

LEONARDO MAURÍCIO DINIZ

**ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO ESTIGMA FENOTÍPICO
SINDACTILIA NOS PÉS DE PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas
Gerais como requisito parcial para a obtenção do Grau de
Doutor em Medicina, área de concentração Clínica Médica.**

Orientadora: Prof^a. Valéria Maria Azeredo Passos

Co-orientador: Prof. Fernando Augusto Proietti

**BELO HORIZONTE
2008**

Diniz, Leonardo Maurício.

D585e Estudo de prevalência do estigma fenotípico sindactilia nos pés de pacientes diabéticos do tipo 2 [manuscrito]. / Leonardo Maurício Diniz. - Belo Horizonte: 2008. 83 f.: il.

Orientadora: Valéria Maria Azeredo Passos.

Co-orientador: Fernando Augusto Proietti.

Área de concentração: Clínica Médica.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sindactilia /epidemiologia. 2. Sindactilia /genética. 3. Diabetes Mellitus Tipo 2. 4. Dissertações acadêmicas. I. Passos, Valéria Maria Azeredo. II. Proietti, Fernando Augusto. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título

NLM: WE 835

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora

Prof^a. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Francisco José Penna

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Prof. José Carlos Bruno da Silveira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Coordenador

Prof. Carlos Faria dos Santos Amaral

Subcoordenadora

Prof^ª. Maria da Consolação Vieira Moreira

Colegiado

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes
Prof. Marcus Vinicius de Melo Andrade
Prof. Nilton Alves de Resende
Prof^ª. Suely Meireles Rezende
Elizabeth Rosária de Miranda (Representante Discente)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Valéria Maria Azeredo Passos, Fernando Augusto Proietti, Maria Marta Sarquis Soares, José Otávio Penido Fonseca, Eduardo Faerstein, André Fernandes Reis, aprovou a defesa de tese intitulada: **“ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO ESTIGMA FENOTÍPICO SINDACTILIA NOS PÉS DE PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2”**, apresentada pelo doutorando **LEONARDO MAURÍCIO DINIZ** para obtenção do título de doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 24 de junho de 2008.

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos
Orientadora

Prof. Fernando Augusto Proietti
Co-orientador

Prof. Maria Marta Sarquis Soares

Prof. José Otávio Penido Fonseca

Prof. Eduardo Faerstein

Prof. André Fernandes Reis



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031)3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



ATA DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO de **LEONARDO MAURÍCIO DINIZ**, nº de registro 2003209560. Às quatorze horas do **dia vinte e quatro do mês de junho de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de tese aprovada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO ESTIGMA FENOTÍPICO SINDACTILIA NOS PÉS DE PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2”**, requisito final para a obtenção do Grau de Doutor em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Valéria Maria Azeredo Passos, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do Trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos/Orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Fernando Augusto Proietti/Co-orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Profa. Maria Marta Sarquis Soares	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. José Otávio Penido Fonseca	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Eduardo Faerstein	Instituição: UERJ	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. André Fernandes Reis	Instituição: UNIFESP	Indicação: <u>Aprovado</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.
O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 24 de junho de 2008.

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos/Orientadora Valéria Maria Azeredo Passos

Prof. Fernando Augusto Proietti/Co-orientador Fernando Augusto Proietti

Profa. Maria Marta Sarquis Soares Maria Marta Sarquis Soares

Prof. José Otávio Penido Fonseca José Otávio Penido Fonseca

Prof. Eduardo Faerstein Eduardo Faerstein

Prof. André Fernandes Reis André Fernandes Reis

Prof. Carlos Faria Santos Amaral/Coordenador Carlos Faria Santos Amaral

Prof. Carlos Faria Santos Amaral
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Clínica Médica

Ocs Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

AGRADECIMENTOS

Muitas pessoas contribuíram para a realização deste trabalho sob diversas formas. É justo agradecê-las por isto. A ocasião de agradecer é uma oportunidade incomparável de cometer injustiças, seja pela insuficiência das palavras para fazê-lo na justa medida, seja pela inevitável omissão de alguém. Aqueles, a quem agradeço a seguir, sabem por que o faço. Aos que involuntariamente omiti, além de também agradecer, peço que relevem a omissão dos seus nomes.

Profª. Valéria Maria Azeredo Passos, Orientadora.

Prof. Fernando Augusto Proietti, Co-orientador.

Profª. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz,

Prof. Davidson Pires de Lima,

Dra. Sabrina Azevedo Hemmi e Doutoranda Sara Paim Lemos, Bolsistas de Iniciação Científica.

Dr. José Cupertino Pinheiro Chagas Neto, Doutores João Luiz Cioglia Pereira Diniz, Rui Grossi, Fernando José Mascarenhas da Fonseca Jr., Adriana Viggiani Rios de Castro.

