

29012

A PRESENÇA DO HAPLÓTIPO 299GLY/399THR NO GENE TOLL-LIKE RECEPTOR 4 (TLR4) ESTÁ ASSOCIADA À PROTEÇÃO PARA O DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

Natália Emerim Lemos, Taís Silveira Assmann, Leticia de Almeida Brondani, Luis Henrique Santos Canani, Daisy

Crispim Moreira

Unidade/Serviço: Serviço de Endocrinologia

Introdução: Na última década foi proposta a hipótese que disfunções do sistema imune inato poderiam contribuir à fisiopatologia da obesidade e da resistência à insulina (RI) e, conseqüentemente, do diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O receptor do tipo toll 4 (TLR4) é um sensor-chave da imunidade inata para o reconhecimento de bactérias. A ligação do LPS bacteriano, presente em bactérias gram-negativas, ao TLR4 resulta na liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e indução da resposta imune inata e adaptativa. Tais citocinas estão associadas com o desenvolvimento de RI. Os polimorfismos Asp299Gly (A/G; rs4986790) e Thr399Ile (C/T; rs4986791) no gene TLR4 já foram associados ao DM2 em outras populações. **Objetivo:** Investigar a associação entre os polimorfismos Asp299Gly e Thr399Ile no gene TLR4 e a suscetibilidade ao DM2. **Metodologia:** Até o momento, foram analisados 1683 pacientes com DM2 e 584 indivíduos não-diabéticos. Todos os pacientes passaram por uma avaliação clínica e laboratorial padrão, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os polimorfismos foram genotipados pela técnica de discriminação alélica por PCR em tempo real, usando-se sondas TaqMan MGB. **Resultados e Conclusões:** Os genótipos dos dois polimorfismos estudados estão em Equilíbrio de HardyWeinberg ($p > 0,05$). A frequência do alelo G do polimorfismo Asp299Gly foi maior nos indivíduos não-diabéticos do que nos pacientes com DM2 (7% vs. 4%; OR= 0,630, IC 95% 0,420-0,944, $p= 0,002$). Tais dados foram replicados para o alelo T do polimorfismo Thr399Ile (6% vs. 4%; OR= 0,618, IC 95% 0,462-0,825, $p= 0,001$). Os polimorfismos Asp299Gly e Thr399Ile estão em forte desequilíbrio de ligação ($|D'|= 0,85$; $r^2= 0,726$). A análise de haplótipos formados pelos polimorfismos estudados demonstrou que o haplótipo constituído pelos dois alelos mutados de ambos os polimorfismos (G / T) foi associado à proteção para DM2 ($p= 0,023$). Os níveis de glicose plasmática no jejum foram menores em indivíduos com o genótipo G/G do polimorfismo Asp299Gly do que em indivíduos com os genótipos A/A ou A/G ($p= 0,017$). Já os índices de pressão arterial sistólica (PAS) apresentaram-se elevados em indivíduos com o genótipo G/G do polimorfismo Asp299Gly em relação aos portadores dos outros genótipos (A/A e A/G) ($p= 0,026$). Da mesma forma, estas características clínicas também foram associadas com o genótipo TT do polimorfismo Thr399Ile ($p > 0,05$). Em conclusão, os genótipos raros dos polimorfismos Asp299Gly e Thr399Ile, bem como o haplótipo formado por esses estão associados à proteção para o DM2 na nossa população. Além disso, os genótipos menos frequentes de ambos polimorfismos (G/G e T/T) também estão associados com baixos níveis de glicose e elevados níveis de PAS.