol LDL (mg/dL)	0.038
Evento Cardiovascular (%)	0.753

Os valores em negrito indicam interações estatisticamente significativas ($P < 0,007$).

Tabela S3. Frequência dos haplótipos no gene *ADIPOQ* e teste de associação com longevidade.

População	Identificação do haplótipo	Haplótipo	Modelo Genético (<i>P</i> -valor)			Frequências Haplótípicas (%)		
			Dominante	Recessivo	Aditivo	Total	Não longevos	Longevos
Total (N=1.046)	H1	GCTG	0.612	0.148	0.279	0.35	0.36	0.33
	H2	GCTT	0.253	0.452	0.222	0.23	0.24	0.23
	H3	GGTG	0.067	0.621	0.094	0.19	0.18	0.22
	H4	GCGG	0.072	0.940	0.089	0.11	0.10	0.12
	H5	ACTT	0.186	0.882	0.210	0.06	0.06	0.05
Mulheres (N=673)	H1	GCTG	0.263	0.135	0.121	0.36	0.38	0.33
	H2	GCTT	0.213	0.328	0.164	0.23	0.24	0.21
	H3	GGTG	0.065	0.816	0.106	0.18	0.16	0.21
	H4	GCGG	0.083	0.484	0.076	0.11	0.10	0.13
	H5	ACTT	0.862	ni	0.853	0.06	0.06	0.06
Homens	H1	GCTG	0.611	0.698	0.843	0.32	0.32	0.33
	H2	GCTT	0.729	0.994	0.783	0.25	0.25	0.25
	H3	GGTG	0.460	0.405	0.359	0.21	0.20	0.23
	H4	GCGG	0.478	ni	0.635	0.10	0.10	0.10
	H5	ACTT	0.050	ni	0.073	0.06	0.07	0.04

ni: não incluído devido contagem numérica menor que cinco.

Tabela S4. Frequência dos haplótipos no gene *ADIPOQ* e teste de associação com longevidade em Mulheres (N=673).

SNPs	Haplótipo	Modelo Genético (P-valor)			Frequências Haplótípicas (%)		
		Dominante	Recessivo	Aditivo	Total	Não longevos	Longevos
rs17300539 & rs2241766	G/T	0.319	0.072	0.064	0.79	0.81	0.77
	G/G	0.053	0.676	0.101	0.13	0.12	0.14
	A/T	0.840	ni	0.832	0.06	0.06	0.06
rs17300539 & rs1501299	G/G	0.024	0.783	0.229	0.67	0.66	0.69
	G/T	0.111	0.193	0.072	0.25	0.26	0.22
	A/T	0.850	ni	0.877	0.06	0.06	0.06
rs266729 & rs2241766	C/T	0.421	0.002*	0.007*	0.65	0.68	0.61
	G/T	0.127	0.922	0.225	0.20	0.19	0.22
	C/G	0.031	0.364	0.029	0.13	0.11	0.16
rs266729 & rs1501299	C/G	0.427	0.508	0.948	0.50	0.50	0.49
	C/T	0.477	0.063	0.174	0.29	0.30	0.27
	G/G	0.087	0.329	0.076	0.20	0.18	0.23
rs17300539 & rs266729	G/C	0.748	0.017	0.091	0.70	0.72	0.67
	G/G	0.170	0.545	0.174	0.22	0.21	0.24
	A/C	0.321	0.447	0.448	0.08	0.08	0.09
rs2241766 & rs1501299	T/G	0.747	0.909	0.912	0.55	0.55	0.55
	T/T	0.449	0.023	0.111	0.31	0.32	0.28
	G/G	0.016	0.764	0.027	0.15	0.13	0.17

ni: não incluído devido contagem numérica menor que cinco.

Os valores em negrito indicam resultados estatisticamente significativos ($P < 0,05$).

* $P_c < 0,0125$ ($0,05 / N$ de possíveis haplótipos) foi considerado significativo para corrigir para o número de comparações feitas (Correção de Bonferroni)

Tabela S5. Frequência dos haplótipos no gene *ADIPOQ* e teste de associação com longevidade em Homens (N=373).

SNPs	Haplótipo	Modelo Genético (P-valor)			Frequências Haplótípicas (%)		
		Dominante	Recessivo	Aditivo	Total	Não longevos	Longevos
rs17300539 & rs2241766	G/T	0.176	0.952	0.669	0.80	0.80	0.81
	G/G	0.127	ni	0.201	0.11	0.10	0.13
	A/T	0.051	ni	0.076	0.06	0.07	0.04
rs17300539 & rs1501299	G/G	0.119	0.181	0.084	0.65	0.62	0.69
	G/T	0.587	0.644	0.532	0.27	0.28	0.26
	A/T	0.046	ni	0.068	0.06	0.07	0.04
rs266729 & rs2241766	C/T	0.108	0.752	0.321	0.63	0.64	0.62
	G/T	0.646	0.690	0.600	0.24	0.23	0.23
	C/G	0.665	ni	0.897	0.12	0.12	0.11
rs266729 & rs1501299	C/G	0.463	0.561	0.889	0.44	0.44	0.44
	C/T	0.266	0.530	0.260	0.31	0.32	0.29
	G/G	0.181	0.235	0.124	0.23	0.20	0.26
rs17300539 & rs266729	G/C	0.732	0.947	0.831	0.67	0.66	0.67
	G/G	0.472	0.319	0.328	0.25	0.24	0.27
	A/C	0.045	ni	0.053	0.08	0.10	0.06
rs2241766 & rs1501299	T/G	0.294	0.613	0.344	0.53	0.52	0.55
	T/T	0.234	0.182	0.129	0.33	0.35	0.30
	G/G	0.278	ni	0.435	0.14	0.13	0.15

ni: não incluído devido contagem numérica menor que cinco.

4.2 ARTIGO PUBLICADO: *TCF7L2*

Artigo referente ao estudo de associação do SNP rs7903146 do gene *TCF7L2* com diabetes e obesidade na coorte de idosos do projeto SABE. Publicado em 05 de maio de 2021 na revista *PeerJ*, tendo a estudante de doutorado Lais de Lima Bride como primeiro autor. Segue a partir da próxima página a carta de aceite, o artigo na íntegra e seu suplemento.

DOI: [10.7717/peerj.11349](https://doi.org/10.7717/peerj.11349)

Disponível em: <https://peerj.com/articles/11349/>



Submitted 27 October 2020

Accepted 4 April 2021 Published 5 May 2021

Corresponding author Flávia Imbroisi Valle Errera, flavia.valle@ufes.br

Academic editor

Antonio Palazón-Bru

Additional Information and Declarations can be found on page 13

DOI 10.7717/peerj.11349

© Copyright 2021 Bride et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil

Lais Bride¹, Michel Naslavsky², Guilherme Lopes Yamamoto², Marília Scliar²,
Lucia HS Pimassoni³, Paola Sossai Aguiar¹,
Flavia de Paula^{1,4}, Jaqueline Wang², Yeda Duarte^{5,6},
Maria Rita Passos-Bueno², Mayana Zatz² and
Flávia Imbroisi Valle Errera^{1,4}

¹

Biotechnology Graduate Program, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil ²

Biosciences Institute, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

³

School of Science of Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, Espírito Santo, Brazil

⁴

Department of Biological Sciences, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil ⁵

School of Nursing, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

⁶

School of Public Health, University of São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brazil

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are complex pandemic diseases in the 21st century. Worldwide, the T allele rs7903146 in the *TCF7L2* gene is recognized as a strong GWAS signal associated with T2DM. However, the association between the C allele and obesity is still poorly explored and needs to be replicated in other populations. Thus, the primary objectives of this study were to evaluate the *TCF7L2* rs7903146 association with T2DM according to BMI status and to determine if this variant is related to obesity and BMI variation in a cohort of elderly Brazilians.

Methods: A total of 1,023 participants from an elderly census-based cohort called SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento—Health, Well-Being and Aging) were stratified by BMI status and type 2 diabetes presence. The *TCF7L2* genotypes were filtered from the Online Archive of Brazilian Mutations (ABraOM—Online Archive of Brazilian Mutations) database, a web-based public database with sequencing data of samples of the SABE's participants. Logistic regression models and interaction analyses were performed. The BMI variation (Δ BMI) was calculated from anthropometric data collected in up to two time-points with a ten-year assessment interval.

Results: The association between the rs7903146 T allele and T2DM was inversely proportional to the BMI status, with an increased risk in the normal weight group (OR 3.36; 95% CI [1.46–7.74]; $P = 0.004$). We confirmed the T allele association with risk for T2DM after adjusting for possible confounding variables (OR 2.35; 95%

CI [1.28–4.32]; $P = 0.006$). Interaction analysis showed that the increased risk for T2DM conferred by the T allele is modified by BMI ($P_{\text{interaction}} = 0.008$), age

($P_{\text{interaction}} = 0.005$) and gender ($P_{\text{interaction}} = 0.026$). A T allele protective effect against obesity was observed (OR 0.71; 95% CI [0.54–0.94]; $P = 0.016$). The C allele increased obesity risk (OR 1.40; 95% CI [1.06–1.84]; $P = 0.017$) and the CC genotype showed a borderline association with abdominal obesity risk (OR 1.28; 95% CI [1.06–1.67]; $P = 0.045$). The CC genotype increased the obesity risk factor after adjusting for possible confounding variables (OR 1.41; 95% CI [1.06–1.86]; $P = 0.017$). An increase of the TT genotype in the second tertile of Δ BMI values was observed in participants without type 2 diabetes (OR 5.13; 95% CI [1.40–18.93]; $P = 0.009$) in the recessive genetic model.

Conclusion: We confirmed that the rs7903146 is both associated with T2DM and obesity. The *TCF7L2* rs7903146 T allele increased T2DM risk in the normal weight group and interacted with sex, age and BMI, while the C allele increased obesity risk. The TT genotype was associated with a lesser extent of BMI variation over the SABE study's 10-year period.

Subjects Genetics, Diabetes and Endocrinology, Geriatrics, Medical Genetics, Metabolic Sciences

Keywords *TCF7L2*, rs7903146, Type 2 diabetes, Obesity, BMI

How to cite this article Bride L, Naslavsky M, Lopes Yamamoto G, Scliar M, Pimassoni LH, Sossai Aguiar P, de Paula F, Wang J, Duarte Y, Passos-Bueno MR, Zatz M, Imbroisi Valle Errera F. 2021. *TCF7L2* rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. PeerJ 9:e11349

1 INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity are considered pandemic diseases. They are interconnected by insulin mechanisms and characterized by complex interactions between environmental and genetic factors (Haupt et al., 2010; Chen et al., 2018; Grant, 2019). In this context, crucial T2DM genes involved in insulin production, processing, trafficking and secretion can also play a significant role in obesity development (Noordam et al., 2017; Fernández-Rhodes et al., 2018). The *TCF7L2* (10q25.2), one of these genes, encodes a transcription factor member of the Wnt signaling pathway known to act on vital functions of β cells and glucose metabolizing tissues (Cropano et al., 2017).

The rs7903146 T allele in *TCF7L2* is the strongest GWAS signal for T2DM risk in different populations across the world and it is associated with insulin synthesis, processing, secretion and action mechanisms (Grant et al., 2006; Cauchi et al., 2008b; Bouhaha et al., 2010; Zhou et al., 2014; Corella et al., 2016; Cropano et al., 2017). The genetic susceptibility for T2DM is modulated by BMI, suggesting a potential relationship between the rs7903146 variant and risk for obesity. Such factors may be related to the *TCF7L2* expression and the Wnt pathway regulation of adipose tissue (Ross et al., 2000; Grant et al., 2006; Zhou et al., 2014; Cropano et al., 2017; Chen et al., 2018).

The Wnt signaling pathways negatively regulate adipogenesis and play important metabolic and developmental roles in adipose tissue composition and functioning (Chen & Wang, 2018). Although the *TCF7L2* encodes the main effector involved in this signaling pathway, few studies investigate the association between the rs7903146 and risk for obesity (Haupt et al., 2010; Al-Daghri et al., 2014; Locke et al., 2015; Abadi et al., 2017; Muller et al., 2019). These studies reported an association between the rs7903146 C allele and the risk for obesity. In this sense, validation research for the association in other populations is compelling (Grant, 2019).

We hypothesize that the rs7903146 variant is associated not only with T2DM but also with obesity. We aimed to explore the relation between T2DM risk conferred by the rs7903146 SNP and BMI status, verifying differences among the rs7903146 genotypes on BMI variation over a ten-year period. Furthermore, we performed interaction analyses of this genetic variant with BMI, age and gender.

2 MATERIALS & METHODS

Study cohort

We recruited elderly volunteers from a health survey called SABE (Saúde, Bem Estar e Envelhecimento—Health, Well-Being and Aging). SABE was carried out in São Paulo, Brazil, under the coordination of the Pan American Health Organization. The project was initially a multicenter health survey and well-being of older people in seven Caribbean and Latin American urban centers (Bridgetown, Barbados; Buenos Aires, Argentina; Havana, Cuba; Mexico City, Mexico; Montevideo, Uruguay; Santiago, Chile; and São Paulo, Brazil). The Brazilian center has since adopted a longitudinal approach with a new data collection every five years, under the coordination of the Public Health School at the University of São Paulo (Lebrão & Laurenti, 2005).

SABE was approved by the Ethics in Research Committee of the School of Public Health of the University of São Paulo and the Brazilian National Committee for Ethics in Research under protocol number 2015/12837/1.015.223. All participants signed an informed consent form under the Brazilian regulatory requirements of research with human subjects. A detailed description of the study population, including demographic characteristics, clinical and anthropometric data, medical history and socioeconomic background, has been previously published (Lebrão & Laurenti, 2005).

In addition, SABE was approved by the Institutional Review Board of the University of São Paulo School of Public Health (CAAE: 47683115.4.0000.5421, Review: 3.600.782). All genomic dataset subjects have agreed to participate in this study and signed the written informed consent form approved by CEP/CONEP (Brazilian local and national Ethical Committee Boards).

Clinical and anthropometric characteristics

Data was collected by a specific standardized questionnaire (C10) proposed by the Pan American Health Organization (PAHO), which was translated and adapted for use in Brazil (Naslavsky et al., 2017). Trained interviewers administered the questionnaire in subjects' households. The T2DM was considered self-reported if the subject provided an affirmative answer to the question, "Have you ever been told by a doctor or other health professional that you have diabetes or high blood sugar levels?". Blood was withdrawn and submitted to biochemical and genomic analyses.

We assessed the following demographic and health variables: gender, age, fasting plasma glucose (mg/dL), glycosylated hemoglobin (%), total cholesterol (mg/dL), fasting triglyceride (mg / dL), LDL cholesterol (mg/dL), HDL cholesterol (mg/dL), systolic pressure (mmHg), diastolic pressure (mmHg), BMI (kg/m²), waist circumference (cm), hip circumference (cm), and hip-waist ratio (cm/cm). All participants with T2DM and/or with blood glucose levels above 100 mg/dL were considered hyperglycemic.

For anthropometric evaluation, the weight was measured using a portable scale (Seca, Germany), and the height was measured using an anthropometer (Harpenden, England). Waist circumference was measured using an inelastic measurement tape placed on the midpoint between the lower margin of the last palpable rib and the top of the iliac crest. Hip circumference was measured around the widest portion of the buttocks.

The BMI was calculated from weight and height at baseline from the ratio of body weight (in kilograms) to height in square meters. We stratified individuals into three groups according to the World Health Organization (WHO) criteria for BMI classification: normal weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²) and obesity (≥30.0 kg/m²). Abdominal obesity was defined by the waist circumference >88 cm for women and >102 cm for men. Anthropometric data were analyzed twice over 10 years (2000 and 2010). The BMI variation (Δ BMI) of each elderly was obtained from the difference between the BMI measured in the collection years 2010 and 2000.

After excluding subjects with incomplete data, this study was carried out in a multiethnic population of 1,023 elderly individuals. The cohort included men and women whose anthropometric, biochemical, and genetic information were evaluated to verify association with T2DM, obesity, and BMI variation over ten years.

Next-generation sequencing data

We selected the *TCF7L2* rs7903146 SNP because of its high predictive power (effect size \times allele frequency) in the Latin American population. It is also localized in a gene related to various cellular processes involved in T2DM development (Berumen et al., 2019). We filtered the *TCF7L2* rs7903146 genotypes from the whole-genome sequencing dataset of SABE, the second phase of genomic analyses following the dataset deposited in ABraOM—Arquivo Brasileiro Online de Mutações (Online Archive of Brazilian Mutations, <http://abraom.ib.usp.br>). Quality control of genotypes and variants is described by Naslavsky et al. (2017) and by Naslavsky et al. (2020).

Statistical analysis

Data regarding continuous variables were expressed as percentages and the mean \pm standard deviation (SD) and percentages for categorical variables. The one-sample Kolmogorov–Smirnov test was used to test the normality. Differences between groups for categorical data were tested by χ^2 analysis, while Independent Samples Mann–Whitney U test and the Kruskal–Wallis test were used for continuous data. Allele frequencies were determined by gene counting and Hardy–Weinberg equilibrium deviations were verified using a χ^2 test.

Allele and genotype distributions among groups were evaluated with χ^2 test or Fisher’s exact test. The level of significance adopted was $P < 0.05$. Logistic regression models were developed after adjusting for age and gender and were performed to assess the independent role of the *TCF7L2* genotype. Interaction analysis was performed. The rs7903146 genotypic frequencies were compared among the Δ BMI tertiles. SPSS (version 25.0.0.0) software was used for general statistics.

