FAG Journal of Health

journal homepage: <https://fjh.fag.edu.br>

TCF7L2, genetic risk factor for Type 2 Diabetes Mellitus and dietotherapy indication

TCF7L2, fator genético de risco para Diabetes Mellitus tipo 2 e indicação dietoterápica

Nathan Iori Camargo^{1*}, Daniela Miotto Bernardi², Claudia Regina Felicetti Lordani³

¹ Acadêmicos de nutrição do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - FAG, Cascavel - PR

² Nutricionista, Doutora em Alimentos e Nutrição. Professora do Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz - FAG, Cascavel - PR

³ Nutricionista, Doutora em Políticas Públicas. Serviço de Nutrição e Dietética do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP/UNIOESTE), Cascavel - PR.

Review

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 October 2020

Revised 30 October 2020

Accepted 29 November 2020

Available online 18 December 2020

Blind reviews

Keywords:

Single Nucleotide Polymorphism

Nutrigenomics

Diabetes Mellitus. Type 2

Mediterranean Diet

ABSTRACT

This article is an integrative review that aims to explore the relation between the genetic polymorphism TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus with a focus on recent studies on nutrigenetics to thus indicate better nutritional prophylaxis. To execute this study, the MedLine database was used according to the following keywords: Nutrigenomics, Nutrigenetics, Single Nucleotide Polymorphism, TCF7L2, Mediterranean Diet, Diabetes Mellitus Type 2 and rs7903146. Research shows that this genetic variation will be present in an individual when there is a replacement of the amino acid cytosine by thymine, on chromosome 10, position 114.748 and 339. This genetic variation influences the physiological functions of the pancreas causing an overproduction of insulin with less secretion, which in the future will fatigue the organ leading, consequently, to the onset of Type 2 Diabetes Mellitus. In this case, nutrigenetics becomes essential to the professional nutritionist, who, based on knowledge, can modulate the effects caused by this polymorphism by indicating a Mediterranean diet capable of reducing plasma glucose and lipids in pancreatic overload due to the presence of key nutrients necessary for metabolic processes

RESUMO

O presente artigo é uma revisão integrativa que tem como alvo explorar a relação entre o polimorfismo genético TCF7L2 e a diabetes Mellitus tipo 2 com foco em estudos recentes sobre nutrigenética para assim indicar melhor profilaxia nutricional. Para a realização deste trabalho, utilizou-se a base de dados MedLine utilizando as seguintes palavras-chave: Nutrigenomics, Nutrigenetics, Single Nucleotide Polymorphism, TCF7L2, Mediterranean Diet, Diabetes Mellitus Type 2 e rs7903146. As pesquisas demonstram que essa variação genética estará presente em um indivíduo quando houver uma substituição do aminoácido citosina pela timina, no cromossomo 10, posição 114.748 e 339. Esta variação genética exerce influência sobre as funções fisiológicas do pâncreas ocasionando uma superprodução de insulina com menor secreção, o que futuramente fadigará o órgão levando, como consequência, ao desencadeamento da diabetes Mellitus tipo 2. Neste caso, nutrigenética se torna essencial ao profissional nutricionista que, com base nestes conhecimentos, pode modular os efeitos causados por este polimorfismo ao indicar uma dieta do mediterrâneo capaz de reduzir a glicemia e lipídios no plasma reduzindo a sobrecarga pancreática devido a presença de nutrientes chaves envolvidos nestes processos metabólicos

Palavras-chave:

Polimorfismo de Nucleotídeo Único.

Nutrigenômica

Diabetes Mellitus Tipo 2

Dieta do Mediterrâneo

* Autor correspondente:

nathancamargo1@hotmail.com,

<https://orcid.org/0000-0002-9509-960X>

<https://doi.org/10.35984/fjh.v2i4.262>

© 2020 The Authors. Published by FAG Journal of Health. This is an open access article under the CC BY-NC-ND licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

1. Introdução

A nutrigenética é definida como o estudo do impacto das variabilidades genéticas entre indivíduos em resposta à alimentação e a consequente influência ao estado de saúde. Tais variações na sequência de DNA ocorrem naturalmente podendo assumir muitas formas, influenciando as necessidades individuais de nutrientes e o próprio metabolismo. Estas alterações estão vinculadas à posição onde ocorre tal modificação, pois, podem alterar o código genético de forma a afetar a transcrição gênica (promotor e regulador), e afetar a estabilidade e/ou formação do RNA mensageiro (ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS, 2014; BALASUBRAMANIAN et al., 2004; REDDY et al., 2018).