Professores: Maria Mônica Freitas Ribeiro, José de Freitas Teixeira Jr., José Narciso Bedran, Anelise Impellizzeri Nogueira, Walter dos Reis Caixeta Braga, Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, Paulo Sérgio Lacerda Beirão, César Coelho Xavier, Marlúcia de Oliveira Ennes, Antônio Carlos Martins Guedes, Antônio Ribeiro de Oliveira Jr., Carlos Faria Santos Amaral, Carlos Magno Fernandes, Ligia Loiola de Cisneros, Marcelo Diniz Monteiro de Barros e Ernst Chantelau,

Níobe Carvalho Rezende Monteiro de Barros, Marianne Braun e Solange Louzada, Mery Nathali da Silva Abreu,

Enfermagem e Funcionários Técnico-administrativos do Ambulatório do Serviço Especial de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital da Polícia Militar do Estado de Minas Gerais,

Doutores José Carlos Faria Garcia, Artur Perez Lichter, Cláudio Luiz Lemos de Moraes, Arquimedes Nascentes Coelho dos Santos, José Luiz Barros Pena,

Equipe Multiprofissional da Unidade Coronariana do Hospital Lifecenter,

Equipe do Laboratório do Movimento da UFMG,

Cibele Buldrini, Maria de Fátima Pereira Goulart, Maria do Rosário de Fátima Vasconcelos, Marília de Fátima Bittencourt Carvalho e Nancy Baldelle, Bibliotecárias da Biblioteca J. Baeta Vianna e

por último, mas não por menos, aos pacientes diabéticos do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG e do Hospital da Polícia Militar do Estado de Minas Gerais.

DEDICATÓRIAS

In presentia

À Maria Ignez, sempre e até o último instante.

À Letícia, Pedro, Francisco e Elisa, pedaços agarrados de mim.

Aos meus irmãos Antônio, Aparecida e Rui, Berenice, Déa, Iracema e Alvimar, José Geraldo e Eliana, Márcio e Coeli, Mercês e aos meus sobrinhos e seus filhos.

A Antônio Pires de Lima e Joana Ramos de Lima, pela acolhida providencial.

A José Maurício Carvalho Lemos e Sônia, Davidson Pires de Lima e Lucinha, Lúcia Guimarães Foscarini, Lincoln Marcelo Silveira Freire e Heliane, Paulo Sérgio Lacerda Beirão e Mirtes, LOR e Thalma, César Coelho Xavier e Zeína, Fernando Proietti e Anna Bárbara, José Codo Albino Dias e Sílvia e Hermann Alexandre Vivacqua von Tiesenhausen, pela amizade.

A Dário Bittencourt, José Diogo Martins, Ildeu Baptista de Oliveira e Luiz Otávio Savassi Rocha, pelo que me ensinaram e ensinam.

Àqueles meus ex-alunos, que por me haverem superado, concederam-me o privilégio de me sentir realizado como Professor.

A todas as pessoas, onde quer que estejam, que ainda se compadecem diante do sofrimento do outro.

In memoriam

Waldemar Diniz e Geraldina Queiroz Diniz, meus pais, por nada menos do que a vida.

Paulo José e Lúcia Paixão Horta Barbosa de Carvalho, pela terna acolhida.

Dorval de Queiroz, Haroldo Weissmann, Armando de Aguiar Pupo, Petr Škrabánek, João Galizzi, Michael Berger e Kurt Kloetzel, pelos caminhos, pelas idéias e pelos exemplos.

Sra. Geralda Madureira Leão, pelas lembranças de alegria e generosidade e Geraldo Diniz Moreira, que mesmo sem enxergar, via.

LISTA DE ABREVIATURAS

NA:	<i>acanthosis nigricans</i> ou acantose nigricans
cm:	centímetro
DNA:	ácido desoxirribonucléico
dL:	decilitro
DM	<i>diabetes mellitus</i>
DM2:	<i>diabetes mellitus</i> do tipo 2
<i>Fto:</i>	<i>Fused toes</i>
<i>FTO:</i>	<i>Fat and mass obesity</i>
G:	grama
IMC:	índice de massa corpórea
kg	quilograma
mcg:	micrograma
mg:	miligrama
mL:	mililitro
mmHg:	milímetro de mercúrio
m ² :	metro quadrado
OMS:	Organização Mundial de Saúde
MODY:	<i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i>
PA:	pressão arterial
P.M.M.G	Polícia Militar do Estado de Minas Gerais
SNP:	<i>single nuclear polymorphism</i>
UFMG:	Universidade Federal de Minas Gerais
WHO:	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Foi pesquisada a presença de sindactilia em pacientes diabéticos com o objetivo de verificar se sua frequência seria diferente da encontrada na população geral.