A power analysis was performed using the software GPower version 3.1.9.2 to verify the rs790314 association with T2DM and obesity. The sample size was 1,023, and to perform the power analysis were considered: a significance level of 0.05, the OR of 1.3, a statistical power of 90%, the expected squared coefficient of multiple correlations (R^2) of 0.25 (moderate association).

3 RESULTS

The main clinical features of the 1,023 participants are depicted in [Table 1](#). The median age of participants was 71.4 years old (59–99 years old), and 64.32% of participants were women. The three groups clustered by BMI status contain 280 subjects with normal weight, 424 with overweight and 319 with obesity ([Table 1](#)). These groups did not differ in systolic pressure, total cholesterol and LDL cholesterol. However, groups differed in gender ratio, age, waist circumference, hip circumference, hip-waist ratio, diastolic pressure, plasma glucose, glycated hemoglobin, fasting triglyceride, HDL cholesterol and number of subjects with T2DM and arterial hypertension ([Table 1](#)).

Table 1 Anthropometric and biochemical characteristics according to Body Mass Index status.

Variable	Unit	Normal-weight	Overweight	Obesity	P
Population size	N	280	424	319	–
Gender M/F	N/N	115/165	183/241	67/252	<0.0001
Age	years old	74.3 (65.8–82.6)	71.6 (64.5–79.2)	67.9 (64.0–75.2)	<0.0001
BMI	kg/m ²	22.8 (21.0–24.0)	27.3 (26.2–28.4)	33.1 (31.2–35.9)	<0.0001
Waist circumference	cm	82.0 (77.8–87.0)	94.0 (89.0–99.0)	105.0 (100.0–110.0)	<0.0001
Hip circumference	cm	93.0 (90.0–96.0)	101.0 (98.0–104.0)	113.0 (108.0–120.0)	<0.0001
Hip-waist ratio	cm/cm	0.88 (0.83–0.93)	0.93 (0.88–0.98)	0.91 (0.87–0.97)	<0.0001
Systolic pressure	mmHg	134.3 (121.7–152.0)	138.0 (127.7–153.0)	138.0 (125.0–155.0)	0.0664
Diastolic pressure	mmHg	76.2 (68.3–85.8)	79.7 (72.0–86.3)	81.0 (74.2–90.0)	<0.0001
Plasma glucose	mg/dL	85.0 (78.0–95.0)	88.0 (81.0–102.3)	93.0 (84.0–107.0)	<0.0001
Glycated hemoglobin	%	5.7 (5.5–6.0)	5.8 (5.6–6.1)	5.9 (5.6–6.3)	<0.0001
Total cholesterol	mg/dL	202.5 (177.0–234.5)	200.0 (176.0–228.0)	207.0 (180.0–230.5)	0.3732
Fasting triglyceride	mg/dL	102.5 (75.0–137.3)	116.5 (89.8–167.3)	126.0 (94.0–168.5)	<0.0001
LDL cholesterol	mg/dL	126.0 (104.0–148.0)	124.0 (104.8–149.0)	130.0 (106.5–151.0)	0.7908
HDL cholesterol	mg/dL	52.0 (42.8–62.0)	45.0 (38.0–54.0)	47.0 (41.0–56.0)	<0.0001
T2DM	N (%)	51 (18)	117 (28)	92 (29)	0.0048
Hypertensive	N (%)	166 (59)	279 (66)	254 (80)	<0.0001

Notes:

Data are presented as median and range for the most variables; P-value with Kruskal–Wallis test for quantitative variables and Chi-square test for qualitative data.

BMI classification criteria: normal-weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²), obesity (≥30.0 kg/m²).

P, P-value; T2DM, type 2 diabetes mellitus; M/F, male/female; BMI, body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

The genotypic distributions for the rs7903146 were in Hardy–Weinberg equilibrium in all groups (All $P > 0.05$). These genotypic and allelic distributions of participants with and without T2DM according to BMI status are shown in [Table S1](#) (All $P > 0.05$). In addition, the analysis of ancestries frequency is demonstrated in [Table S2](#). There was a significant difference in European contribution among the genotypes ($P = 0.007$) and between Non-T2DM and T2DM groups ($P = 0.020$).

The TT genotype was more frequent in the T2DM group ($P = 0.0001$). The *TCF7L2* rs7903146 T allele, in association with T2DM, was confirmed on the recessive genetic model (OR = 1.89; 95% CI [1.21–2.95]; $P = 0.004$), but no significant associations were detected with other phenotypes ([Table S3](#)). Significant association signals were detected between hyperglycemia and the T allele on the dominant genetic model (OR = 1.77; 95% CI [2.61–1.20]; $P = 0.004$) as well as on the log-additive model (OR = 1.56; 95% CI [2.09–1.17]; $P = 0.002$) ([Table S4](#)). Yet, a C allele protective effect was also observed against T2DM under dominant (OR = 0.51; 95% CI [0.32–0.80]; $P = 0.003$), additive (OR = 0.50; 95% CI [0.31–0.81]; $P = 0.004$) and allelic (OR = 0.79; 95% CI [0.64–0.98]; $P = 0.031$) genetic models ([Table S5](#)).

The regression analysis showed a risk for T2DM on TT carriers even after adjusting for all confounds depicted in [Table 1](#) ([Table 2](#)). However, the interaction analysis demonstrated that BMI modifies the association between TT genotype and T2DM risk (OR = 1.02; 95% CI [1.01–1.04]; $P_{\text{interaction}} = 0.008$). This result reinforces the logistic regression analysis stratified by BMI status, which showed that the risk for T2DM conferred by T allele is higher in the normal weight group, with the following odds ratios: (OR = 3.36; 95% CI [1.46–7.74]; $P = 0.004$) for the recessive model and (OR = 3.21; 95% CI [1.31–7.87]; $P = 0.011$) for the additive model ([Table 3](#)). In addition, the T allele and age interaction analysis demonstrated that the increased T2DM risk in TT carries is maintained, and the age affects this association (OR = 1.01; 95% CI [1.00–1.02];

$P_{\text{interaction}} = 0.005$). Association tests separated by gender showed a borderline association between the TT genotype and risk for T2DM in men (OR = 2.19; 95% CI [1.05–4.58]; $P = 0.042$). Tests also reported a trend for association in women (OR = 1.75; 95% CI [1.00–3.07]; $P = 0.055$). After grouping subjects from the normal weight and overweight groups and excluding the obese group, we observed association both in men (OR = 2.64; 95% CI [1.16–5.98]; $P = 0.020$) and women (OR = 2.14; 95% CI [1.08–4.21]; $P = 0.028$). However, in the normal weight group, we noticed a strong association in men (OR = 5.48; 95% CI [1.57–19.10]; $P = 0.008$) while there was no association in women. Furthermore, this result is also reinforced by the interaction analysis of the TT genotype and gender on the risk for T2DM (OR = 1.87; 95% CI [1.08–3.25]; $P_{\text{interaction}} = 0.026$).

Table 2 Association between rs7903146 TT genotype and risk for Type 2 diabetes adjusted for the confounding variables.

Possible confounding variable	P-value	Odds ratio	95% Confidence interval
Age (years old)	0.005	1.89	[1.21–2.95]
Gender (N)	0.005	1.90	[1.22–2.97]
BMI (kg/m ²)	0.003	1.95	[1.25–3.06]
Waist circumference (cm)	0.004	1.93	[1.23–3.02]
Diastolic pressure (mmHg)	0.006	1.88	[1.20–2.93]
Glycated hemoglobina (%)	0.004	2.34	[1.31–4.18]
Fasting triglyceride (mg/dL)	0.005	1.90	[1.22–2.97]
HDL cholesterol (mg/dL)	0.006	1.87	[1.19–2.92]
European ancestrie (%)	0.005	1.92	[1.21–3.05]
All confounders toghether	0.006	2.35	[1.28–4.32]

Note:

Regression logistic analysis was adopted.

Table 3 Association of the rs7903146 T allele with type 2 diabetes mellitus according to Body Mass Index status.

BMI status	N	Dominant model (CC Vs CT + TT)		Recessive model (CC + CT Vs TT)		Additive model (CC Vs TT)		Allelic model (C Vs T)		P
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)		
Normal weight	280	1.23 [0.66–2.27]	0.512	3.36 [1.46–7.74]	0.004	3.21 [1.31–7.87]	0.011	1.52 [0.97–2.36]	0.066	
Overweight	424	1.20 [0.78–1.86]	0.401	1.96 [0.99–3.87]	0.054	1.98 [0.96–4.10]	0.065	1.27 [0.92–1.74]	0.141	
Obesity	319	1.15 [0.71–1.88]	0.565	1.23 [0.51–2.98]	0.642	1.31 [0.53–3.28]	0.560	1.13 [0.78–1.66]	0.516	
Normal weight + overweight	704	1.22 [0.86–1.73]	0.276	2.31 [1.37–3.90]	0.002	2.34 [1.34–4.08]	0.003	1.34 [1.04–1.73]	0.025	
Overweight + obesity	743	1.16 [0.84–1.60]	0.370	1.59 [0.93–2.72]	0.089	1.65 [0.94–2.89]	0.082	1.19 [0.94–1.52]	0.155	
Total	1023	1.16 [0.87–1.54]	0.305	1.90 [1.22–2.97]	0.005	1.94 [1.21–3.10]	0.006	1.25 [1.01–1.54]	0.042	

Notes:)0 kg/m².

Volunteers without type 2 diabetes mellitus were considered as the control group.

BMI classification criteria: normal-weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²), obesity (≥ 30 kg/m²), P-value; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio OR adjusted for sex and age.

Table 4 Association of the rs7903146 C allele with the Body Mass Index Status.

Control group	Case group	Dominant model (TT Vs CC + CT)		Recessive model (TT + CT Vs CC)		Additive model (TT Vs CC)		Allelic model (T Vs C)		P
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)		
Normal-weight	Overweight	1.24 [0.74–2.09]	0.410	0.92 [0.68–1.26]	0.611	1.15 [0.67–1.98]	0.615	1.00 [0.79–1.26]	0.984	
Normal-weight	Obesity	1.60 [0.88–2.92]	0.122	1.41 [1.00–1.98]	0.052	1.73 [0.93–3.21]	0.081	1.34 [1.03–1.75]	0.029	
Normal-weight	Obesity + overweight	1.32 [0.82–2.13]	0.253	1.08 [0.81–1.43]	0.604	1.31 [0.80–2.15]	0.286	1.10 [0.89–1.36]	0.373	
Normal-weight + overweight	Obesity	1.29 [0.78–2.11]	0.317	1.40 [1.06–1.84]	0.017	1.48 [0.89–2.47]	0.132	1.28 [1.03–1.58]	0.024	

Notes:

P, P-value; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio OR adjusted for sex and age.

BMI classification criteria: normal-weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²), obesity (≥ 30.0 kg/m²).

The association between the rs7903146 variant and obesity status was analyzed and the T allele conferred protection against obesity on the dominant model (OR = 0.71; 95% CI [0.54–0.94]; P = 0.016) (Table S6). This result leads us to believe that there is an association between the C allele and obesity. Our analysis revealed a CC genotype association with obesity risk on the recessive model (OR = 1.40; 95% CI [1.06–1.84]; P = 0.017) (Table 4). The regression analysis showed a higher risk for obesity on CC carriers even after adjustment for all the possible confounds (OR = 1.41; 95% CI [1.06–1.86]; P = 0.017) (Table 5). Additionally, we observed a borderline association with abdominal obesity in subjects with CC genotype (OR = 1.29; 95% CI [1.28–1.67]; P = 0.045).

Analysis of BMI variation over ten years of SABE study revealed a different distribution of rs7903146 genotypes among Δ BMI tertiles (Tables S7 and S8). We observed an increase in the TT genotype in the Δ BMI second tertile compared to the first tertile. The increased frequency in the TT genotype was detected on the recessive genetic model (OR = 2.00; 95% CI [1.01–3.97]; P = 0.044) and in participants without T2DM, both on the additive (OR = 5.13; 95% CI [1.40–18.93]; P = 0.009) as on the recessive model (OR = 5.13; 95% CI [1.43–18.37]; P = 0.010) (Table S7). No significant values were found among individuals with T2DM (Table S8).

Table 5 Association between rs7903146 CC genotype and risk for obesity adjusted for the confounding variables.

Possible confounding variable	P-value	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Age (years old)	<0.001	0.96	[0.95–0.98]
Gender (N)	<0.001	2.85	[2.08–3.89]
Diastolic pressure (mmHg)	<0.001	1.02	[1.01–1.03]
Glycated hemoglobina (%)	0.032	1.13	[1.01–1.27]
Fasting triglyceride* (mg/dL)	0.034	1.00	[1.00–1.00]
HDL cholesterol (mg/dL)	0.443	1.00	[0.99–1.00]
All confounders together	0.017	1.41	[1.06–1.86]

Notes:

* Association between rs7903146 CC genotype and obesity adjusted by fasting triglyceride: P = 0.034; OR = 1.0016; 95% Confidence Interval = 1.0001–1.0031.

Regression logistic analysis was adopted.

4 DISCUSSION

We evaluated the *TCF7L2* rs7903146 association with T2DM and obesity. We explored whether the strength of association with T2DM depends on BMI status (normal-weight, overweight and obesity). The differences in BMI variation over ten years on C and T allele carriers were also investigated. We confirmed that the T allele risk confers risk for T2DM, and it is influenced by BMI status, age and gender. The TT genotype conferred a protective effect against obesity and the CC genotype was associated with risk for obesity. Moreover, the TT genotype was associated with a lower BMI variation over a 10-year period in our elderly cohort.

According to the Allele Frequency Aggregator (ALFA) project from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) database, the worldwide frequency for the rs7903146 T allele is around 0.29 (Phan et al., 2020). In our population, T allele frequency varied from 0.27 to 0.33 among the categories, except for the normal weight diabetic elderly group. For this group, the T allele frequency was around 0.40 (Table S1). Thereafter, we performed regression analysis adjusted for gender and age, which confirmed the rs7903146 T allele risk for T2DM in the total population (Table 3).

Other Brazilian studies also reported the rs7903146 T allele association with risk for T2DM (Barra et al., 2012; Assmann et al., 2017). However, these studies did not investigate the influence of BMI on diabetes risk or addressed this issue considering an elderly population. Thus, we verified an increased risk for T2DM conferred by the rs7903146 T allele in lower BMI participants. This risk was higher in the normal weight group (OR = 3.36; 95% CI [1.46–7.74]; P = 0.004) (Table

3). Previous studies, with populations from other countries, also reported a higher risk for T2DM when the BMI is lower (Cauchi et al., 2006, 2008b; Bouhaha et al., 2010; Corella et al., 2016). Cauchi et al. (2008) and Corella et al. (2016) observed odds ratios of 1.89 (95% CI [1.67–2.14]) and 2.32 (95% CI [1.90–2.85]) in individuals without obesity, respectively. Meanwhile, Bouhaha et al. (2010) reported an odds ratio (OR = 3.24; 95% CI [1.10–9.53]) similar to our results. Perry et al. (2012), when analyzing 36 diabetes *loci*, verified, in 29 of them, a higher risk for T2DM in normal weight individuals compared to obese individuals.

The rs7903146 T allele may have a more significant impact on individuals without obesity. This impact is due not to the obesity-induced insulin resistance but due to pancreatic dysfunction, indicating that β -cell impairment predicts a future T2DM in subjects with lower BMI (Cauchi et al., 2008b; Bouhaha et al., 2010). Among leaner subjects, the β -cell compensation is lower, while among people with obesity, the compensation is higher (Watanabe et al., 2007). Plasmids carrying the T allele showed more robust transcriptional activity when compared to those with the C allele. In addition, pancreatic cells with T allele carriers showed impaired proinsulin processing, resulting in a high level of proinsulin in the plasma and an increased proinsulin/insulin ratio (Stolerman et al., 2009). Human islets have a higher degree of open chromatin, corroborating that the T allele leads to an increased expression of *TCF7L2* and decreased insulin content and secretion (Zhou et al., 2014). Additionally, Zhou et al. (2014) demonstrated that in islets from CC genotype carriers, *TCF7L2* mRNA expression was negatively associated with the genes *ISL1*, *MAFA* and *NKX6.1* but not with *MAFA* and *NKX6.1* in CT/TT genotype carriers. This finding reinforces the β -cell impairment in T allele risk carriers.

The difference in the association of genes between men and women has been previously explored. Interestingly, there is evidence that the *TCF7L2* gene behaves differently in women and men. Moreover, He, Zhong & Cui (2014) conducted an integrated approach and observed gender differences in association signals at the gene-level and pathway-level. In this study, the *TCF7L2* association was found only in male subjects, and all SNPs in this gene, considering the female population, did not show significance. Since *TCF7L2* belongs to several enriched pathways and is widely recognized as a gene conferring risk of T2DM, the authors performed the same analysis but deleting this gene in all pathways.

They observed no significant change between pathway signals with and without the *TCF7L2* gene in the female group, while the strong signals in the male group were almost nonexistent after deleting the gene. This evidence suggests a potential difference in T2DM etiology in the pathway-level for each gender group. The authors verified that the significance of the pathways in the male group is primarily dominated by the *TCF7L2* gene (He, Zhong & Cui, 2014).