Um mesmo gene pode existir de formas ligeiramente diferentes e o termo empregado para estas diversas formas é polimorfismo. São as variantes estruturais com mais estudos pela nutrigenética, em especial os Polimorfismos de Nucleotídeo Único (do inglês: *Single Nucleotide Polymorphism* – SNP), devido a sua ligação a doenças crônicas não transmissíveis. Classificados de acordo com a sua posição e local em qual o código genético é alterado, estes polimorfismos podem influenciar na quantidade de proteína produzida de diferentes maneiras, por exemplo, alterações nucleotídicas podem alterar a ligação de fatores de transcrição específicos influenciando a taxa de transcrição ou, conseguem afetar a estabilidade do RNA mensageiro alterando os níveis da proteína traduzida, a troca de um aminoácido estruturalmente / funcionalmente diferente não só pode influenciar a estrutura e/ou a estabilidade da proteína, mas também, pode interferir com interações proteína-proteína ou suas funções interrompendo caminhos chave das suas ações, e por fim, a variação dentro de exons ou íntrons (sequências de nucleotídeos dentro de um gene) que pode afetar alternativamente o processo de *splicing*, resultando de produções de proteínas de diferentes isoformas (BALASUBRAMANIAN et al., 2004; ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS, 2014).

Tais variações podem levar a um maior risco para manifestações clínicas e desequilíbrio do estado nutricional. Portanto, a nutrigenética busca uma adequação aos diversos papéis nutricionais atuais, por meio de personalizações de cardápios nutricionais mais explícitos e individualizados, de acordo com as predições e objetivos do paciente, recomendações nutricionais para a promoção da saúde com maior abrangência e a redução de doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, possui uma abordagem encorajada a elucidar as variações genéticas de um indivíduo que, subsequentemente, mostram respostas diferenciais à alimentação (JOFFE et al. 2016; ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS, 2014).

Neste contexto, o presente artigo tem como alvo explorar a nutrigenética com atenção especial ao SNP TCF7L2, devido ao seu impacto a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), caracterizada por secreção de insulina prejudicada, resistência à insulina nos tecidos periféricos e/ou aumento da produção de glicose pelo fígado (GRANT et al., 2006).

2. Metodologia

A seguinte pesquisa trata-se de uma revisão integrativa realizada entre os meses de maio a setembro de 2019. Foram utilizados para pesquisa os seguintes descritores: “nutrigenomics”, “nutrigenetics”, “Single Nucleotide Polymorphism”, “TCF7L2”, “Mediterranean Diet”, “Diabetes Mellitus Type 2” e “rs7903146”. Os termos utilizados foram

delimitados a partir das palavras-chave presentes em artigos adequados ao tema e por meio de consulta às coleções de termos cadastrados nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS). A base de dados eletrônica utilizada foi a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline).

Foram incluídos no estudo artigos disponibilizados na íntegra nos bancos eletrônicos, além de estarem publicados nos vernáculos: português, espanhol e/ou inglês. Foram excluídos os artigos indisponíveis para leitura gratuita, que não faziam relação com a temática e publicados fora do período proposto nesta pesquisa.

Na base de dados supracitada, utilizando as referidas palavras-chave verificou-se um total de 84.911 artigos os quais foram selecionados primeiramente a partir da data de publicação, sendo utilizados os artigos dos últimos 25 anos. Posteriormente, os títulos foram lidos e escolhidos aqueles com relação ao tema, em seguida foi feita a leitura dos resumos, a leitura dos artigos completos, e por fim, foram selecionados 15 artigos para compor esta pesquisa.