Em estudo observacional (2003-2007) foram examinados os pés de 410 pacientes diabéticos tipo 2, idade ≥ 40 anos e fotografados aqueles com suspeita de sindactilia. As fotos foram examinadas por dois observadores independentes, para certificação dos achados. Os resultados foram avaliados pelos testes do χ^2 e de análise bivariada.

Foram encontrados 107/410 casos de sindactilia do tipo I (26,1%), 104 em extensão parcial (25,4%) e 3/410 com fusão total (0,7%). A maior proporção ocorreu em pacientes diabéticos com $IMC \geq 25 < 30$ kg/m² (33%). A amostra pesquisada provém de uma população de 5.100.000 habitantes, cerca de 1.530.000 com idade > 40 anos e prevalência de diabetes estimada em 8% (~120.000), na qual, pela probabilidade calculada de se encontrar indivíduos com sindactilia e diabetes simultaneamente, seriam esperados de 49 a 281 casos.

A probabilidade de encontrar sindactilia em pacientes diabéticos do tipo 2 foi 1.300 vezes maior nestes pacientes do que a esperada na população de origem. A sindactilia é um achado raro, associado entre outras, a síndromes endócrinas que incluem diabetes e excesso de peso.

O gene *Fto* foi associado à sindactilia em camundongos não obesos e o gene *FTO*, seu equivalente em humanos, associado à obesidade. Os achados dessa investigação sugerem que a sindactilia possa ser um marcador para diabetes e para sobrepeso.

ABSTRACT

Syndactyly is a rare finding, associated to, among others, endocrine syndromes that include diabetes and overweight. It is known that *Fto* polymorphism associated to syndactyly in non-obese mice and that its equivalent in humans (*FTO* polymorphism), with obesity. The purpose of this observational study was to analyze the frequency of syndactyly in diabetic patients judged against the general population.

From 2003 to 2007 the feet of 410 type 2 diabetic (DM2) patients, aged 40+ years, were examined, and photographed whenever the suspicion of syndactyly aroused. Two independent observers checked the photographs to review and certify the findings. The results were evaluated by χ^2 test and bivariate analysis.

We found 107 cases (26.1%) of type 1 syndactyly, classified as partial in 104 patients (25.4%) and as total in 3. The highest proportion was found in diabetic patients with $BMI \geq 25 < 30 \text{ kg/m}^2$ (33%).

The sample population comes from a demographic area of 5,1 million inhabitants, 1,53 million aging over 40 years and with a prevalence of diabetes estimated at 8% (~120,000), for which the calculated probability of finding subjects with both syndactyly and diabetes was expected to range from 49 to 281 cases.

The probability of finding syndactyly in DM2 patients was 1,300 times higher than expected in the original population. The findings in this research suggest that is necessary to investigate syndactyly as surrogate marker for diabetes and overweight.

SUMÁRIO

	Folha
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1. <i>Diabetes mellitus</i>	16
2.1.1 Aspectos conceituais, epidemiológicos e etiopatogênicos.	16
2.1.2. Diabetes e hereditariedade.....	17
2.2. Sindactilia	20
2.2.1. Aspectos conceituais e classificação.....	20
2.2.2. Aspectos epidemiológicos	22
3. OBJETIVOS	23
3.1. Objetivo principal	24
3.2. Objetivo secundário	24
4. PACIENTES E MÉTODOS	25
4.1. Delineamento do estudo.....	26
4.2. Amostra.....	26
4.3. Critérios de inclusão	26
4.4. Definição de sindactilia	26
4.5. Método do exame.....	27
4.6. Instrumento de coleta de dados.....	27
4.7. Análise estatística e cálculos de probabilidade	28
4.8. Aspectos éticos.....	29
5. RESULTADOS.....	30
6. DISCUSSÃO	35
7. CONCLUSÃO.....	41
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
9. ANEXOS.....	49
9.1. Anexo 1: Diagrama para o diagnóstico e classificação de sindactilia e fotografias ilustrativas de sindactilia.....	50
9.2. Anexo 2: Artigo para publicação	56
9.2.1. Versão I: Português	57
9.2.2. Versão II: Inglês.....	65
9.3. Anexo 3: Cópias do Texto de Esclarecimento e Solicitação de Consentimento e dos Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e da Comissão de Ética do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais	72
10. EPÍLOGO	80

1. INTRODUÇÃO

“Passeava eu pelas cercanias do bosque onde vim a encontrar o venerável eunuco e o ilustríssimo monteiro-mor, quando vi na areia as pegadas de um animal. Descobri facilmente que eram as pegadas de um pequeno cão. Sulcos leves e longos, impressos nos montículos de areia, por entre os traços das patas, revelaram-me que se tratava de uma cadela cujas tetas estavam pendentes, e que portanto não fazia muito tempo que dera cria. Outras marcas em sentido diferente, que sempre se mostravam no solo ao lado das patas dianteiras, denotavam que o animal tinha orelhas muito compridas; e como notei que o chão era sempre menos amolgado por uma das patas do que pelas três outras, compreendi que a cadela de nossa augusta rainha manquejava um pouco, se assim me ousou exprimir”.