Berumen et al. (2019) investigated the influence of several factors on T2DM variability in Mexico. The authors observed that the factors contributed more in men (33.2%) than in women (25%). In addition, genes played a substantially more important role in men than in women (14.9% vs. 5.5%), while obesity and parental history played a similar role in both genders. Genes and parental history appeared to play a more significant role than obesity in T2DM. According to Berumen et al., the effect of *TCF7L2* on men is more significant when the disease is diagnosed at ≤ 45 years of age than when it is diagnosed at an older age, especially for the homozygous risk allele (OR = 4.62 and 2.59, respectively). Thus, the previously mentioned studies could explain the interaction between the T allele and gender on diabetes risk, which was observed in our study.

Our selected gene variant represents only a fraction of the studied gene's potential variation and the mechanisms involving *TCF7L2*, T2DM and obesity. Additional genetic studies with other variants are needed better to understand the *TCF7L2* role in these complex diseases. The rs12255372 variant in intron 4 of the *TCF7L2* gene showed strong linkage

disequilibrium (LD) with rs7903146 (Pang, Smith & Humphries, 2013). Moreover, subjects homozygous for the risk-associated allele showed higher gene expression in pancreatic islets and were more than twice as likely to develop T2DM as non-carriers (Lyssenko et al., 2007; Pang, Smith & Humphries, 2013). Prior association studies reported a lack of association between the rs7903146 T allele and obesity status (Cauchi et al., 2008b; Stolerman et al., 2009; Bouhaha et al., 2010; Al-Safar et al., 2015). However, we verified a T allele protective effect against obesity

(Table S6), corroborating results reported in more recent studies (Noordam et al., 2017; Fernández-Rhodes et al., 2018). A cross-sectional analysis conducted in middle-aged participants (mean age of 55.9 ± 6.0 years) reported a T allele association with lower BMI and mean total body fat (Noordam et al., 2017). Furthermore, Fernández-Rhodes et al. (2018) showed an association between TT genotype, decreased waist circumference and lower mean BMI at multiple time points in the life course. This protection against obesity might be due to reduced insulin production and secretion related to the rs7903146 T allele once insulin stimulates the increased glucose uptake in adipocytes. Insulin plays, therefore, a pro-obesogenic role both from its anabolic effect on lipid accumulation and due to compensatory eating to prevent episodes of hypoglycemia (Zhou et al., 2016).

Multiple factors are related to the changes in body composition with aging. From the fourth decade onwards, the muscle mass declines and accounts for reduced resting metabolic rates, which contribute to the gradual increase in body fat in elderly subjects (Gallagher et al., 1998; Sayer et al., 2008). Around 75 years of age, the BMI appears to be stable, yet it is overestimated due to an increase in fat mass and a decrease in lean mass and bone density (Ponti et al., 2020). In this sense, due to sarcopenic obesity, it is not easy to differentiate lean and obese elderly. BMI cutoff points are still controversial for this range of age and, therefore, BMI classification is a limiting factor for our cohort. However, the BMI variation is a substantial risk predictor for elderly and the rs7903146 T allele protective effect against obesity deserves attention—especially since thinness is a significant risk factor in old age, and weight loss is closely related to the frailty syndrome and other health complications (Aune et al., 2016; Di Angelantonio et al., 2016; Ponti et al., 2020).

Studies have reported clinical implications of sarcopenic obesity in subjects with T2DM (Khadra et al., 2019; El Ghoch, Calugi & Grave, 2018; Kim & Park, 2018). A recent meta-analysis observed that the presence of sarcopenic obesity increases the T2DM risk by 38% concerning those without sarcopenic obesity (OR = 1.38, 95% CI [1.27–1.50]) (Khadra et al., 2019). The commonly accepted mechanism interconnecting T2DM and sarcopenic obesity involves an increase in fat mass, decrease in lean mass, chronic inflammation and insulin resistance; however, the mechanism itself is still unclear (Ponti et al., 2020). It can thus be said that the interaction between the T allele and age on diabetes risk observed in our elderly cohort could be related to the sarcopenic obesity in older adults and the age-related decline in resting metabolic rates.

Our data further suggest a differential effect of rs7903146 genotypes in BMI variation only in elderly subjects without T2DM (Table S7). Minor variation in BMI was observed among the TT genotype during the SABC 10-year period. This conclusion is drawn from the increased number of TT subjects without T2DM on the second tertile of Δ BMI values (Table S7). The same result is found in interventional studies that verified lower BMI variation in rs7903146 T allele carriers (Haupt et al., 2010; Kaminska et al., 2012; Roswall et al., 2014). Mattei et al. (2012) observed a greater loss of lean mass for CC subjects on a low-fat diet compared to TT (Mattei et al., 2012). Similarly, less weight gain per year was observed in patients with the T allele compared to the C allele after adopting a Mediterranean diet (Roswall et al., 2014). According to Fisher et al. (2012), the rs7903146 C allele arose during the transition from hunter-gatherer to agricultural practices,

with a consequent reduction of protein sources. Carriers of the rs7906146 T allele were then selectively adapted to maintain weight stability under low-protein conditions (Fisher et al., 2012).

Helgason et al. (2007) reported that the rs7903146 T allele was the probable ancestral allele, serving for a better subjacent mutation. In addition, the authors identified a haplotype with the C allele (HapA). This haplotype indicates positive selection, besides the association with BMI and altered concentrations of ghrelin and leptin. It further indicates that the selective advantage of HapA may have been mediated through effects on energy metabolism (Helgason et al., 2007). Corroborating with these findings, the most significant GWAS meta-analysis for BMI so far (~300,000 subjects) reported a C allele association with BMI (Locke et al., 2015). Although the extent of clinical variability associated with the C allele is not fully known, significant associations between the rs7903146 C allele and BMI and/or waist circumference were observed in a Saudi population (Al-Daghri et al., 2014), in European adults (Abadi et al., 2017) and American Indians (Muller et al., 2019).

CC genotype subjects expressed more transcripts containing the alternative spliced exons (13 and 13a) in their adipose tissue associated with BMI and body fat percentage than the T allele carriers (Kaminska et al., 2012). Furthermore, in addition to nine diabetes-associated genes, five in seven *TCF7L2* splice forms were differentially expressed by comparing leukocyte cells of carriers of the CC and CT/TT genotypes. This ratio might reflect a significant change in gene interactions and responsible networks as glucose homeostasis, adipogenesis and others (Vaquero et al., 2012). In this sense, the *TCF7L2* alternative splicing in the adipose tissue could be regulated by health, disease, weight loss and insulin resistance (Mondal et al., 2010; Kaminska et al., 2012; Vaquero et al., 2012; Zhou et al., 2014; Chen et al., 2018).

The *TCF7L2* gene plays important metabolic and developmental roles in adipose tissue composition and functioning. Therefore, it is largely hypothesized that the Wnt signaling is critical for obesity development (Chen & Wang, 2018; Chen et al., 2018). This gene is differentially methylated in adipose tissue, exhibiting relevant epigenetic changes to the development of both diabetes and obesity (Nilsson et al., 2014). The *TCF7L2* protein inactivation is associated with increased subcutaneous adipose tissue mass, adipocyte hypertrophy and inflammation (Chen et al., 2018). Furthermore, besides alternative splicing, other regulatory changes seem to be genotype-specific and further affect the *TCF7L2* role in adipose tissue. Several protein factors, including GATA3, a transcription factor that controls the preadipocyte-to-adipocyte transition, bind only to the rs7903146 C allele but not to the T allele under caloric restriction (Cauchi et al., 2008a).

This evidence supports the CC genotype association with the risk of obesity and abdominal obesity in our population. Thus, we speculate that the inverse effects observed in our study of the rs7903146 T and C alleles on risks for diabetes and obesity. Such effects might be related to the *TCF7L2* expression and its genotype-specific effects on the WNT signaling pathway in adipose tissue and others. We recognize the advances in knowledge regarding the production, processing, trafficking and secretion of insulin. However, more studies are required to understand further the mechanisms interconnecting the *TCF7L2* rs7903146 variant, T2DM and obesity.

The main strength of this study is the median age of our population, which exceeds the age of onset of diabetes and obesity, thus minimizing a typical bias in the selection of the control group. As far as we know, this is one of the few association studies that reported an association of the rs7903146 variant with BMI variation during a 10-year-interval assessment. It is also unique to investigate obesity status in an exclusively elderly cohort. Dietary factors play an essential

role in T2DM etiology and the gene-diet interaction could influence T2DM pathogenesis (Ouhaibi-Djellouli et al., 2014; Hindy et al., 2016).

Therefore, the lack of assessment regarding dietary aspects as well as physical activity levels could be a limitation of our study. However, we could detect and confirm the association between T2DM and the rs7903146 T allele in our population, worldwide recognized as the strongest GWAS signal for diabetes risk (Grant, 2019). Despite our population size, we were able to reproduce significant results following more recent studies performed on larger populations (Locke et al., 2015; Abadi et al., 2017; Fernández-Rhodes et al., 2018).

5 CONCLUSIONS

We confirmed that the rs7903146 variant is associated with both T2DM and obesity. This result is supported by evolutive aspects and functional studies concerning the T and C alleles, contributing to knowledge expansion regarding this barely explored association. In addition, we found a TT association with a lower BMI variation in elderly subjects over the ten years of the SABE study. These findings provide a unique contribution to the field of association studies about this polymorphism. Nevertheless, additional studies are needed to understand the *TCF7L2* rs7903146 association with obesity and with BMI variation in different age groups of populations across the world.

6 ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge all volunteers and professionals who participated in the SABE survey. They would also like to thank the Academic Publishing Advisory Center (Centro de

Assessoria de Publicação Acadêmica, CAPA) of the Federal University of Paraná (UFPR) for assistance with English language editing.

7 **ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS**

Funding

This work was supported by INCT/FAPESP via Research, Innovation and Dissemination Centers (2014/50931-3), FAPESP/CEPID (2013/08028-1), National Council for the Development of Science and Technology (CNPq-Casadinho-Procad/Edital 06, Ref.

552672/ 2011-4/MCTI/MEC/CAPES), and CAPES for Lais Bride's scholarship. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Grant Disclosures

The following grant information was disclosed by the authors:

INCT/FAPESP via Research, Innovation and Dissemination Centers: 2014/50931-3.

FAPESP/CEPID: 2013/08028-1.

National Council for the Development of Science and Technology: 552672/ 2011-4/MCTI/MEC/CAPES.

CAPES, FAPES and Federal University of Espírito Santo (Fundo de amparo à pesquisa linha IV – UFES).

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author Contributions

Lais Bride conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Michel Naslavsky conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft. Guilherme Lopes Yamamoto performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Marilia Scliar performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Lucia HS Pimassoni conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Paola Sossai Aguiar conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Flavia de Paula performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Jaqueline Wang performed the experiments, analyzed the data, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Yeda Duarte conceived and designed the experiments, performed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Maria Rita Passos-Bueno conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Mayana Zatz conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Flávia Imbroisi Valle Errera conceived and designed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, authored or reviewed drafts of the paper, and approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

The SABE Study was approved by the Institutional Review Board of the University of São Paulo School of Public Health (CAAE: 47683115.4.0000.5421, Review: 3.600.782). All participants signed the free and informed consent form.

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

Individual-level raw data cannot be publicly shared due to IRB restrictions. Aggregate data is available at <http://abraom.ib.usp.br/> and individual-level genotype and phenotypic data can be

shared upon reasonable request and approval of the research collaboration agreement. To request these data, please contact the database administrator at abraom@ib.usp.br.

usp.br.

Sequencing data:

The WGS data is available in Naslavsky et al.'s [supplemental file](#) at the link: DOI [10.1101/2020.09.15.298026](https://doi.org/10.1101/2020.09.15.298026).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.11349#supplemental-information>.

REFERENCES

- Abadi A, Alyass A, Robiou du Pont S, Bolker B, Singh P, Mohan V, Diaz R, Engert JC, Yusuf S, Gerstein HC, Anand SS, Meyre D. 2017. Penetrance of polygenic obesity susceptibility *loci* across the body mass index distribution. *American Journal of Human Genetics* 101(6):925–938 DOI [10.1016/j.ajhg.2017.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.10.007).
- Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Attas OS, Krishnaswamy S, Mohammed AK, Albagha OM, Alenad AM, Chrousos GP, Alokail MS. 2014. Association between type 2 diabetes mellitus-related SNP variants and obesity traits in a Saudi population. *Molecular Biology Reports* 41(3):1731–1740 DOI [10.1007/s11033-014-3022-z](https://doi.org/10.1007/s11033-014-3022-z).
- Al-Safar H, Hassoun A, Almazrouei S, Kamal W, Afandi B, Rais N. 2015. Association of the genetic polymorphisms in transcription factor 7-like 2 and peroxisome proliferator-activated receptors- γ 2 with type 2 diabetes mellitus and its interaction with obesity status in Emirati population. *Journal of Diabetes Research* 2015:129695 DOI [10.1155/2015/129695](https://doi.org/10.1155/2015/129695).
- Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, Romundstad P, Vatten LJ. 2016. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* 353:i2156 DOI [10.1136/bmj.i2156](https://doi.org/10.1136/bmj.i2156).
- Assmann TS, Duarte GCK, Rheinheimer J, Cruz LA, Canani LH, Crispim D. 2017. The *TCF7L2* rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in SouthernBrazil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 58:918–925 DOI [10.1590/0004-2730000003510](https://doi.org/10.1590/0004-2730000003510).
- Barra GB, Dutra LAS, Watanabe SC, Godoy P, Cruz PSM da, Azevedo MF, Amato AA. 2012. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (*TCF7L2*) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects. *Brazilian Archives of Endocrinology and Metabolism* 2:479–484.
- Berumen J, Orozco L, Betancourt-Cravioto M, Gallardo H, Zulueta M, Mendizabal L, Simon L, Benuto RE, Ramírez-Campos E, Marin M, Juárez E, García-Ortiz H, Martínez-Hernández A, Venegas-Vega C, Peralta-Romero J, Cruz M, Tapia-Conyer R. 2019. Influence of obesity, parental history of diabetes, and genes in type 2 diabetes: a case-control study. *Scientific Reports* 9(1):1–15 DOI [10.1038/s41598-019-39145-x](https://doi.org/10.1038/s41598-019-39145-x).
- Bouhaha R, Choquet H, Meyre D, Kamoun HA, Ennafaa H, Baroudi T, Sassi R, Vaxillaire M, Elgaaied A, Froguel P, Cauchi S. 2010. *TCF7L2* is associated with type 2 diabetes in nonobese individuals from Tunisia. *Pathologie Biologie* 58(6):426–429 DOI [10.1016/j.patbio.2009.01.003](https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.01.003).
- Cauchi S, Choquet H, Gutiérrez-aguilar R, Capel F, Grau K, Proença C, Dina C, Duval A, Balkau B, Marre M, Potoczna N, Langin D, Horber F, Sørensen TIA. 2008a. Effects of *TCF7L2* polymorphisms on obesity in European populations. *Obesity Journal* 16(2):476–482 DOI [10.1038/oby.2007.77](https://doi.org/10.1038/oby.2007.77).