3. Resultados e discussão

3.1 Polimorfismo TCF7L2 (do inglês: *Single Nucleotide Polymorphism* – SNP)

O fator de transcrição 7 semelhante ao 2 (RS7403146) estará presente no indivíduo quando ocorrer uma substituição de uma citosina por uma timina, no cromossomo 10, posição 114,748 e 339, cujo alelo de risco obtido hereditariamente poderá ser homozigoto (TT) ou heterozigoto (CT) (DING et al., 2018; SLADEK et al., 2007).

Este é o gene que codifica o sétimo fator de transcrição envolvido na via de sinalização Wnt/B-Catenina que se assemelha com o segundo fator, via que fornece funções fisiológicas e fisiopatológicas em diferentes linhagens celulares e órgãos, incluindo organogênese. Essa via de sinalização possui um agente chave, um fator bipartido, ou seja, metade-catenina (ou -cat) e metade de um dos membros da família TCF (TCF7, LEF-1, TCF7L1 e TCF7L2). Porém, a que interessa para este artigo é a -cat/TCF7L2 que age exercendo funções fisiológicas no pâncreas onde podem afetar as funções de células, realizar a regulação da transcrição do gene pró-glucagon e a produção de peptídeo-1 nas células endócrinas intestinais, que consequentemente prejudicam a secreção da insulina durante o desenvolvimento embrionário e/ou na regulação da expressão gênica na idade adulta. Além disso, nas ilhotas pancreáticas, a expressão do TCF7L2 associa-se com a transcrição do gene da insulina nas células β -pancreáticas ocasionando um comprometimento da secreção de insulina tendo capacidade de diminuir ou ampliar a sua síntese (GRANT et al., 2006; DING et al., 2018; ACHARYA et al., 2015; JIN et al., 2008; SLADEK et al., 2007).

Logo, para comprovação do que foi dito anteriormente, é sobressaído uma pesquisa realizada por Lyssenko e colaboradores (2007) com intuito de esclarecer os mecanismos que fazem o gene TCF7L2 comprometer a função das células β de secretar insulina, porém, primeiramente é necessário compreender dois estudos que os levaram a conclusão final.

O primeiro foi realizado por Berglund e colaboradores (2000), onde efetuaram um projeto preventivo na Suíça de acompanhamento sobre morbidade e mortalidade cardiovascular. A pesquisa foi feita entre 1974 e 1992, onde foram realizados exames de saúde e programas de tratamento em 33.346 cidadãos da suíça com fatores de risco

cardiovascular, consumo elevado de álcool, em mulheres com suspeita de câncer de mama, famílias com histórias de doença cardiovascular, hipertensão e diabetes.

E o segundo, Group e colaboradores (1996) iniciaram um estudo em 1990, sobre as consequências metabólicas de um histórico familiar de DM2 por meio da identificação de genes na Bótnia, costa oeste da Finlândia. Para isto, pesquisaram 2152 pessoas com DM2 em seu histórico familiar e 528 indivíduos sem hereditariedade ligada a doença, entretanto, possuindo semelhante gordura corporal total, tendo o objetivo de comparar o fator genético com fatores biológicos. Tais indivíduos prestaram testes de resistência à insulina, combinado com calorimetria indireta para medir a sensibilidade da insulina e o gasto energético. Como resultados, o grupo verificou que indivíduos com parentescos diabéticos, principalmente de primeiro grau, possuem menor taxa metabólica de glicose, pois, a estimulação da insulina é menor.

O trabalho executado por Lyssenko e colaboradores (2007) complementou os estudos anteriores, buscando a associação dos resultados obtidos de ambos com o fator genético. Iniciaram analisando os níveis de glicose e lipídios no plasma de 22.000 pessoas que participaram do estudo de Berglund e colaboradores (2000). Posteriormente, 11.145 indivíduos foram reestudados e 7.061 tiveram o DNA extraído para realização do teste de genotipagem de 3 SNPs, entre eles, o rs7903146. Após o teste, 1.731 pessoas portadoras do polimorfismo, heterozigota CT e homozigota TT, obtiveram comprometimento de glicose e/ou intolerância à glicose e 1.422 indivíduos desenvolveram diabetes durante o período de 22 anos, após a primeira análise de 1974.