- Cauchi S, Meyre D, Dina C, Samson C, Gallina S, Balkau B, Charpentier G, Stetsyuk V, Staels B, Frühbeck G, Froguel P. 2006. Transcription factor *TCF7L2* genetic study in the French population: expression in human beta-cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes* 55(10):2903–2908 DOI [10.2337/db06-0474](https://doi.org/10.2337/db06-0474).
- Cauchi S, Nead KT, Choquet H, Horber F, Potoczna N, Balkau B, Marre M, Charpentier G, Froguel P, Meyre D. 2008b. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Medical Genetics* 9:45 DOI [10.1186/1471-2350-9-45](https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-45).
- Chen X, Ayala I, Shannon C, Fourcaudot M, Acharya NK, Jenkinson CP, Heikkinen S, Norton L. 2018. The diabetes gene and wnt pathway effector *TCF7L2* regulates adipocyte development and function. *Diabetes* 67(4):554–568 DOI [10.2337/db17-0318](https://doi.org/10.2337/db17-0318).
- Chen N, Wang J. 2018. Wnt/ β -catenin signaling and obesity. *Frontiers in Physiology* 9:1–15 DOI [10.3389/fphys.2018.00792](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00792).
- Corella D, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Quiles L, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Ortega-Calvo M, Serra-Majem L, Gómez-Gracia E, Portolés O, Fiol M, Espino JD, Basora J, Fitó M, Ros E, Ordovás JM. 2016. Polymorphism of the transcription factor 7-like 2 gene (*TCF7L2*) interacts with obesity on type-2 diabetes in the predimed study emphasizing the heterogeneity of genetic variants in type-2 diabetes risk prediction: time for obesity-specific genetic risk sc. *Nutrients* 8(12):793 DOI [10.3390/nu8120793](https://doi.org/10.3390/nu8120793).
- Cropano C, Santoro N, Groop L, Dalla Man C, Cobelli C, Galderisi A, Kursawe R, Pierpont B, Goffredo M, Caprio S. 2017. The rs7903146 variant in the *TCF7L2* gene increases the risk of prediabetes/type 2 diabetes in obese adolescents by impairing β -cell function and hepatic insulin sensitivity. *Diabetes Care* 40(8):1082–1089 DOI [10.2337/dc17-0290](https://doi.org/10.2337/dc17-0290).
- Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, De Gonzalez AB, Cairns BJ, Huxley R, Jackson CL, Joshy G, Lewington S, Manson JAE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, Woodward M, Zheng W, Zhou M, Bansal N, Barricarte A, Carter B, Cerhan JR, Collins R, Smith GD, Fang X, Franco OH, Green J, Halsey J, Hildebrand JS, Ji Jung K, Korda RJ, McLerran DF, Moore SC, O’Keefe LM, Paige E, Ramond A, Reeves GK, Rolland B, Sacerdote C, Sattar N, Anopoulou ES, Stevens J, Thun M, Ueshima H, Yang L, Duk Yun Y, Willeit P, Banks E, Beral V, Chen Z, Gapstur SM, Gunter MJ, Hartge P, Jee SH, Lam TH, Peto R, Potter JD, Willett WC, Thompson SG, Danesh J, Hu FB. 2016. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 388(10046):776–786 DOI [10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).
- El Ghoch M, Calugi S, Grave RD. 2018. Sarcopenic obesity: definition, health consequences and clinical management. *The Open Nutrition Journal Sarcopenic Obesity: Definition, Health Consequences and Clinical Management* 12(1):70–73 DOI [10.2174/1874288201812010070](https://doi.org/10.2174/1874288201812010070).
- Fernández-Rhodes L, Green Howard A, Graff M, Isasi CR, Highland HM, Young KL, Parra E, Below JE, Qi Q, Kaplan RC, Justice AE, Papanicolaou G, Laurie CC, Grant SFA, Haiman C, Loos RJF, North KE. 2018. Complex patterns of direct and indirect association between the transcription factor-7 like 2 gene, body mass index and type 2 diabetes diagnosis in adulthood in the Hispanic community health study/study of Latinos. *BMC Obesity* 5:2–12 DOI [10.1186/s40608-018-0200-x](https://doi.org/10.1186/s40608-018-0200-x).
- Fisher E, Meidtner K, Ångquist L, Holst C, Hansen RD, Halkjær J, Masala G, Østergaard JN, Overvad K, Palli D, Vimalaswaran KS, Tjønneland A, Van Der ADL, Wareham NJ, Sørensen TIA, Loos RJF, Boeing H. 2012. Influence of dietary protein intake and glycemic index on the association between *TCF7L2* HapA and weight

- Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, Wang Z, Krasnow N, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. 1998. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 275(2):E249–E258 DOI [10.1152/ajpendo.1998.275.2.E249](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.2.E249).
- Grant SFA. 2019. The *TCF7L2* locus: a genetic window into the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 42(9):1624–1629 DOI [10.2337/dci19-0001](https://doi.org/10.2337/dci19-0001).
- Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, Helgason A, Stefansson H, Emilsson V, Helgadóttir A, Styrkarsdóttir U, Magnusson KP, Walters GB, Pálsdóttir 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. *Nature Genetics* 38:320–323 DOI [10.1038/ng1732](https://doi.org/10.1038/ng1732).
- Haupt A, Thamer C, Heni M, Ketterer C, Machann J, Schick F, Machicao F, Stefan N, Claussen CD, Häring HU, Fritsche A, Staiger H. 2010. Gene variants of *TCF7L2* influence weight loss and body composition during lifestyle intervention in a population at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 59(3):747–750 DOI [10.2337/db09-1050](https://doi.org/10.2337/db09-1050).
- He T, Zhong PS, Cui Y. 2014. A set-based association test identifies sex-specific gene sets associated with type 2 diabetes. *Frontiers in Genetics* 5:1–8 DOI [10.3389/fgene.2014.00395](https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00395).
- Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, Grant SFA, 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, Thorsteinsdóttir U, Gulcher JR, Kong A, Rotimi C, Stefánsson K. 2007. Refining the impact of *TCF7L2* gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nature Genetics* 39(2):218–225 DOI [10.1038/ng1960](https://doi.org/10.1038/ng1960).
- Hindy G, Mollet IG, Rukh G, Ericson U, Orho-Melander M. 2016. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes & Nutrition* 11(1):25 DOI [10.1186/s12263-016-0524-4](https://doi.org/10.1186/s12263-016-0524-4).
- Kaminska D, Kuulasmaa T, Venesmaa S, Kakela P, Vaittinen M, Pulkkinen L, Pääkkönen M, Gylling H, Laakso M, Pihlajamäki J. 2012. Adipose tissue *TCF7L2* splicing is regulated by weight loss and associates with Glucose and Fatty Acid Metabolism 61(11):2807–2813 DOI [10.2337/db12-0239](https://doi.org/10.2337/db12-0239).
- Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. 2019. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: a systematic review and metaanalysis. *World Journal of Diabetes* 10(5):311–323 DOI [10.4239/wjd.v10.i5.311](https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i5.311).
- Kim K, Park SM. 2018. Association of muscle mass and fat mass with insulin resistance and the prevalence of metabolic syndrome in Korean adults: a cross-sectional study OPEN. *Scientific Reports* 8(1):2703 DOI [10.1038/s41598-018-21168-5](https://doi.org/10.1038/s41598-018-21168-5).
- Lebrão ML, Laurenti R. 2005. Saúde, bem-estar e envelhecimento: o estudo SABE no Município de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia = Brazilian Journal of Epidemiology* 8(2):127–141 DOI [10.1590/S1415-790X2005000200005](https://doi.org/10.1590/S1415-790X2005000200005).
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, Powell C, Vedantam S, Buchkovich ML, Yang J, Croteau-Chonka DC, Esko T, Fall T, Ferreira T, Gustafsson S, Kutalik Z, Luan J, Mägi R, Randall JC, Winkler TW, Wood AR, Workalemahu T, Faul JD, Smith JA, Hua Zhao J, Zhao W, Chen J, Fehrmann R, Hedman ÅK, Karjalainen J, Schmidt EM, Absher D, Amin N, Anderson D, Beekman M, Bolton JL, Bragg-Gresham JL,

- Gong J, Jackson AU, Kanoni S, Kleber ME, Kristiansson K, Lim U, Lotay V, Mangino M, Mateo Leach I, Medina-Gomez C, Medland SE, Nalls MA, Palmer CD, Pasko D, Pechlivanis S, Peters MJ, Prokopenko I, Shungin D, Stančáková A, Strawbridge RJ, Ju Sung Y, Tanaka T, Teumer A, Trompet S, Van der Laan SW, Van Setten J, Van VlietOstaptchouk JV, Wang Z, Yengo L, Zhang W, Isaacs A, Albrecht E, Ärnlöv J, Arscott GM, Attwood AP, Bandinelli S, Barrett A, Bas IN, Bellis C, Bennett AJ, Berne C, Blagieva R, Blüher M, Böhringer S, Bonnycastle LL, Böttcher Y, Boyd HA, Bruinenberg M, Caspersen IH, Ida Chen Y-D, Clarke R, Warwick Daw E, De Craen AJM, Delgado G, Dimitriou M, Doney ASF, Eklund N, Estrada K, Eury E, Folkersen L, Fraser RM, Garcia ME, Geller F, Giedraitis V, Gigante B, Go AS, Golay A, Goodall AH, Gordon SD, Gorski M, Grabe H-J, Grallert H, Grammer TB, Gräßler J, Grönberg H, Groves CJ, Gusto G, Haessler J, Hall P, Haller T, Hallmans G, Hartman CA, Hassinen M, Hayward C, Heard-Costa NL, Helmer Q, Hengstenberg C, Holmen O, Hottenga J-J, James AL, Jeff JM, Johansson Å, Jolley J, Juliusdottir T, Kinnunen L, Koenig W, Koskenvuo M, Kratzer W, Laitinen J, Lamina C, Leander K, Lee NR, Lichtner P, Lind L, Lindström J, Sin Lo K, Lobbens S, Lorbeer R, Lu Y, Mach F, Magnusson PKE, Mahajan A, McArdle WL, McLachlan S, Menni C, Merger S, Mihailov E, Milani L, Moayyeri A, Monda KL, Morken MA, Mulas A, Müller G, Müller-Nurasyid M, Musk AW, Nagaraja R, Nöthen MM, Nolte IM, Pilz S, Rayner NW, Renstrom F, Rettig R, Ried JS, Ripke S, Robertson NR, Rose LM, Sanna S, Scharnagl H, Scholtens S, Schumacher FR, Scott WR, Seufferlein T, Shi J, Vernon Smith A, Smolonska J, Stanton AV, Steinthorsdottir V, Stirrups K, Stringham HM, Sundström J, Swertz MA, Swift AJ, Syvänen A-C, Tan S-T, Tayo BO. 2015. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518(7538):197–206 DOI 10.1038/nature14177.
- Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, Almgren P, Sjögren M, Ling C, Eriksson K, Lethagen Å, 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. *Journal of Clinical Investigation* 117:2155–2163 DOI 10.1172/JCI30706DS1.
- Mattei J, Qi Q, Hu FB, Sacks FM, Qi L. 2012. *TCF7L2* genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *American Journal of Clinical Nutrition* 96(5):1129–1136 DOI 10.3945/ajcn.112.038125.
- Mondal AK, Das SK, Baldini G, Chu WS, Sharma NK, Hackney OG, Zhao J, Grant SFA, Elbein SC. 2010. Genotype and tissue-specific effects on alternative splicing of the transcription factor 7-like 2 gene in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(3):1450–1457 DOI 10.1210/jc.2009-2064.
- Muller YL, Hanson RL, Piaggi P, Chen P, Wiessner G, Okani C, Skelton G, Kobes S, Hsueh W, Knowler WC, Bogardus C, Baier LJ. 2019. Assessing the role of 98 established *loci* for body mass index in American Indians. *Obesity* 27:845–854 DOI 10.1002/oby.22433.
- Naslavsky MS, Scliar MO, Yamamoto GL, Wang JYT, Zverinova S, Karp T, Nunes K, Ceroni JRM, De Carvalho DL, Da Silva Simões CE, Bozoklian D, Nonaka R, Dos Silva NSB, Da Silva Souza A, De Souza Andrade H, Passos MRS, Castro CFB, Mendes CT, Mercuri RLV, Miller TLA, Buzzo JL, Rego FO, Araújo NM, Magalhães WCS, Célia Mingroni-Netto R, Borda V, Guio H, Barreto ML, Lima-Costa MF, Horta BL, Tarazona Santos E, Meyer D, Galante PAF, Guryev V, Castelli EC, Duarte YAO, Passos-Bueno MR, Zatz M. 2020. Whole-genome sequencing of 1,171 elderly admixed individuals from the largest Latin

- American metropolis (São Paulo, Brazil). bioRxiv. Epub ahead of print 16 September 2020 DOI [10.1101/2020.09.15.298026](https://doi.org/10.1101/2020.09.15.298026).
- Naslavsky MS, Yamamoto GL, De Almeida TF, Ezquina SAM, Sunaga DY, Pho N, Bozoklian D, Sandberg TOM, Brito LA, Lazar M, Bernardo DV, Amaro E, Duarte YAO, Lebrão ML, Passos-Bueno MR, Zatz M. 2017. Exomic variants of an elderly cohort of Brazilians in the ABraOM database. *Human Mutation* 38(7):751–763 DOI [10.1002/humu.23220](https://doi.org/10.1002/humu.23220).
- Nilsson E, Jansson PA, Perfilyev A, Volkov P, Pedersen M, Svensson MK, Poulsen P, RibelMadsen R, Pedersen NL, Almgren P, Fadista J, Rönn T, Pedersen BK, Scheele C, Vaag A, Ling C. 2014. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 63(9):2962–2976 DOI [10.2337/db13-1459](https://doi.org/10.2337/db13-1459).
- Noordam R, Zwetsloot CPA, De Mutsert R, Mook-Kanamori DO, Lamb HJ, De Roos A, De Koning EJP, Rosendaal FR, Van Dijk KW, Van Heemst D. 2017. Interrelationship of the rs7903146 *TCF7L2* gene variant with measures of glucose metabolism and adiposity: the NEO study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 31(2):150–157 DOI [10.1016/j.numecd.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.10.012).
- Ouhaibi-Djellouli H, Mediene-Benchekor S, Lardjam-Hetraf SA, Hamani-Medjaoui I, Meroufel DN, Boulenouar H, Hermant X, Saidi-Mehtar N, Amouyel P, Houti L, Goumidi L, Meirhaeghe A. 2014. The *TCF7L2* rs7903146 polymorphism, dietary intakes and type 2 diabetes risk in an Algerian population. *BMC Genetics* 15(1):1 DOI [10.1186/s12863-014-0134-3](https://doi.org/10.1186/s12863-014-0134-3).
- Pang DX, Smith AJP, Humphries SE. 2013. Functional analysis of *TCF7L2* genetic variants associated with type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 23(6):550–556 DOI [10.1016/j.numecd.2011.12.012](https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.12.012).
- Perry JRB, Voight BF, Yengo L, Amin N, Dupuis J, Ganser M, Grallert H, Navarro P, Li M, Qi L, Steinthorsdottir V, Scott RA, Almgren P, Arking DE, Aulchenko Y, Balkau B, Benediktsson R, Bergman RN, Boerwinkle E, Bonnycastle L, Burtt NP, Campbell H, Charpentier G, Collins FS, Gieger C, Green T, Hadjadj S, Hattersley AT, Herder C, Hofman A, Johnson AD, Kottgen A, Kraft P, Labrune Y, Langenberg C, Manning AK, Mohlke KL, Morris AP, Oostra B, Pankow J, Petersen AK, Pramstaller PP, Prokopenko I, Rathmann W, Rayner W, Roden M, Rudan I, Rybin D, Scott LJ, Sigurdsson G, Sladek R, Thorleifsson G, Thorsteinsdottir U, Tuomilehto J, Uitterlinden AG, Vivequin S, Weedon MN, Wright AF, Hu FB, Illig T, Kao L, Meigs JB, Wilson JF, Stefansson K, van Duijn C, Altschuler D, Morris AD, Boehnke M, McCarthy MI, Froguel P, Palmer CNA, Wareham NJ, Groop L, Frayling TM, Cauchi S. 2012. Stratifying type 2 diabetes cases by BMI identifies genetic risk variants in *LAMA1* and enrichment for risk variants in lean compared to obese cases. *PLOS Genetics* 8:e1002741 DOI [10.1371/journal.pgen.1002741](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002741).
- Phan L, Jin Y, Zhang H, Qiang W, Shekhtman E, Shao D, Revoe D, Villamarin R, Ivanchenko E, Kimura M, Wang ZY, Hao L, Sharopova N, Bihan M, Sturcke A, Lee M, Popova N, Wu W, Bastiani C, Ward M, Holmes JB, Lyoshin V, Kaur K, Moyer E, Feolo M, Kattman BL. 2020. ALFA: Allele Frequency Aggregator. Bethesda: National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Available at www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa.
- Ponti F, Santoro A, Mercatelli D, Gasperini C, Conte M, Martucci M, Sangiorgi L, Franceschi C, Bazzocchi A. 2020. Aging and imaging assessment of body composition: from fat to facts. *Frontiers in Endocrinology* 10:709 DOI [10.3389/fendo.2019.00861](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00861).
- Ross SE, Hemati N, Longo KA, Bennett CN, Lucas PC, Erickson RL, MacDougald OA. 2000. Inhibition of adipogenesis by Wnt signaling. *Science* 289(5481):950–953 DOI [10.1126/science.289.5481.950](https://doi.org/10.1126/science.289.5481.950).

- Vimalaswaran KS, Wareham NJ, Bendinelli B, Palli D, Boer JMA, Van Der ADL, Boeing H, Loos RJF, Sørensen TIA, Tjønneland A. 2014. Association between mediterranean and nordic diet scores and changes in weight and waist circumference: influence of FTO and *TCF7L2* loci. *American Journal of Clinical Nutrition* 100(4):1188–1197 DOI [10.3945/ajcn.114.089706](https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089706).
- Sayer AA, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. 2008. The developmental origins of sarcopenia. *Journal of Nutrition, Health and Aging* 12(7):427–432 DOI [10.1007/BF02982703](https://doi.org/10.1007/BF02982703).
- Stolerman ES, Manning AK, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, Meigs JB, Florez JC. 2009. *TCF7L2* variants are associated with increased proinsulin/insulin ratios but not obesity traits in the framingham heart study. *Diabetologia* 52(4):614–620 DOI [10.1007/s00125-009-1266-2](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1266-2).
- Vaquero AR, Ferreira NE, Omae SV, Rodrigues MV, Teixeira SK, Krieger JE, Pereira AC. 2012. Using gene-network landscape to dissect genotype effects of *TCF7L2* genetic variant on diabetes and cardiovascular risk. *Physiological Genomics* 44(19):903–914 DOI [10.1152/physiolgenomics.00030.2012](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00030.2012).
- Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, Trigo E, Hartiala J, Lawrence JM, Buchanan TA. 2007. With gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes* 56(5):1481–1485 DOI [10.2337/db06-1682](https://doi.org/10.2337/db06-1682).
- Zhou Y, Oskolkov N, Shcherbina L, Ratti J, Kock KH, Su J, Martin B, Oskolkova MZ, Göransson O, Bacon J, Li W, Bucciarelli S, Cilio C, Brazma A, Thatcher B, Rung J, Wierup N, Renström E, Groop L, Hansson O. 2016. HMGB1 binds to the rs7903146 locus in *TCF7L2* in human pancreatic islets. *Molecular and Cellular Endocrinology* 430(6):138–145 DOI [10.1016/j.mce.2016.01.027](https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.01.027).
- Zhou Y, Park S, Su J, Bailey K, Ottosson-laakso E, Shcherbina L, Oskolkov N, Zhang E, Thevenin T, Bennet H, Vikman P, Wierup N, Fex M, Rung J, Wollheim C, Groop L, Hansson O, Nobrega M, Renstro E. 2014. *TCF7L2* is a master regulator of insulin production and processing. *Human Molecular Genetics* 23(24):6419–6431 DOI [10.1093/hmg/ddu359](https://doi.org/10.1093/hmg/ddu359).