Após trabalharem com o primeiro artigo citado, Lyssenko e colaboradores (2007) exerceram um subconjunto

ao trabalho de Group e colaboradores (1996), entretanto, deram ênfase em cidadãos sem familiares diabéticos. Um grupo de 2651 indivíduos realizaram testes de genotipagem de TCF7L2 e testes orais de tolerância à glicose durante um tempo médio de acompanhamento de 7,7 anos. Do total, 1069 indivíduos apresentaram o alelo de risco, tanto na forma heterozigoto quanto homozigoto, e destes, 150 desenvolveram diabetes durante o período de acompanhamento.

Ambos os resultados levaram Lyssenko e colaboradores (2007) concluir que portadores do genótipo CT/TT apresentam maior risco a diabetes que pessoas sem o alelo de risco (CC), pois, a maior expressão de TCF7L2 em ilhotas pancreáticas estava em portadores do alelo de risco (T) não diabéticos, que consequentemente resultaria na redução da secreção de insulina nas ilhotas em resposta à glicemia sanguínea, acarretando um aumento em sua síntese e desgaste pancreático futuro.

Finalizando, é importante buscar pesquisas em distintos países e continentes, para então ampliar conclusões sobre esta associação, expandir o nível de promoções referentes a doença citada e assim reduzir incidências futuras. Sendo assim, é destacado uma metanálise realizada por Ding e colaboradores (2018) na China (Tabela 1).

Em que observaram a capacidade do TCF7L2 de alterar a sensibilidade da insulina, além de regular a secreção da mesma por meio de níveis de substituição das bases nitrogenadas, divididas em CT (Heterozigoto) e TT (Homozigoto) comparadas ao alelo normal, homozigoto (CC) em diferentes raças e etnias. Obtendo resultados que comprovam a relação do TCF7L2 a DM2 significativamente, principalmente em indivíduos com dois alelos de risco.

Tabela 1. Probabilidade de obter diabetes Mellitus tipo 2 baseado nos níveis de substituição das bases nitrogenadas

Etnias	Estudos	CT Associação	TT Associação	CT Média de Associação	TT Média de Associação	CT Probabilidade (%)	TT Probabilidade (%)
Caucasianos	10	1.29 - 1.43	1.76 - 2.08	1.36	1.91	64.5	65.8
Asiáticos orientais	5	1.21 - 1.65	1.69 - 1.94	1.42	1.81	7.2	14
Asiáticos meridionais	5	1.24 - 1.58	1.69 - 1.94	1.40	1.81	11.6	14
Brasileiros, africanos e árabes	8	1.06 - 1.31	1.26 - 1.75	1.18	1.48	16.7	19.8

Fonte: Ding et al, 2018.

3.2 Profilaxia nutricional em relação ao Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2)

Diante do exposto, a nutrição exerce algum efeito profilático sobre o polimorfismo presente no código genético de um indivíduo? E, em caso afirmativo, qual seria a indicação nutricional?

Para responder estas questões, Corella e colaboradores (2013) realizaram um estudo multicêntrico com 7.018 indivíduos que se submeteram a dieta do mediterrâneo por 4,8 anos. A elegibilidade dos participantes se deu por meio da presença de um dos dois critérios: ter DM tipo 2 e/ou três ou mais fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão, dislipidemia, IMC ≥ 25 kg/m², tabagismo e histórico familiar de doença cardiovascular prematura). A conclusão obtida foi que o TCF7L2 é um forte determinante

genético para o desencadeamento da DM2, devido a presença de elevadas concentrações de glicose sanguínea em jejum, sobretudo, em pessoas com o alelo de risco duplicado, homozigotas (TT), em comparação com heterozigotas (CT).

O grupo verificou, ainda, que a dieta do mediterrâneo foi capaz de modular os efeitos do polimorfismo e, também, reduziu a suscetibilidade genética conferida pelo mesmo, atenuando a produção insulínica e diminuindo a concentração da glicose no sangue, além de reduzir os lipídios no plasma.