Supplemental Table 1

Genotypic and allelic distributions by body mass index status and by glycemc status.

Glycemic Status	Genotype/Allele	Normal-weight (N=280) N (%)	Overweight (N=424) N (%)	Obesity (N=319) N (%)
Non-T2D	CC	106 (46)	136 (44)	120 (53)
	CT	105 (46)	148 (48)	90 (40)
	TT	18 (08)	23 (08)	17 (07)
	C	317 (69)	420 (68)	330 (73)
	T	141 (31)	194 (32)	124 (27)
T2D	CC	21 (41)	47 (40)	46 (50)
	CT	19 (37)	54 (46)	38 (41)
	TT	11 (22)	16 (14)	08 (09)
	C	61 (60)	148 (63)	130 (71)
	T	41 (40)	86 (27)	54 (29)
Total	CC	127 (46)	183 (43)	166 (52)
	CT	124 (44)	202 (48)	128 (40)
	TT	29 (10)	39 (09)	25 (08)
	C	378 (68)	568 (67)	460 (72)
	T	182 (32)	280 (33)	178 (30)

Data are presented as N° (%); Total means all together, including volunteers both with and without type 2 diabetes mellitus.

BMI classification criteria: Normal-weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²), obesity (≥ 30.0 kg/m²). Non-T2D, without type 2 diabetes mellitus; T2D, with type 2 diabetes mellitus.

Supplemental Table 2. Ancestries frequency included in the elderly cohort.

Classification criteria	Group	N	Average frequency of ancestries (%)			
			EUR	AFR	NAM	EAS
T2DM presence	T2DM	260	0.69	0.21	0.04	0.07
	non-T2DM	763	0.74	0.17	0.03	0.07
<i>P</i> -value*			0.020	0.057	0.242	0.996
Obesity Status	non-obese	704	0.73	0.17	0.04	0.07
	obese	319	0.72	0.19	0.02	0.07
<i>P</i> -value*			0.639	0.122	0.272	0.780
BMI status	Normal weight	280	0.72	0.16	0.06	0.07
	overweight	424	0.73	0.18	0.02	0.07
	obesity	319	0.72	0.19	0.02	0.07
<i>P</i> -value**			0.890	0.077	0.361	0.946
Genotype	CC	476	0.70	0.18	0.05	0.07
	CT	454	0.75	0.18	0.01	0.07
	TT	93	0.78	0.17	0.00	0.06
<i>P</i> -value*			0.007	0.667	0.060	0.120
Genetic Model	CC+CT	930	0.72	0.18	0.03	0.07
	TT	93	0.78	0.17	0.00	0.06
<i>P</i> -value*			0.060	0.454	0.958	0.066
Total Population		1023	0.73	0.18	0.03	0.07

*Mann-whitney test

**Kruskall-Wallis test

Ancestries abbreviation: EUR. European; AFR. African; NAM. Native American; EAS. East Asia

Supplemental Table 3

Anthropometric and biochemical characteristics stratified according to genotypes.

Variable	Unit	CC+CT (N=930)	TT (N=93)	P
Age	years old	72.49 ± 0.30	72.62 ± 0.88	0.7403
BMI	kg/m ²	28.12 ± 0.17	27.74 ± 0.49	0.4739
Waist circumference	cm	94.26 ± 0.40	94.13 ± 1.11	0.8894
Hip circumference	cm	103.20 ± 0.36	102.60 ± 1.04	0.6124
Hip-waist ratio	cm/cm	0.91 ± 0.01	0.92 ± 0.01	0.4722
Systolic pressure	mmHg	140.80 ± 0.73	139.00 ± 2.46	0.4819
Diastolic pressure	mmHg	79.84 ± 0.39	78.59 ± 1.24	0.3123
Plasma glucose	mg/dL	98.22 ± 1.24	101.40 ± 3.26	0.0556
Glycated hemoglobin	%	6.10 ± 0.04	6.20 ± 0.13	0.5500
Total cholesterol	mg/dL	205.10 ± 1.35	204.30 ± 4.42	0.7883
Fasting triglyceride	mg/dL	134.90 ± 2.93	135.00 ± 6.62	0.4566
LDL cholesterol	mg/dL	128.80 ± 1.15	128.90 ± 3.71	0.9696
HDL cholesterol	mg/dL	49.77 ± 0.46	48.42 ± 1.41	0.4741
Gender M/F	N/N	330/600	35/58	0.6798
BMI ≥30kg/m ²	N (%)	294 (34)	25 (27)	0.3477
Hypertension	N (%)	633 (68)	66 (71)	0.5661
T2DM	N (%)	225 (24)	35 (38)	0.0045

Genotypes are stratified under the recessive genetic model for T allele (CC+CT Vs TT).

Data are presented as mean ± SD for the most variables; P-value with Mann-Whitney test for quantitative variables and Chi-square test for qualitative data.

P, P-value; T2DM, Type 2 diabetes mellitus; M/F, Male/Female; BMI, Body mass index; LDL, low density lipoprotein; HDL, high density lipoprotein.

Supplemental Table 4. Association between hyperglycemic status and the rs7903146 T allele.

Genetic Model	P-value*	Odds Ratio	95% Confidence Interval
Dominant (CC Vs TT+CT)	0.004	1.77	2.61 – 1.20
Recessive (CC+CT Vs TT)	0.067	1.78	3.28 – 0.96
Log-additive (0, 1, 2)	0.002	1.56	2.09 – 1.17

Volunteers with type 2 diabetes and/or fasting glucose above 125 mg/dL were considered as the case group (N=278) and the others were included in the control group (N=745).

*P-values are from logistic regression models adjusted for age and gender.

Supplemental Table 5Association of *TCF7L2* rs7903146 C allele with T2DM risk.

Genetic Model	Clustering Model	<i>P</i> -value	OR (95% CI)
Dominant	TT Vs CC+CT	0.003	0.51 (0.32 - 0.80)
Recessive	TT+CT Vs CC	0.260	0.85 (0.64 - 1.13)
Additive	TT Vs CC	0.004	0.50 (0.31 - 0.81)
Allelic	T Vs C	0.031	0.79 (0.64 - 0.98)

P-values are from logistic regression models adjusted for BMI, age and gender.

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Supplemental Table 6

Association of the rs7903146 T allele with the Body Mass Index Status.

Control group	Case group	Dominant model (CC Vs TT+CT),		Recessive Model (CC+CT Vs TT),		Additive Model (CC Vs TT)		T Allele (C Vs T)	
		OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Normal weight	overweight	1.09 (0.80 - 1.48)	0.603	0.80 (0.48 - 1.35)	0.408	0.87 (0.50 - 1.50)	0.615	1.00 (0.80 - 1.26)	0.980
Normal weight	obesity	0.71 (0.50 - 1.00)	0.050	0.62 (0.34 - 1.14)	0.124	0.58 (0.31 - 1.07)	0.079	0.74 (0.57 - 0.97)	0.028
Normal weight	obesity + overweight	0.93 (0.70 - 1.23)	0.615	0.75 (0.47 - 1.21)	0.247	0.76 (0.46 - 1.25)	0.285	0.91 (0.73 - 1.12)	0.376
Normal weight + overweight	obesity	0.71 (0.54 - 0.94)	0.016	0.77 (0.47 - 1.26)	0.301	0.67 (0.40 - 1.12)	0.126	0.78 (0.63 - 0.97)	0.022

P, P-value; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio OR adjusted for sex, type 2 diabetes presence and age.

BMI classification criteria: normal-weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²), obesity (≥ 30.0 kg/m²).

Supplemental Table 7

Genotypic distributions by tertile intervals from Δ BMI values of volunteers without type 2 diabetes mellitus.

rs7903146 Genotype	No (%) of participants per Δ BMI's tertile interval		
	T1 (-6.8 – -0.6)	T2 (-0.6 – 1.4)	T3 (1.4 – 8.4)
CC	55 (34)	50 (31)	57 (35)
CT	56 (36)	51 (32)	50 (32)
TT	03 (13)	14 (58)*	07 (29)

Comparing the first versus second tertile, significant values were found for the T allele on additive genetic model (OR 5.13; 95% CI 1.40-18.93; $P=0.009$) and on recessive model (OR 5.13; 95% CI 1.43-18.37; $P=0.010$) using Fisher's exact test.

Supplemental Table 8

Genotypic distributions by tertile intervals from Δ BMI values of volunteers with type 2 diabetes mellitus.

rs7903146 Genotype	No (%) of participants per Δ BMI's tertile interval		
	T1 (-6.6 – -1.8)	T2 (-1.8 – 0.7)	T3 (0.8 – 7.6)
CC	22 (34)	24 (37)	19 (29)
CT	20 (36)	14 (25)	22 (39)
TT	06 (26)	10 (43)	07 (30)

No significant differences were found between genotypes.

5 CONCLUSÕES

O presente estudo foi capaz de detectar associação da variante genética do gene *TCF7L2* com diabetes e obesidade, e também das variantes e haplótipo do gene *ADIPOQ* com a longevidade em um coorte multiétnico composto somente por idosos. Tais achados, contribuem para o avanço do conhecimento sobre marcadores genéticos para estas doenças complexa, comorbidades associadas e longevidade. Esta obra científica fornece importantes insights biológicos que contribuem para as futuras abordagens científicas sobre biomarcadores para o envelhecimento saudável e a melhora da expectativa de vida da população brasileira e mundial.

6 PERSPECTIVAS

À medida que a população mundial envelhece, aumenta a prevalência de indivíduos idosos, impactando diretamente na proporção mundial de pessoas em fase produtiva. A diabetes, obesidade e outras comorbidades relacionadas à saúde do envelhecimento são atribuídas a fatores genéticos e ambientais. Assim, muitas variantes genéticas mostram afetar a qualidade e expectativa de vida do ser humano. Desse modo, o presente estudo atualiza o conhecimento sobre potenciais biomarcadores para diabetes, obesidade e longevidade sendo de grande contribuição no desenvolvimento biotecnológico de novas metodologias de saúde que auxiliem na prevenção e tratamento dessas doenças e comorbidades associadas, contribuindo também na melhoria da qualidade de vida e longevidade da pessoa na terceira idade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACIOLE, Giovanni Gurgel; BATISTA, Lucia Helena. Promoção da saúde e prevenção de incapacidades funcionais dos idosos na estratégia de saúde da família. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, vol. 37, no. 96, p. 10–19, 2013. .

ADA, American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. **Diabetes Care**, vol. 42, no. Supplement 1, p. S13–S28, 1 Jan. 2019. DOI 10.2337/DC19-S002. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1/S13. Accessed on: 25 Jul. 2021.

ADA, American Diabetes Association. **Standards of Medical Care in Diabetes—2015**. American Diabetes Association Inc., 2015. vol. 38, . DOI 10.2337/dc15-S001. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf. Accessed on: 26 Jul. 2021.

ADA, American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2021. **Diabetes Care**, vol. 44, no. Supplement 1, p. S1–S2, 1 Jan. 2021. DOI 10.2337/dc21-SINT. Disponível em: https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1/S1. Accessed on: 25 Jul. 2021.

ADAMCZAK, Marcin; RZEPKA, Ewa; CHUDEK, Jerzy; WIĘCEK, Andrzej. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. **Clinical Endocrinology**, vol. 62, no. 1, p. 114–118, Jan. 2005. DOI 10.1111/j.1365-2265.2004.02182.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638879/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.

ALI, Omar. Genetics of type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**, vol. 4, no. 4, p. 114, 2013. DOI 10.4239/WJD.V4.I4.114. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/1007-1226/wjdv4i4114.htm>. Accessed on: 25 Jul. 2021.

ANDRÉIA NAVES; VALÉRIA CRISTINA PROVENZA PASCHOAL. Regulação funcional da obesidade. **ConScientiae Saúde**, vol. 6, no. 1, p. 189–199, 2011. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92960122>.

ASSMANN, Taís S.; DUARTE, Guilherme C. K.; RHEINHEIMER, Jakeline; CRUZ, Lavínia A.; CANANI, Luís H.; CRISPIM, Daisy. The *TCF7L2* rs7903146 (C/T) polymorphism is associated with risk to type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, vol. 58, no. 9, p. 918–925, 2017. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003510>.

AUNE, Dagfinn; SEN, Abhijit; PRASAD, Manya; NORAT, Teresa; JANSZKY, Imre; TONSTAD, Serena; ROMUNDSTAD, Pål; VATTEN, Lars J. BMI and all cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. **BMJ (Online)**, vol. 353, 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2156>.

AVERY, Ally R.; DUNCAN, Glen E. Heritability of Type 2 Diabetes in the Washington State Twin

Registry. **Twin Research and Human Genetics**, vol. 22, no. 2, 24 Apr. 2019. <https://doi.org/10.1017/thg.2019.11>.

AWAZAWA, Motoharu; UEKI, Kohjiro; INABE, Kazunori; YAMAUCHI, Toshimasa; KUBOTA, Naoto; KANEKO, Kazuma; KOBAYASHI, Masatoshi; IWANE, Aya; SASAKO, Takayoshi; OKAZAKI, Yukiko; OHSUGI, Mitsuru; TAKAMOTO, Iseki; YAMASHITA, Satoshi; ASAHARA, Hiroshi; AKIRA, Shizuo; KASUGA, Masato; KADOWAKI, Takashi. Adiponectin enhances insulin sensitivity by increasing hepatic IRS-2 expression via a macrophage-derived IL-6-dependent pathway. **Cell Metabolism**, vol. 13, no. 4, p. 401–412, 6 Apr. 2011. DOI 10.1016/j.cmet.2011.02.010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21459325/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.

BARRA, Gustavo Barcelos; DUTRA, Ludmila Alves Sanches; WATANABE, Sílvia Conde; GODOY, Patrícia; CRUZ, Patrícia Sales Marques da; AZEVEDO, Monalisa Ferreira; AMATO, Angélica Amorim. Association of the rs7903146 single nucleotide polymorphism at the Transcription Factor 7-like 2 (*TCF7L2*) locus with type 2 diabetes in Brazilian subjects. **Brazilian Archives of Endocrinology and Metabolism**, vol. 2, no. 4, p. 479–484, 2012. .

BELL, Christopher G.; WALLEY, Andrew J.; FROGUEL, Philippe. The genetics of human obesity. **Nature Reviews Genetics**, vol. 6, no. 3, 10 Mar. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrg1556>.

BERTOLANI, Cristiana; MARRA, Fabio. The role of adipokines in liver fibrosis. **Pathophysiology**, vol. 15, no. 2, Aug. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2008.05.001>.

BOUATIA-NAJI, N.; MEYRE, D.; LOBBENS, S.; SERON, K.; FUMERON, F.; BALKAU, B.; HEUDE, B.; JOURET, B.; SCHERER, P. E.; DINA, C.; WEILL, J.; FROGUEL, P. ACDC/Adiponectin Polymorphisms Are Associated With Severe Childhood and Adult Obesity. **Diabetes**, vol. 55, no. 2, 1 Feb. 2006. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0971>.

BOUCHARD, Claude. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, vol. 29, no. 5, p. 802–820, 1 May 2021. DOI 10.1002/OBY.23116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33899337/>. Accessed on: 27 Jul. 2021.

BOUHAHA, R; CHOQUET, H; MEYRE, D; KAMOUN, H Abid; ENNAFAA, H; BAROUDI, T; SASSI, R; VAXILLAIRE, M; ELGAAIED, A; FROGUEL, P; CAUCHI, S. *TCF7L2* is associated with type 2 diabetes in nonobese individuals from Tunisia. **Pathologie Biologie**, vol. 58, no. 6, p. 426–429, 2010. DOI 10.1016/j.patbio.2009.01.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2009.01.003>.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2018: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquerito telefônico**. 2019. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2011_fatores_risco_doencas_cronicas.pdf.

BREITFELD, Jana; STUMVOLL, Michael; KOVACS, Peter. Genetics of adiponectin. **Biochimie**, vol. 94, no. 10, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.03.004>.

BRIDE, Lais; NASLAVSKY, Michel; YAMAMOTO, Guilherme Lopes; SCLiar, Marilia; PIMASSONI, Lucia H.S.; AGUIAR, Paola Sossai; DE PAULA, Flavia; WANG, Jaqueline; DUARTE, Yeda; PASSOS-BUENO, Maria Rita; ZATZ, Mayana; VALLE ERRERA, Flávia Imbroisi. *TCF7L2* rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. **PeerJ**, vol. 9, p. 1–20, 2021. <https://doi.org/10.7717/peerj.11349>.

CABALLERO, Benjamin. Humans against Obesity: Who Will Win? 10., 1 Jan. 2019. **Advances in Nutrition** [...]. 1 Jan. 2019. vol. 10, p. S4–S9. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy055>.

CAMARANO, Ana Amélia. O novo paradigma demográfico. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 18, no. 12, Dec. 2013. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232013001200001>.

CARDOSO, Ana Luisa; FERNANDES, Adelaide; AGUILAR-PIMENTEL, Juan Antonio; DE ANGELIS, Martin Hrabě; GUEDES, Joana Ribeiro; BRITO, Maria Alexandra; ORTOLANO, Saida; PANI, Giovambattista; ATHANASOPOULOU, Sophia; GONOS, Efsthios S.; SCHOSSERER, Markus; GRILLARI, Johannes; PETERSON, Pärt; TUNA, Bilge Guvenc; DOGAN, Soner; MEYER, Angelika; VAN OS, Ronald; TRENDELENBURG, Anne Ulrike. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. **Ageing Research Reviews**, vol. 47, p. 214–277, 1 Nov. 2018. DOI 10.1016/j.arr.2018.07.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071357/>. Accessed on: 17 Jul. 2021.