A dieta do mediterrâneo é definida como um plano alimentar à base de vegetais, frutas, legumes, oleaginosas, cereais, peixes, azeite extra virgem e ingestão moderada de vinho. Seus efeitos benéficos estão relacionados às fibras trazidas pela dieta que retardam o esvaziamento gástrico e a absorção metabólica da glicose reduzindo a produção de

insulina; os antioxidantes presentes em alguns alimentos desta dieta previnem o estresse metabólico e; os compostos polifenólicos são capazes de modular a atividade enzimática, inibirem a proliferação celular e possuem propriedades anti-inflamatórias que aumentam a captação da glicose pelos tecidos periféricos, diminuindo a resistência à insulina (HORNEDO-ORTEGA et al., 2018; SCHRODER, 2007).

4. Considerações finais

Conclui-se que a fator genético TCF7L2 está relacionado significativamente com o desenvolvimento da DM2 e que graças as evoluções da área de nutrição, é possível estudar e reconhecer tal ligação com antecedência, para que assim o profissional nutricionista possa criar estratégias de promoção, tratamento e prescrição alimentar para redução dos riscos futuros.

E por fim, é complementado a necessidade de mais estudos referentes a dieta do mediterrâneo, pois, os mecanismos pelas quais ocorrem está modulação precisam ser mais bem esclarecidos.

5. Conflitos de interesse

Os autores relatam não haver conflito de interesse.