CASTRO, Marcia C.; GURZENDA, Susie; TURRA, Cassio M.; KIM, Sun; ANDRASZAY, Theresa; GOLDMAN, Noreen. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. **Nature Medicine**, 29 Jun. 2021. DOI 10.1038/s41591-021-01437-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34188224/>. Accessed on: 15 Jul. 2021.

CAUCHI, Stéphane; ACHHAB, Younes El; WEITGASSER, Raimund; NEJJARI, Chakib; MEYRE, David; FROGUEL, Philippe. *TCF7L2* is reproducibly associated with type 2 diabetes in various ethnic groups : a global meta-analysis. , p. 777–782, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0203-4>.

CAUCHI, Stéphane; NEAD, Kevin T.; CHOQUET, Hélène; HORBER, Fritz; POTOZNA, Natascha; BALKAU, Beverley; MARRE, Michel; CHARPENTIER, Guillaume; FROGUEL, Philippe; MEYRE, David. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: Implications for association studies. **BMC Medical Genetics**, vol. 9, 22 May 2008. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-9-45>.

CAWTHORN, William P.; BREE, Adam J.; YAO, Yao; DU, Baowen; HEMATI, Nahid; MARTINEZ-SANTIBAÑEZ, Gabriel; MACDOUGALD, Ormond A. Wnt6, Wnt10a and Wnt10b inhibit adipogenesis and stimulate osteoblastogenesis through a β -catenin-dependent mechanism. **Bone**, vol. 50, no. 2, p. 477–489, 2012. DOI 10.1016/j.bone.2011.08.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.08.010>.

CHANDRAN, M.; PHILLIPS, S. A.; CIARALDI, T.; HENRY, R. R. Adiponectin: More Than Just Another Fat Cell Hormone? **Diabetes Care**, vol. 26, no. 8, 1 Aug. 2003. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2442>.

CHEN, Na; WANG, Jiqu. Wnt/ β -Catenin signaling and obesity. **Frontiers in Physiology**, vol. 9, no. JUL, p. 1–15, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00792>.

CHEN, Xi; AYALA, Iriscilla; SHANNON, Chris; FOURCAUDOT, Marcel; ACHARYA, Nikhil K.; JENKINSON, Christopher P.; HEIKKINEN, Sami; NORTON, Luke. The diabetes gene and wnt pathway effector *TCF7L2* regulates adipocyte development and function. **Diabetes**, vol. 67, no. 4, p. 554–568, 2018. <https://doi.org/10.2337/db17-0318>.

CHOE, Sung Sik; HUH, Jin Young; HWANG, In Jae; KIM, Jong In; KIM, Jae Bum. Adipose tissue remodeling: Its role in energy metabolism and metabolic disorders. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 7, no. APR, p. 1–16, 2016. <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00030>.

COELHO, Marisa; OLIVEIRA, Teresa; FERNANDES, Ruben. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. **Archives of Medical Science**, vol. 2, 2013. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>.

CORBI, Graziamaria; POLITO, Rita; MONACO, Maria Ludovica; CACCIATORE, Francesco; SCIOLI, Michelina; FERRARA, Nicola; DANIELE, Aurora; NIGRO, Ersilia. Adiponectin expression and genotypes in Italian people with severe obesity undergone a hypocaloric diet and physical exercise program. **Nutrients**, vol. 11, no. 9, p. 1–13, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11092195>.

CORELLA, Dolores; COLTELL, Oscar; SORLÍ, Jose V.; ESTRUCH, Ramón; QUILES, Laura; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, Miguel Ángel; SALAS-SALVADÓ, Jordi; CASTAÑER, Olga; ARÓS, Fernando; ORTEGA-CALVO, Manuel; SERRA-MAJEM, Lluís; GÓMEZ-GRACIA, Enrique; PORTOLÉS, Olga; FIOL, Miquel; ESPINO, Javier Díez; BASORA, Josep; FITÓ, Montserrat; ROS, Emilio; ORDOVÁS, José M. Polymorphism of the transcription factor 7-like 2 gene (*TCF7L2*) interacts with obesity on type-2 diabetes in the predimed study emphasizing the heterogeneity of genetic variants in type-2 diabetes risk prediction: Time for obesity-specific genetic risk sc. **Nutrients**, vol. 8, no. 12, 2016. <https://doi.org/10.3390/nu8120793>.

CRANDALL, Jill P; KNOWLER, William C; KAHN, Steven E; MARRERO, David; FLOREZ, Jose C; BRAY, George A; HAFFNER, Steven M; HOSKIN, Mary; NATHAN, David M. The prevention of type 2 diabetes. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, vol. 4, no. 7, 20 Jul. 2008. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0843>.

CRAWFORD, Dana C.; NICKERSON, Deborah A. Definition and Clinical Importance of Haplotypes. **Annual Review of Medicine**, vol. 56, no. 1, Feb. 2005. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104540>.

CS, Oliveira; P, Saddi-Rosa; F, Crispim; LH, Canani; F, Gerchman; FM, Giuffrida; JG, Vieira; G, Velho; AF, Reis. Association of *ADIPOQ* variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. **Journal of diabetes and its complications**, vol. 26, no. 2, p. 94–98, Mar. 2012. DOI 10.1016/J.JDIACOMP.2012.02.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459242/>. Accessed on: 27 Jul. 2021.

DA, de Luis; O, Izaola; B, de la Fuente; D, Primo; H, Fernandez Ovalle; E, Romero. rs1501299 Polymorphism in the Adiponectin Gene and Their Association with Total Adiponectin Levels, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Obese Subjects. **Annals of nutrition & metabolism**, vol. 69, no. 3–4, p. 226–231, 1 Jan. 2016. DOI 10.1159/000453401. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27915341/>. Accessed on: 21 Jul. 2021.

DE FARIA, Ana Paula C.; MODOLO, Rodrigo; SABBATINI, Andréa R.; BARBARO, Natália R.; CORRÊA, Nathália B.; BRUNELLI, Veridiana; TANUS-SANTOS, José E.; FONTANA, Vanessa; MORENO, Heitor. Adiponectin -11377C/G and +276G/T Polymorphisms affect Adiponectin Levels but do not Modify Responsiveness to Therapy in Resistant Hypertension. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, vol. 117, no. 1, p. 65–72, 2015. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12368>.

DENG, Yingfeng; SCHERER, Philipp E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1212, no. 1, Nov. 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05875.x>.

DI ANGELANTONIO, Emanuele; BHUPATHIRAJU, Shilpa N.; WORMSER, David; GAO, Pei; KAPTOGE, Stephen; DE GONZALEZ, Amy Berrington; CAIRNS, Benjamin J.; HUXLEY, Rachel; JACKSON, Chandra L.; JOSHY, Grace; LEWINGTON, Sarah; MANSON, Jo Ann E.; MURPHY, Neil; PATEL, Alpa V.; SAMET, Jonathan M.; WOODWARD, Mark; ZHENG, Wei; ZHOU, Maigen; BANSAL, Narinder; ... HU, Frank B. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. **The Lancet**, vol. 388, no. 10046, p. 776–786, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).

DIVELLA, Rosa; DANIELE, Antonella; MAZZOCCA, Antonio; ABBATE, Ines; CASAMASSIMA, Porzia; CALIANDRO, Cosimo; RUGGERI, Eustachio; NAGLIERI, Emanuele; SABBÀ, Carlo; DE LUCA, Raffaele. *ADIPOQ* rs266729 G/C gene polymorphism and plasmatic adipocytokines connect metabolic syndrome to colorectal cancer. **Journal of Cancer**, vol. 8, no. 6, p. 1000–1008, 2017. <https://doi.org/10.7150/jca.17515>.

DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; NUNES, Daniella Pires; ANDRADE, Fabíola Bof de; CORONA, Ligiana Pires; BRITO, Tábatta Renata Pereira de; SANTOS, Jair Lício Ferreira Dos; LEBRÃO, Maria Lúcia. Fragilidade em idosos no município de São Paulo: prevalência e fatores associados. **Revista brasileira de epidemiologia = Brazilian journal of epidemiology**, vol. 21Suppl 02, no. Suppl 2, p. e180021, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720180021.supl.2>.

ERGÖREN, Mahmut Cerkez; SÖYLER, Gizem; SAH, Hüseyin; BECER, Eda. Investigation of potential genomic biomarkers for obesity and personalized medicine. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 122, p. 493–498, 2019. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2018.10.059. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.059>.

FEITOSA, Mary F; KRIEGER, Henrique. O futuro da epidemiologia genética de características complexas. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 7, no. 1, p. 73–83, 2002. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232002000100007>.

FESTA, Andreas; AGOSTINO, Ralph D; HOWARD, George; MYKKA, Leena; TRACY, Russell P; HAFFNER, Steven M. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome. , p. 42–47, 2000. .

FRANCISQUETI, Fabiane Valentini; NASCIMENTO, André Ferreira do; CORREA, Camila Renata. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutrire**, vol. 40, no. 1, p. 81–89, 2015. <https://doi.org/10.4322/2316-7874.016213>.

GALIC, Sandra; OAKHILL, Jon S.; STEINBERG, Gregory R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, vol. 316, no. 2, Mar. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>.

GALLAGHER, Dymrna; BELMONTE, Daniel; DEURENBERG, Paul; WANG, Zimian; KRASNOW, Norman; PI-SUNYER, F. Xavier; HEYMSFIELD, Steven B. Organ-tissue mass measurement allows modeling of free and metabolically active tissue mass. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, vol. 275, no. 2 38-2, 1998. DOI 10.1152/ajpendo.1998.275.2.e249. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9688626/>. Accessed on: 18 Jan. 2021.

GIBSON, Greg. Rare and common variants: twenty arguments. **Nature Reviews Genetics**, vol. 13, no. 2, 18 Feb. 2012. <https://doi.org/10.1038/nrg3118>.

GOTTLIEB, Maria Gabriela Valle; CARVALHO, Denise; SCHNEIDER, Rodolfo Herberto; CRUZ, Ivana Beatrice Manica da. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, vol. 10, no. 3, p. 273–284, 2007. <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2007.10032>.

GRANT, Struan F A. The *TCF7L2* Locus: A Genetic Window Into the Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, vol. 42, no. September, p. 1624–1629, 2019. <https://doi.org/10.2337/dci19-0001>.

GRANT, Struan F A; THORLEIFSSON, Gudmar; REYNISDOTTIR, Inga; BENEDIKTSSON, Rafn; MANOLESCU, Andrei; SAINZ, Jesus; HELGASON, Agnar; STEFANSSON, Hreinn; EMILSSON, Valur; HELGADOTTIR, Anna; STYRKARSDOTTIR, Unnur; MAGNUSSON, Kristinn P; WALTERS, G Bragi; PALSDOTTIR, Ebba; JONSDOTTIR, Thorbjorg; GUDMUNDSDOTTIR, Thorunn; GYLFASSON,

Arnaldur; SAEMUNDSDOTTIR, Jona; WILENSKY, Robert L; ... STEFANSSON, Kari. confers risk of type 2 diabetes. vol. 38, no. 3, p. 320–323, 2006. <https://doi.org/10.1038/ng1732>.

GROOP, Leif; LYSENKO, Valeriya. Genes and type 2 diabetes mellitus. **Current Diabetes Reports**, vol. 8, no. 3, 11 Jun. 2008. <https://doi.org/10.1007/s11892-008-0033-y>.

HARTL, Daniel L. e Andrew G. CLARK. **Principles of Population Genetics**. 4th ed., Oxford University Press, 2007.

HATZIS, Pantelis; MOKRY, Michal; BOJ, Sylvia F; ES, Johan H Van; HUCH, Meritxell; LI, Vivian S W; JOSE, Anabel; HAEGEBARTH, Andrea; BORN, Maaïke Van Den; CHAMBON, Pierre; VOSHOL, Peter; DOR, Yuval; CUPPEN, Edwin; FILLAT, Cristina; CLEVERS, Hans. Diabetes Risk Gene and Wnt Effector *TCF7L2* / *TCF4* Controls Hepatic Response to Perinatal and Adult Metabolic Demand. , p. 1595–1607, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.053>.

HENNEMAN, P.; AULCHENKO, Y. S.; FRANTS, R. R.; ZORKOLTSEVA, I. V.; ZILLIKENS, M. C.; FROLICH, M.; OOSTRA, B. A.; VAN DIJK, K. W.; VAN DUIJN, C. M. Genetic Architecture of Plasma Adiponectin Overlaps With the Genetics of Metabolic Syndrome-Related Traits. **Diabetes Care**, vol. 33, no. 4, 1 Apr. 2010. <https://doi.org/10.2337/dc09-1385>.

HIVERT, Marie-France; MANNING, Alisa K.; MCATEER, Jarred B.; FLOREZ, Jose C.; DUPUIS, Josée; FOX, Caroline S.; O'DONNELL, Christopher J.; CUPPLES, L. Adrienne; MEIGS, James B. Common Variants in the Adiponectin Gene (*ADIPOQ*) Associated With Plasma Adiponectin Levels, Type 2 Diabetes, and Diabetes-Related Quantitative Traits. **Diabetes**, vol. 57, no. 12, Dec. 2008. <https://doi.org/10.2337/db08-0700>.

HSIAO, Tun Jen; LIN, Eugene. A Validation Study of Adiponectin rs266729 Gene Variant with Type 2 Diabetes, Obesity, and Metabolic Phenotypes in a Taiwanese Population. **Biochemical Genetics**, vol. 54, no. 6, p. 830–841, 2016. <https://doi.org/10.1007/s10528-016-9760-y>.

HUNG, J; MCQUILLAN, B M; THOMPSON, P L; BEILBY, J P. Circulating adiponectin levels associate with inflammatory markers, insulin resistance and metabolic syndrome independent of obesity. **International Journal of Obesity**, vol. 32, no. 5, 5 May 2008. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803793>.

HUXLEY, R; MENDIS, S; ZHELEZNYAKOV, E; REDDY, S; CHAN, J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. **European Journal of Clinical Nutrition**, vol. 64, no. 1, 5 Jan. 2010. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2009.68>.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde 2019 - volume 2**. 2020. Disponível em: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/media/com_mediaibge/arquivos/5811926443ab4e7d2005212af8a918e9.pdf. Accessed on: 25 Jul. 2021.

IDF, International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS. vol. 9, p. 176, 2019. Disponível em: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf.

IMAMURA, Minako; MAEDA, Shiro. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives [Review]. **Endocrine Journal**, vol. 58, no. 9, 2011. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ11-0113>.

IP, Wilfred; CHIANG, Yu ting A.; JIN, Tianru. The involvement of the wnt signaling pathway and *TCF7L2* in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. **Cell and Bioscience**, vol. 2, no. 1, p. 1, 2012. DOI 10.1186/2045-3701-2-28. Disponível em: Cell & Bioscience.

ITOH, Michiko; SUGANAMI, Takayoshi; HACHIYA, Rumi; OGAWA, Yoshihiro. Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic Inflammation. **International Journal of Inflammation**, vol. 2011, 2011. <https://doi.org/10.4061/2011/720926>.

JAMES, Spencer L; ABATE, Degu; ABATE, Kalkidan Hassen; ABAY, Solomon M; ABBAFATI, Cristiana; ABBASI, Nooshin; ABBASTABAR, Hedayat; ABD-ALLAH, Foad; ABDELA, Jemal; ABDELALIM, Ahmed; ABDOLLAHPOUR, Ibrahim; ABDULKADER, Rizwan Suliankatchi; ABEBE, Zegeye; ABERA, Semaw F; ABIL, Olifan Zewdie; ABRAHA, Haftom Niguse; ABU-RADDAD, Laith Jamal; ABU-RMEILEH, Niveen M E; ACCROMBESSI, Manfred Mario Kokou; ... MURRAY, Christopher J L. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, vol. 392, no. 10159, Nov. 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

JF, Baker; AB, Newman; A, Kanaya; MB, Leonard; B, Zemel; I, Miljkovic; J, Long; D, Weber; TB, Harris. The Adiponectin Paradox in the Elderly: Associations With Body Composition, Physical Functioning, and Mortality. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, vol. 74, no. 2, p. 247–253, 16 Jan. 2019. DOI 10.1093/GERONA/GLY017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438496/>. Accessed on: 18 Jul. 2021.

JF, Lu; Y, Zhou; GH, Huang; HX, Jiang; BL, Hu; SY, Qin. Association of *ADIPOQ* polymorphisms with obesity risk: a meta-analysis. **Human immunology**, vol. 75, no. 10, p. 1062–1068, 1 Oct. 2014. DOI 10.1016/J.HUMIMM.2014.09.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25223469/>. Accessed on: 21 Jul. 2021.

KADOWAKI, T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 116, no. 7, 3 Jul. 2006. <https://doi.org/10.1172/JCI29126>.

KAHVECI, Cigdem; KOLDEMIR, Meliha; CAGATAY, Penbe; BAYER, Hikmet; YILDIZ, Sema;

BAGRIACIK, Nazif; SUSLEYICI, Belgin. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Relationship of transcription factor 7 like 2 gene rs7903146 variation with type 2 diabetes and obesity related parameters. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, vol. 6, no. 1, p. 48–53, 2012. DOI 10.1016/j.dsx.2012.05.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2012.05.002>.

KAO, Kung Ting; SABIN, Matthew A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. **Australian Family Physician**, vol. 45, no. 6, p. 401–406, 2016. .

KARIMI, Helma; NEZHADALI, Masoumeh; HEDAYATI, Mehdi. Association between adiponectin rs17300539 and rs266729 gene polymorphisms with serum adiponectin level in an Iranian diabetic/pre-diabetic population. **Endocrine Regulations**, vol. 52, no. 4, p. 176–184, 2018. <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0022>.

KHABOUR, Omar F.; MESMAR, Fahmi S.; ALATOUM, Mohammad A.; GHARAIBEH, Mohammad Y.; ALZOUBI, Karem H. Associations of polymorphisms in adiponectin and leptin genes with men's longevity. **Aging Male**, vol. 13, no. 3, p. 188–193, 2010. <https://doi.org/10.3109/13685531003657800>.

KHANDEKAR, Melin J.; COHEN, Paul; SPIEGELMAN, Bruce M. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. **Nature Reviews Cancer**, vol. 11, no. 12, 24 Dec. 2011. <https://doi.org/10.1038/nrc3174>.

KIM, Jane J.; SEARS, Dorothy D. TLR4 and Insulin Resistance. **Gastroenterology Research and Practice**, vol. 2010, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/212563>.

KOLOVOU, Vana; BILIANOU, Helen; GIANNAKOPOULOU, Vasiliki; KALOGEROPOULOS, Petros; MIHAS, Constantinos; KOURIS, Markos; COKKINOS, Dennis V.; BOUTSIKOU, Maria; HOURSALAS, Ioannis; MAVROGENI, Sophie; KATSIKI, Niki; KOLOVOU, Genovefa. Five gene variants in nonagenarians, centenarians and average individuals. **Archives of Medical Science**, vol. 13, no. 5, p. 1130–1141, 2017. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.68942>.

KOLOVOU, Vana; DIAKOUMAKOU, Olga; PAPAZAFIROPOULOU, Athanasia K; KATSIKI, Niki; FRAGOPOULOU, Elisabeth; VASILIADIS, Ioannis; DEGIANNIS, Dimitris; DUNTAS, Leonidas; ANTONOPOULOU, Smaragdi; KOLOVOU, Genovefa. Biomarkers and Gene Polymorphisms in Members of Long- and Short-lived Families: A Longevity Study. **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, vol. 12, no. 1, p. 59–70, 2018. <https://doi.org/10.2174/1874192401812010059>.

KOMICI, Klara; DELLO IACONO, Antonio; DE LUCA, Antonio; PERROTTA, Fabio; BENCIVENGA, Leonardo; RENGO, Giuseppe; ROCCA, Aldo; GUERRA, Germano. Adiponectin and Sarcopenia: A Systematic Review With Meta-Analysis. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 12, no. April, 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.576619>.

KOMMOJU, Uma Jyothi; REDDY, Battini Mohan. Genetic etiology of type 2 diabetes mellitus: A

review. **International Journal of Diabetes in Developing Countries**, vol. 31, no. 2, p. 51–64, 2011. <https://doi.org/10.1007/s13410-011-0020-8>.

KUKLA, Michał; MAZUR, Włodzimierz; BUŁDAK, Rafał J.; ŻWIRSKA-KORCZALA, Krystyna. Potential Role of Leptin, Adiponectin and Three Novel Adipokines—Visfatin, Chemerin and Vaspin—in Chronic Hepatitis. **Molecular Medicine**, vol. 17, no. 11–12, 5 Nov. 2011. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00105>.

KYRIAKOU, Theodosios; COLLINS, Laura J.; SPENCER-JONES, Nicola J.; MALCOLM, Claire; WANG, Xiaoling; SNIEDER, Harold; SWAMINATHAN, Ramasamyiyer; BURLING, Keith A.; HART, Deborah J.; SPECTOR, Tim D.; O'DELL, Sandra D. Adiponectin gene *ADIPOQ* SNP associations with serum adiponectin in two female populations and effects of SNPs on promoter activity. **Journal of Human Genetics**, vol. 53, no. 8, p. 718–727, 2008. <https://doi.org/10.1007/s10038-008-0303-1>.

LEU, Hsin-Bang; CHUNG, Chia-Min; LIN, Shing-Jong; JONG, Yuh-Shiun; PAN, Wen-Harn; CHEN, Jaw-Wen. Adiponectin Gene Polymorphism Is Selectively Associated with the Concomitant Presence of Metabolic Syndrome and Essential Hypertension. **PLoS ONE**, vol. 6, no. 5, 27 May 2011. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019999>.

LOCKE, A. E.; KAHALI, B.; BERNDT, S. I.; JUSTICE, A. E.; PERS, T. H.; DAY, F. R.; POWELL, C.; VEDANTAM, S.; BUCHKOVICH, M. L.; YANG, J.; CROTEAU-CHONKA, D. C.; ESKO, T.; FALL, T.; FERREIRA, T.; GUSTAFSSON, S.; KUTALIK, Z.; LUAN, J.; MÄGI, R.; RANDALL, J. C.; ... ECONS, M. J. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. **Nature**, vol. 518, no. 7538, p. 197–206, 2015. <https://doi.org/10.1038/nature14177>.

LOOS, Ruth J. F. Recent progress in the genetics of common obesity. **British Journal of Clinical Pharmacology**, vol. 68, no. 6, Dec. 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03523.x>.

LORENZINI, Antonello; MONTI, Daniela; SANTORO, Aurelia. Editorial: Adipose Tissue: Which Role in Aging and Longevity? **Frontiers in Endocrinology**, vol. 11, no. August, p. 10–12, 2020. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00583>.

MACHADO, J. S.R.; PALEI, A. C.T.; AMARAL, L. M.; BUENO, A. C.; ANTONINI, S. R.; DUARTE, G.; TANUS-SANTOS, J. E.; SANDRIM, V. C.; CAVALLI, R. C. Polymorphisms of the adiponectin gene in gestational hypertension and pre-eclampsia. **Journal of Human Hypertension**, vol. 28, no. 2, p. 128–132, 2014. DOI 10.1038/jhh.2013.53. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.53>.

MACÍAS-GÓMEZ, Nelly Margarita; HERNÁNDEZ-TERRONES, María Carmen; RAMÍREZ-GUERRERO, Angélica Araceli; LEAL-UGARTE, Evelia; GUTIÉRREZ-ANGULO, Melva; PEREGRINA-SANDOVAL, Jorge. *ADIPOQ* rs2241766 SNP as protective marker against DIBC development in Mexican population. **PLoS ONE**, vol. 14, no. 3, 1 Mar. 2019. DOI 10.1371/journal.pone.0214080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883598/>. Accessed on: 19 Jul. 2021.

MALTA, Deborah Carvalho; DUNCAN, Bruce Bartholow; SCHMIDT, Maria Inês; MACHADO, Ísis Eloah; SILVA, Alanna Gomes da; BERNAL, Regina Tomie Ivata; PEREIRA, Cimar Azeredo; DAMACENA, Giseli Nogueira; STOPA, Sheila Rizzato; ROSENFELD, Luiz Gastão; SZWARCOWALD, Celia Landman. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, vol. 22, no. suppl 2, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190006.supl.2>.

MATSUZAWA, Yuji. The metabolic syndrome and adipocytokines. **FEBS Letters**, vol. 580, no. 12, 22 May 2006. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.028>.

MCCRACKEN, Emma; MONAGHAN, Monica; SREENIVASAN, Shiva. Pathophysiology of the metabolic syndrome. **Clinics in Dermatology**, vol. 36, no. 1, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.

MEDINA-GOMEZ, Gema; GRAY, Sarah L; YETUKURI, Laxman; SHIMOMURA, Kenju; VIRTUE, Sam; CAMPBELL, Mark; CURTIS, R. Keira; JIMENEZ-LINAN, Mercedes; BLOUNT, Margaret; YEO, Giles S. H; LOPEZ, Miguel; SEPPÄNEN-LAAKSO, Tuulikki; ASHCROFT, Frances M; OREŠIČ, Matej; VIDAL-PUIG, Antonio. PPAR gamma 2 Prevents Lipotoxicity by Controlling Adipose Tissue Expandability and Peripheral Lipid Metabolism. **PLoS Genetics**, vol. 3, no. 4, 27 Apr. 2007. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0030064>.

MEIGS, J. B.; CUPPLES, L. A.; WILSON, P. W. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. **Diabetes**, vol. 49, no. 12, 1 Dec. 2000. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2201>.

MENZAGHI, C; ERCOLINO, T; SALVEMINI, L; COCO, A; KIM, S H; FINI, G; DORIA, A; TRISCHITTA, V. Multigenic control of serum adiponectin levels: evidence for a role of the APM1 gene and a locus on 14q13. **Physiol Genomics**, vol. 19, p. 170–174, 2004. DOI 10.1152/physiolgenomics.00122.2004.- Adiponectin. Disponível em: www.physiolgenomics.org. Accessed on: 19 Jul. 2021.

MINAYO, Maria Cecília de Souza; FIRMO, Joselia Oliveira Araujo. Longevity: Bonus or onus? **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 24, no. 1, p. 4, 2019. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018241.31212018>.

MUI, Mei Lun; FAMULA, Thomas R.; HENTHORN, Paula S.; HESS, Rebecka S. Heritability and complex segregation analysis of naturally-occurring diabetes in Australian Terrier Dogs. **PLOS ONE**, vol. 15, no. 9, 24 Sep. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239542>.

NETTO, Matheus Papaléo. O Estudo da Velhice: Histórico, Definição do Campo e Termos Básicos. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3rd ed. 2016. p. 62–76. Disponível em: <https://ftramonmartins.files.wordpress.com/2016/09/tratado-de-geriatria-e-gerontologia-3c2aa-ed.pdf>. Accessed on: 26 Jul. 2021.

NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **Diabetes in America**. 2009

Disponível em: < <https://www.niddk.nih.gov/about-niddk/strategic-plans-reports/diabetes-in-america-3rd-edition>> Acesso em 27 de julho de 2021.

NILSON, Eduardo Augusto Fernandes; ANDRADE, Rafaella da Costa Santin; BRITO, Daniela Aquino de; MICHELE LESSA DE, Oliveira. Custos atribuíveis a obesidade, hipertensão e diabetes no Sistema Único de Saúde, Brasil, 2018. **Revista Panamericana de Salud Pública**, vol. 44, p. 1, 2020. <https://doi.org/10.26633/rpsp.2020.32>.

PALIT, Sayantani Pramanik; PATEL, Roma; JADEJA, Shahnawaz D; RATHWA, Nirali; MAHAJAN, Ankit; RAMACHANDRAN, A V; DHAR, Manoj K; SHARMA, Swarkar; BEGUM, Rasheedunnisa. A genetic analysis identifies a haplotype at adiponectin locus: Association with obesity and type 2 diabetes. **Scientific Reports**, vol. 10, no. 1, p. 2904, 2020. DOI 10.1038/s41598-020-59845-z. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59845-z>.

PANG, D.X.; SMITH, A.J.P.; HUMPHRIES, S.E. Functional analysis of *TCF7L2* genetic variants associated with type 2 diabetes. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, vol. 23, no. 6, Jun. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.12.012>.

PARIDA, Sheetal; SIDDHARTH, Sumit; SHARMA, Dipali. Adiponectin, obesity, and cancer: Clash of the bigwigs in health and disease. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 20, no. 10, p. 1–27, 2019. <https://doi.org/10.3390/ijms20102519>.

PASHA, Heba F.; MOHAMED, Randa H.; TOAM, Mostafa M.; YEHIA, Ahmed M. Genetic and epigenetic modifications of adiponectin gene: Potential association with breast cancer risk. **Journal of Gene Medicine**, vol. 21, no. 10, 2019. <https://doi.org/10.1002/jgm.3120>.

PAUSOVA, Zdenka. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, vol. 15, no. 2, Mar. 2006. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000214775.42103.a5>.

PESSIN, Jeffrey E.; SALTIEL, Alan R. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 106, no. 2, 15 Jul. 2000. <https://doi.org/10.1172/JCI10582>.

PHAN L, JIN Y, ZHANG H, QIANG W, SHEKHTMAN E, SHAO D, REVOE D, VILLAMARIN R, IVANCHENKO E, KIMURA M, et al., 2020. ALFA: Allele Frequency Aggregator. Bethesda: **National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine**. Disponível em www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/docs/gsr/alfa

PONTI, Federico; SANTORO, Aurelia; MERCATELLI, Daniele; GASPERINI, Chiara; CONTE, Maria; MARTUCCI, Morena; SANGIORGI, Luca; FRANCESCHI, Claudio; BAZZOCCHI, Alberto. Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. **Frontiers in Endocrinology**, vol. 10, no. January, 14 Jan. 2020. DOI 10.3389/fendo.2019.00861. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00861/full>.

POULSEN, P.; OHM KYVIK, K.; VAAG, A.; BECK-NIELSEN, H. Heritability of Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance - a population-based twin study. **Diabetologia**, vol. 42, no. 2, 21 Jan. 1999. <https://doi.org/10.1007/s001250051131>.

QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. **Genes & Development**, vol. 21, no. 12, 15 Jun. 2007. <https://doi.org/10.1101/gad.1550907>.

QIAO, L.; MACLEAN, P. S.; SCHAACK, J.; ORLICKY, D. J.; DARIMONT, C.; PAGLIASSOTTI, M.; FRIEDMAN, J. E.; SHAO, J. C/EBP Regulates Human Adiponectin Gene Transcription Through an Intronic Enhancer. **Diabetes**, vol. 54, no. 6, 1 Jun. 2005. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1744>.

QUEITSCH, Christine; CARLSON, Keisha D.; GIRIRAJAN, Santhosh. Lessons from Model Organisms: Phenotypic Robustness and Missing Heritability in Complex Disease. **PLoS Genetics**, vol. 8, no. 11, 15 Nov. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003041>.

RABACOW, Fabiana M. Deaths Attributable to High Body Mass in Brazil. **Preventing Chronic Disease**, vol. 16, no. 10, 1 Oct. 2019. <https://doi.org/10.5888/PCD16.190143>.

RAMACHANDRAPPA, Shwetha; FAROOQI, I. Sadaf. Genetic approaches to understanding human obesity. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 121, no. 6, 1 Jun. 2011. <https://doi.org/10.1172/JCI46044>.

RATTAN, SURESH I. S. The Nature of Gerontogenes and Vitagenes: Antiaging Effects of Repeated Heat Shock on Human Fibroblasts. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 854, no. 1 TOWARDS PROLO, Nov. 1998. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09891.x>.

RIBEIRO, DIEGO RISLEI; ALVES, DAYANNI MELO CALIXTO; LUCAS LEITE DA SILVA; NERY, RAYANNE PEIXINHO CAMPOS; SOUZA, LUZIA MENDES DE CARVALHO. PREVALÊNCIA DE DIABETES MELLITUS E HIPERTENSÃO EM IDOSOS. **Revista Artigos.Com**, vol. 14, p. 2–7, 2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/2132/1208>. Accessed on: 23 Jul. 2021.

ROEDIGER, Manuela de Almeida; MARUCCI, Maria de Fátima Nunes; GOBBO, Luis Alberto; DOURADO, Daiana Aparecida Quintiliano Scarpelli; SANTOS, Jair Lício Ferreira; DUARTE, Yeda Aparecida de Oliveira; LEBRÃO, Maria Lúcia. Reported diabetes mellitus: Incidence and determinants in cohort of community dwelling elderly people in são paulo city, Brazil: SABE study, health, wellness and aging. **Ciencia e Saude Coletiva**, vol. 23, no. 11, p. 3913–3922, 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182311.13062016>.

ROMMEL ALMEIDA FECHINE, Basílio. O Processo De Envelhecimento: As Principais Alterações

Que Acontecem Com O Idoso Com O Passar Dos Anos. **Inter Science Place**, vol. 1, no. 20, p. 106–132, 2012. <https://doi.org/10.6020/1679-9844/2007>.

ROSEN, Evan D.; SPIEGELMAN, Bruce M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**, vol. 444, no. 7121, 13 Dec. 2006. <https://doi.org/10.1038/nature05483>.

ROSZKOWSKA-GANCARZ M, BARTOSZEWICZ Z, POLOSAK J, et al., 2012 Total and high molecular weight adiponectin and level-modifying polymorphisms of *ADIPOQ* in centenarians. **Endokrynol Pol**, vol. 63, no. 6, p. 439-46. [PMID: 23339001]

SÁNCHEZ N., Julio C.; LÓPEZ Z., Diego F.; PINZÓN D., Óscar A.; SEPÚLVEDA A., Juan C. Adipocinas y síndrome metabólico: múltiples facetas de un proceso fisiopatológico complejo. **Revista Colombiana de Cardiología**, vol. 17, no. 4, Jul. 2010. [https://doi.org/10.1016/S0120-5633\(10\)70236-9](https://doi.org/10.1016/S0120-5633(10)70236-9).