6. Referências

- ACHARYA, S.; AL-ELQ, A.; AL-NAFAIE, A.; MUZAHEED M. e AL-ALI A. Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility gene TCF7L2 is strongly associated with hyperglycemia in the Saudi Arabia Population of the eastern province of Saudi Arabia, **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v.19, p.3100-3106, 2015
- ACADEMY OF NUTRITION AND DIETETICS. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutritional Genomics, **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 2014. v. 114, n.2, p.299-312, 2014. DOI: 10.1016/j.jand.2013.12.001
- BAGGER, Y.; CHRISTIANSEN, C.; GUDNASON, V.; SIGURDSSON, G.; THORSTEINSDOTTIR, U.; GULCHER, J. R.; KONG, A. e STEFANSSON, K. Variant of Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Confers Risk of Type 2 Diabetes. **Nature Genetics**, v.38, n.3, p.320-323, 2006. DOI: [10.1038/ng1732](https://doi.org/10.1038/ng1732)
- BALASUBRAMANIAN, S. P.; COX, A.; BROWN, N. J. e REED, M. W. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. **EJSO - The Journal of Cancer Surgery**, v.30, p.593-601, 2004. DOI: 10.1016/j.ejso.2004.04.001
- BERGLUND, G.; NILSSON, P.; ERIKSSON, K-F.; NILSSON, J-A.; HEDBLAD, B.; KRISTENSON H.; LINDGARDE, F. Long-term outcome of the Malmo Preventive Project: Mortality and Cardiovascular Morbidity. **Jornal of Internal Medicine**, v.247, p.19-29, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00568.x
- CORELLA, D.; CARRASCO, P.; SORLÍ, J. V.; ESTRUCH, R.; RICO-SANZ, J.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; SALAS-SALVADÓ, J.; COVAS, M. I.; COLTELL, O.; ARÓS, F.; LAPETRA, J.; SERRA-MAJEM, L.; RUIZ-GUTIÉRREZ, V.; WARNBERG, J.; FIOL, M.; PINTÓ, X.; ORTEGA-AZORÍN, C.; ANGEL, MUÑOZ M.; MARTINEZ, J. A.; GÓMEZ-GRACIA, E.; GONZÁLEZ, J. I.; ROS, E. e ORDOVÁS, J. M. Mediterranean Diet Reduces the Adverse Effect of the TCF7L2-rs7903146 Polymorphism on Cardiovascular Risk Factors and Stroke Incidence, **Diabetes Care**, V.36, p.3803-3811, 2013. DOI: 10.2337/dc13-0955
- DING, W.; XU, L.; ZHANG, L.; HAN, Z.; JIANG, Q.; WANG, Q e JIN, S. Meta-analysis of Association Between TCF7L2 Polymorphism rs7903146 And Type 2 Diabetes Mellitus. **BMC Medical Genetics**, p.1-12, 2018. DOI: 10.1186/s12881-018-0553-5
- GRANT, S. F. A.; THORLEIFSSON, G.; REYNISDOTTIR I.; BENEDIKTSSON, R.; MANOLESCU, A.; SAINZ, J.; HELGASON, A.; STEFANSSON, H.; EMILSSON, V.; HELGADOTTIR, A.; STYRKARSDOTTIR, U.; MAGNUSSON, K. P.; WALTERS G. B.; PALSDOTTIR, E.; JONSDOTTIR, T.; GUDMUNDSDOTTIR, T.; GYLFASSON, A.; SAEMUNDSDOTTIR, J.; WILENSKY, R. L.; REILLY, M. P.; RADER, D. J.; BAGGER, Y.; CHRISTIANSEN, C.; GUDNASON, V.; SIGURDSSON, G.; THORSTEINSDOTTIR, U.; GULCHER, J. R.; KONG, A. e STEFANSSON, K. Variant of Transcription Factor 7-like 2 (TCF7L2) Gene Confers Risk of Type 2 Diabetes. **Nature Genetics**, v.38, n.3, p.320-323, 2006. DOI: 10.1038/ng1732
- GROOP, L.; FORSBLOM, C.; LEHTOVIRTA, M.; TUOMI, T.; KARANKO, S.; NISSÉN, M.; EHRNSTROM, B.; FORSÉN, B.; ISOMAA, B.; SNICKARS, B.; TASKINEN, M. Metabolic Consequences of a Family History of NIDDM (The Botnia Study): Evidence for Sex-Specific Parental Effects. **Diabetes**, v.45, p.1585-1593, 1996. DOI: 10.2337/diab.45.11.1585
- HORNEDO-ORTEGA, R.; CEREZO, A. B.; PABLOS R. M.; KRISA, S.; RICHARD, T.; GARCÍA-PARRILHA, M. C. e TRONCOSO, A. M. Phenolic Compounds Characteristic of the Mediterranean Diet in Mitigating Microglia-Mediated Neuroinflammation. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, p.1-20, 2018. DOI: 10.3389/fncel.2018.00373
- JIN, T e LIU, L. The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. **Molecular Endocrinology**, v.22, p.2383-2392, 2008. DOI: 10.1210/me.2008-0135
- IOFFE, Y. T & HOUGHTON, C. A. A Novel Approach to the Nutrigenetics and Nutrigenomics of Obesity and Weight Management, **Springer Science + Business Media**, v.43, p.1-7, 2016. DOI: 10.1007/s11912-016-0529-6
- LYSSENKO, V.; LUPI, R.; MARCHETTI, P.; GUERRA, S. D.; ORHO-MELANDER, M.; ALMGREN, P.; SJÖGREN, M.; LING, C.; ERIKSSON, K.; LETHAGEN, A.; MANCARELLA, R.; BERGLUND, G.; TUOMI, T.; NILSSON, P.; PRATO, S. D. e GROOP, L. Mechanisms by Which Common Variants in the TCF7L2 Gene Increase Risk of Type 2 Diabetes, **The Journal of Clinical Investigation**, v.117, n. 2155-2163, 2007. DOI: 10.1172/JCI30706
- REDDY, S. V.; PALIKA R.; ISMAIL A.; PULLAKHANDAM R. e BHANUPRAKASH R. G. Nutrigenomics: Opportunities e Challenges for Public Health Nutrition. **Indian Journal of Medical Research**, v.148, p.632-641, 2018. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1738_18
- SCHODER, H. Protective Mechanisms of The Mediterranean Diet in Obesity and Type 2 Diabetes. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v.18, p.-149-160, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2006.05.006>
- SLADEK, R.; ROCHELEAU, G.; RUNG, J.; DINA, C.; SHEN, L.; SERRE D.; BOUTIN, P.; VINCENT, D.; BELISLE, A.; HADJADJ, S.; BALKAU, B.; HEUDE, B.; CHARPENTIER, G.; HUDSON, T. J.; MONTPETIT, A.; PSHEZHETSKY, A.V.; PRENTKI, M.; POSNER, B. I.; BALDING, D. J.; MEYRE, D.; POLYCHRONAKOS, C. e FROGUEL, P. A Genome-Wide Association Study Identifies Novel Risk Loci for Type 2 Diabetes, **Nature**, v.445, p.881-885, 2007. DOI: 10.1038/nature05616