SAYER, A. A.; SYDDALL, H.; MARTIN, H.; PATEL, H.; BAYLIS, D.; COOPER, C. The developmental origins of sarcopenia. **Journal of Nutrition, Health and Aging**, vol. 12, no. 7, p. 427, Jul. 2008. DOI 10.1007/BF02982703. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2652119/>. Accessed on: 18 Jan. 2021.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes. **DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2019-2020** (Airton Golbert, Ana Carolina Junqueira Vasques, Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria, Ana Maria Pita Lottenberg, Anderson Gregorio, Joaquim André G. Daher Vianna, Andrea Bauer, Andréa Messias Britto Fioretti, Antonio Carlos Lerário Antonio Carlos Pires Tschiedel, Arnaldo Furman Bordon Balduino Machado, Carlos Antonio Negrato Carlos Eduardo Barra Couri Caroline Bertoncini Silva Cássia Dias, Cássia Dias Machado de Sousa Clarisse Mourão Melo Ponte Claudia Maurício Pieper Clayton Luiz Dornelles Macedo Cristiane Bauermann Leitão Cristina Façanha Cynthia Melissa Valerio Daniel Laguna Neto Daniela Lopes Gomes Débora Bohnen Guimarães Deise Regina B Sá, José Antônio Baddini Martinez José Egídio Paulo de Oliveira José Ernesto dos Santos José Francisco Kerr Saraiva Josivan Gomes de Lima Laércio Joel Franco Leão Zagury, Lenita Zajdenverg Leticia Fuganti Levimar Araujo Campo, Luciana Reck Remonti Luciano Ricardo Giacaglia Luis Eduardo P Calliari Luís Henrique Canani Luiz Clemente de Souza Pereira Rolim Marcello Bertolucci Marcia Camargo de Oliveira Marcia Nery Marcia Puñales Marcio Hiroshi Miname Marcio Krakauer Marcos Tadashi Foss-Freitas, Maria do Livramento Saraiva Lucoveis Maria Gabriela Secco Cavicchioli Mariana Arruda Silva, Marília Izar Helfenstein Fonseca Maristela Bassi Strufaldi Marlene Menino Alvarez Marlice Silva Marques Maurício Aguiar de Paula Mauro Scharf Pinto Melanie Rodacki, Monica Andrade Lima Gabbay Mônica Antar Gamba Nanci Ferreira da Silva Nilce Botto Dompieri Patricia Medici Dualib, Paula Nonato Maia de Almeida Paulo Augusto de Arruda Mello Filho Rebecca Ortiz La Banca Renan Magalhães Montenegro Junior Renata Maria de Noronha Renato Menezes Palacios Ricardo Oliveira Roberto Luís Zagury Roberto Zagury Rodrigo Luz Meirelles Rodrigo Nun Ramos, & Simão Lottenberg Solange Travassos de Figueiredo Alves Sonia de Castilho Tarcila Beatriz

Ferraz de Campos Thaisa Dourado Guedes Trujillo Themis Zelmanovitz Vinicius da Silveira Saraiva Virginia Oliveira Fernandes Vivian Marques Miguel Suen Wellington Sant Junior, eds.). Clannad Editora Científica, 2020. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>.

SCHENK, Simon; SABERI, Maziyar; OLEFSKY, Jerrold M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 118, no. 9, 2 Sep. 2008. <https://doi.org/10.1172/JCI34260>.

SCHWARZ, Peter Egbert Hermann; GOVINDARAJALU, S.; TOWERS, W.; SCHWANEBECK, U.; FISCHER, S.; VASSEUR, F.; BORNSTEIN, S. R.; SCHULZE, J. Haplotypes in the promoter region of the *ADIPOQ* gene are associated with increased diabetes risk in a German Caucasian population. **Hormone and Metabolic Research**, vol. 38, no. 7, p. 447–451, 2006. <https://doi.org/10.1055/s-2006-947842>.

SHAFIEE, Gita; ASGARI, Yazdan; SOLTANI, Akbar; LARIJANI, Bagher; HESHMAT, Ramin. Identification of candidate genes and proteins in aging skeletal muscle (sarcopenia) using gene expression and structural analysis. **PeerJ**, vol. 2018, no. 9, p. 1–19, 2018. <https://doi.org/10.7717/peerj.5239>.

SHENG, Tianxin; YANG, Kangjuan. Adiponectin and its association with insulin resistance and type 2 diabetes. **Journal of Genetics and Genomics**, vol. 35, no. 6, Jun. 2008. [https://doi.org/10.1016/S1673-8527\(08\)60047-8](https://doi.org/10.1016/S1673-8527(08)60047-8).

SHI, Hang; KOKOEVA, Maia V.; INOUYE, Karen; TZAMELI, Iphigenia; YIN, Huali; FLIER, Jeffrey S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 116, no. 11, 1 Nov. 2006. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>.

SILVEIRA, Erika Aparecida; VIEIRA, Liana Lima; SOUZA, Jacqueline Danesio de. Elevada prevalência de obesidade abdominal em idosos e associação com diabetes, hipertensão e doenças respiratórias. **Ciência & Saúde Coletiva**, vol. 23, no. 3, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.01612016>.

SIMÕES, Celso Cardoso Silva. Breve histórico do processo demográfico. **Brasil: uma visão geográfica e ambiental no início do século XXI**, 2016. https://doi.org/10.21579/isbn.9788524043864_cap.2.

SIMÕES MENSORIO, Marinna; LUIZ COSTA JUNIOR, Áderson. OBESITY AND COPING STRATEGIES: WHAT IS HIGHLIGHTED BY LITARATURE? **Psicologia, Saúde & Doença**, vol. 17, no. 3, 10 Nov. 2016. <https://doi.org/10.15309/16psd170313>.

SMETNEV, Stepan; MARINA, Klimushina; KUTSENKO, Vladimir; KISELEVA, Anna; GUMANOVA, Nadezhda; KOTS, Alexander; SKIRKO, Olga; ERSHOVA, Alexandra; YAROVAYA, Elena;

METELSKAYA, Victoria; MESHKOV, Alexey; DRAPKINA, Oksana. Associations of snps of the *ADIPOQ* gene with serum adiponectin levels, unstable angina, and coronary artery disease. **Biomolecules**, vol. 9, no. 10, 2019. <https://doi.org/10.3390/biom9100537>.

STEPIEN, Mariusz; ROSNIAK-BAK, Kinga; PARADOWSKI, Marek; MISZTAL, Malgorzata; KUJAWSKI, Krzysztof; BANACH, Maciej; RYSZ, Jacek. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results. **Medical Science Monitor**, vol. 17, no. 11, 2011. <https://doi.org/10.12659/MSM.882030>.

SWINBURN, Boyd A; SACKS, Gary; HALL, Kevin D; MCPHERSON, Klim; FINEGOOD, Diane T; MOODIE, Marjory L; GORTMAKER, Steven L. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, vol. 378, no. 9793, Aug. 2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1).

TAN, Xuan; WANG, Guo bin; TANG, Yong; BAI, Jie; YE, Lin. Association of *ADIPOQ* and *ADIPOR* variants with risk of colorectal cancer: A meta-analysis. **Journal of Huazhong University of Science and Technology - Medical Science**, vol. 37, no. 2, p. 161–171, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11596-017-1710-3>.

TROEN, Bruce R. The biology of aging. **The mount sinai journal of medicine**, vol. 70, no. 1, p. 2–22, 2003. .

TRZECIAK-RYCZEK, Alicja; TOKARZ-DEPTUŁA, Beata; NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, Paulina; DEPTUŁA, Wiesław. Adipose tissue - Component of the immune system. **Central-European Journal of Immunology**, vol. 36, no. 2, p. 95–99, 2011. .

TURCHETTO-ZOLET, Andreia Carina; TURCHETTO, Caroline; GUZMAN, Frank; SILVA-ARIAS, Gustavo Adolfo; SPERB-LUDWIG, Fernanda; VETO, Nicole Moreira. **Marcadores Moleculares na Era genômica: Metodologias e Aplicações**. 2017. Disponível em: https://www.sbg.org.br/sites/default/files/e_book_marcadores_moleculares_sbg_2017_final.pdf. Accessed on: 23 Jul. 2021.

VALAIYAPATHI, Badhma; GOWER, Barbara; ASHRAF, Ambika P. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. **Current Diabetes Reviews**, vol. 16, no. 3, p. 220–229, 20 Mar. 2020. <https://doi.org/10.2174/1573399814666180608074510>.

VAN TILBURG, J. Defining the genetic contribution of type 2 diabetes mellitus. **Journal of Medical Genetics**, vol. 38, no. 9, 1 Sep. 2001. <https://doi.org/10.1136/jmg.38.9.569>.

VÁZQUEZ-VELA, Maria Eugenia Frigolet; TORRES, Nimbe; TOVAR, Armando R. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. **Archives of Medical Research**, vol. 39, no. 8, Nov. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2008.09.005>.

VECCHIÉ, Alessandra; DALLEGRI, Franco; CARBONE, Federico; BONAVENTURA, Aldo; LIBERALE, Luca; PORTINCASA, Piero; FRÜHBECK, Gema; MONTECUCCO, Fabrizio. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. **European Journal of Internal Medicine**, vol. 48, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.10.020>.

VIRTUE, Sam; VIDAL-PUIG, Antonio. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome — An allostatic perspective. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, vol. 1801, no. 3, Mar. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2009.12.006>.

WALLEY, Andrew J.; ASHER, Julian E.; FROGUEL, Philippe. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature Reviews Genetics**, vol. 10, no. 7, Jul. 2009. <https://doi.org/10.1038/nrg2594>.

WANG, Zhao V.; SCHERER, Philipp E. Adiponectin, the past two decades. **Journal of Molecular Cell Biology**, vol. 8, no. 2, p. 93–100, 1 Apr. 2016. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>.

WELTERS, Hannah J.; KULKARNI, Rohit N. Wnt signaling: relevance to β -cell biology and diabetes. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, vol. 19, no. 10, p. 349–355, 1 Dec. 2008. <https://doi.org/10.1016/J.TEM.2008.08.004>.

WHO, World Health Organization. **Active ageing: a policy framework**. 2002. Disponível em: <https://extranet.who.int/agefriendlyworld/wp-content/uploads/2014/06/WHO-Active-Ageing-Framework.pdf>. Accessed on: 26 Jul. 2021.

WHO, World Health Organization. **Obesity and overweight**, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 27 de julho de 2021.

XIA, Qianghua; GRANT, Struan F.A. The genetics of human obesity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, vol. 1281, no. 1, 29 Apr. 2013. <https://doi.org/10.1111/nyas.12020>.

Y, Wu; H, Gao; H, Li; Y, Tabara; M, Nakatochi; YF, Chiu; EJ, Park; W, Wen; LS, Adair; JB, Borja; Q, Cai; YC, Chang; P, Chen; DC, Croteau-Chonka; MP, Fogarty; W, Gan; CT, He; CA, Hsiung; CM, Hwu; ... ES, Tai. A meta-analysis of genome-wide association studies for adiponectin levels in East Asians identifies a novel locus near WDR11-FGFR2. **Human molecular genetics**, vol. 23, no. 4, p. 1108–1119, Feb. 2014. DOI 10.1093/HMG/DDT488. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105470/>. Accessed on: 27 Jul. 2021.

YI, Fenghua; BRUBAKER, Patricia L.; JIN, Tianru. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by β -catenin and glycogen synthase kinase-3 β . **Journal of Biological Chemistry**, vol. 280, no. 2, p. 1457–1464, 14 Jan. 2005. <https://doi.org/10.1074/jbc.M411487200>.

YOUNG, Kristin L.; GRAFF, Mariaelisa; FERNANDEZ-RHODES, Lindsay; NORTH, Kari E. Genetics of Obesity in Diverse Populations. **Current Diabetes Reports**, vol. 18, no. 12, 19 Dec. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1107-0>.

Z, Dastani; MF, Hivert; N, Timpson; JR, Perry; X, Yuan; RA, Scott; P, Henneman; IM, Heid; JR, Kizer; LP, Lytikäinen; C, Fuchsberger; T, Tanaka; AP, Morris; K, Small; A, Isaacs; M, Beekman; S, Coassin; K, Lohman; L, Qi; ... S, Kathiresan. Novel *loci* for adiponectin levels and their influence on type 2 diabetes and metabolic traits: a multi-ethnic meta-analysis of 45,891 individuals. **PLoS genetics**, vol. 8, no. 3, 29 Mar. 2012. DOI 10.1371/JOURNAL.PGEN.1002607. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22479202/>. Accessed on: 27 Jul. 2021.

ZATTAR, Luciana Carmen; BOING, Antonio Fernando; GIEHL, Maruí Weber Corseuil; D'ORSI, Eleonora. Prevalência e fatores associados à pressão arterial elevada, seu conhecimento e tratamento em idosos no sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, vol. 29, no. 3, Mar. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2013000300009>.

ANEXOS - CERTIFICAÇÃO ÉTICA E LEGAL DO PRESENTE ESTUDO


COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

 Faculdade de Saúde Pública
 Universidade de São Paulo

OF.COEP/05/15

25 de maio de 2015.

Prezada Professora,

O projeto de pesquisa n.º **2044**, intitulado **“ESTUDO SABE II 2010: SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO – ESTUDO LONGITUDINAL SOBRE AS CONDIÇÕES DE VIDA E SAÚDE DOS IDOSOS NO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO”**, já havia sido considerado aprovado por este Comitê. Em razão de emenda, informando sobre a intenção de envio de material biológico (genético) dos sujeitos da pesquisa ao exterior, este projeto fora encaminhado à CONEP. O material biológico de cerca de 1400 pessoas, coletado em etapas anteriores da mesma pesquisa, estava congelado sob a guarda da pesquisadora. Neste momento do estabelecimento de parceria internacional de pesquisa, a CONEP manifestou-se favorável à aprovação desde que se atendesse a uma lista de sugestões/recomendações.

Dessa forma, a proponente forneceu respostas às 5 recomendações, incluindo um cronograma, planilha orçamentária e esclarecimento sobre custeio.

A folha de rosto anexada agora contém data e assinaturas solicitadas pela CONEP, apresentando-se adequada nesta versão. O orçamento, que é elevado, está sendo coberto pela Fapesp ou está em franca negociação com a *Human Longevity Inc.* O cronograma solicitado também foi apresentado. A tradução do documento *“Declaration of Intention”* foi adequadamente apresentada. O TCLE sofreu todas as modificações sugeridas pela CONEP.

Tendo a CONEP se manifestado pela aprovação e tendo este CEP verificado o cumprimento das recomendações reitera a aprovação da presente emenda.

Atenciosamente,

Prof.ª Tit. Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa – FSP/USP

Ilm.ª Sr.ª

 Prof.ª Tit. **Maria Lúcia Lebrão**

USP - FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FSP/USP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO SABE - SAÚDE, BEM-ESTAR E ENVELHECIMENTO - Coorte 2015

Estudo longitudinal de múltiplas coortes sobre as condições de vida e saúde dos idosos no Município de São Paulo.

Pesquisador: YEDA APARECIDA DE OLIVEIRA DUARTE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 47683115.4.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.600.782

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto temático sobre saúde do idoso, com base em amostra representativa e seguimento longitudinal (4a onda) de residentes na cidade de São Paulo.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever e analisar padrões de vida e de saúde de idosos na cidade de São Paulo, bem como de seus determinantes e fatores associados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto equacionou adequadamente a avaliação de riscos e benefícios. Já foi aprovado para as ondas anteriores e já havia sido aprovado quanto a esse quesito para a corrente avaliação da 4a onda do seguimento longitudinal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A única pendência levantada dizia respeito à solicitação de informações adicionais quanto ao envio ao exterior de amostras de sangue para a realização de exames genéticos de interesse para o estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos obrigatórios. O TCLE informa adequadamente aos participantes do

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br



ESTUDO S A B E
SAÚDE, BEM ESTAR E ENVELHECIMENTO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Estudo S A B E é um estudo sobre as condições de vida e saúde das pessoas com idade igual ou superior a 60 anos residentes no Município de São Paulo. O referido estudo iniciou no ano de 2000 e teve continuidade em 2006 e, novamente, em 2010 quando todos os participantes do estudo inicial que foram localizados, foram revisitados e reentrevistados. O estudo é coordenado pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Ministério da Saúde.

Em 2010 o Sr(a) participou desse Estudo quando, após sua autorização, foram colhidas amostras de sangue, por pessoal capacitado e treinado para esse fim, supervisionado por equipe qualificada, seguindo rotinas padronizadas. Com uma parte dessas amostras foram realizados exames de laboratório específicos cujos resultados foram enviados, na época, para o(a) Sr(a) acompanhado de orientação a cada caso. Outra parte dessas amostras de sangue ficaram estocadas em laboratório específico para esse fim situado no Centro de Pesquisas sobre Genoma Humano e Células-Tronco do Instituto de Biociências da USP sob a responsabilidade da Profª Drª Mayana Zatz.

Nesse momento estamos iniciando dois novos estudos que irão utilizar as amostras de sangue coletadas em 2010 e congeladas desde então. Por essa razão, estamos novamente entrando em contato com o(a) Sr(a) para solicitar sua autorização para utilizar sua amostra de sangue coletada em 2010, que está estocada. Assim, não será necessário coletar nova amostra de sangue.

Os estudos que vamos desenvolver são:

1. Sequenciamento genético completo realizado por grupos de pesquisadores especializados no Brasil, nos Estados Unidos e na Inglaterra;
2. Análise da proporção de pessoas idosas que, durante a vida, possam ter sido infectadas por vírus relacionados a doenças sexualmente transmissíveis como a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV),



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

LAIS DE LIMA BRIDE

**Estudo de associação das variantes dos genes *TCF7L2* e *ADIPOQ*
com diabetes, obesidade e longevidade em uma coorte de idosos
de São Paulo**

VITÓRIA
2021

PPG Biotecnologia

LAIS DE LIMA BRIDE

2021