Voltaire. *Zadig ou O destino.*

O cuidado dos pacientes diabéticos deve incluir, de modo contínuo, a prevenção das lesões decorrentes das complicações neurovasculares crônicas. Os cuidados com os pés constituem um dos aspectos mais importantes desse trabalho preventivo, uma vez que são especialmente vulneráveis aos efeitos da perda da sensibilidade decorrente da neuropatia e da diminuição da vitalidade dos tecidos, conseqüente à irrigação sanguínea deficiente. A atitude de examinar sistematicamente os pés de diabéticos é um dos quesitos básicos para a adoção das medidas preventivas e curativas. A prática sistemática do exame dos pés resultou na observação pessoal de que a sindactilia pudesse ser mais freqüente nos pés de pacientes diabéticos do tipo 2, do que nos pés de indivíduos não diabéticos. Essa observação inicial estimulou a discussão com outros colegas, a pesquisa bibliográfica e a realização de um estudo com o objetivo de tentar encontrar resposta à pergunta: seria a sindactilia um achado realmente mais freqüente nos pés de diabéticos? Caso afirmativa a resposta, que tipo de elo genético poderia estar em causa para a associação?

Neste estudo, foi pesquisada a freqüência de sindactilia nos pés de pacientes com DM2, confirmado pelo encontro de glicemias compatíveis com os critérios diagnósticos atuais. O tratamento específico para *diabetes mellitus*, adotado ao longo de anos, foi o segundo critério para confirmação diagnóstica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. *Diabetes mellitus*

2.1.1 Aspectos conceituais, epidemiológicos e etiopatogênicos.

O *diabetes mellitus* é definido como um distúrbio metabólico de etiologia múltipla, caracterizado por hiperglicemia, com alterações do metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas, resultante de deficiências de secreção insulínica, de ação insulínica ou de ambos. Os efeitos do diabetes a longo prazo incluem disfunções e falências de vários órgãos (54). Pessoas com diabetes têm risco aumentado de desenvolverem doença cardiovascular, vascular periférica e vascular cerebral. O diabetes é classificado em tipos, a saber: tipo 1, tipo 2, outros tipos específicos e diabetes gestacional (54). A incidência de diabetes do tipo 1 aumenta em 3% ao ano (19) e prevê-se que seja 40% mais alta em 2010 do que foi em 1998 (3). Apesar desta expansão, o tipo 1 representa apenas cerca de 10% de todos os casos de diabetes (19).

O tipo 2, o mais comum da doença, é caracterizado por distúrbios da ação e da secreção insulínica, - um dos quais predominante -, acomete indivíduos acima dos 40 anos de idade (19), e se apresenta como pandemia ascendente, em especial nos países ricos, acompanhando o grave aumento da prevalência da obesidade. Estima-se que existam cerca de 150 milhões de pessoas com diabetes diagnosticado em todo o mundo, enquanto pelo menos o dobro deste número teria DM2, mas não tem diagnóstico. As projeções estatísticas para os próximos 20 anos são sombrias, no que concerne à expansão da pandemia de DM2, prevendo-se que o número de pessoas diagnosticadas atinja 218 milhões por volta do ano 2010 (3). A projeção para o ano 2030 é de 366 milhões de indivíduos de todas as idades acometidos de *diabetes mellitus*, com expressiva participação dos países em desenvolvimento. Daqueles, 60 milhões terão desenvolvido a doença até os 20 anos de idade e 306 milhões a partir dos 45 anos de idade (55). No Brasil, o Censo Brasileiro de Diabetes realizado em nove capitais brasileiras em 1989, revelou uma prevalência média de 7,6% de indivíduos acometidos na população acima de 30 anos, exceto na capital do Estado de São Paulo, com a prevalência de 8,5% (32). Tendo-se em conta que a população brasileira acima de 40 anos é da ordem de 42515504 (25,03% do total), (29) estima-se que o diabetes possa acometer atualmente cerca de 3.200.000 indivíduos, metade dos quais não diagnosticados. A projeção para o Brasil é de 11.300.000 casos em 2030 (51).

O DM2 é reconhecido como um dos mais graves problemas atuais de saúde pública, entre as doenças crônico-degenerativas, tendo-se em conta dois aspectos principais: a gravidade dos seus efeitos a longo prazo - especialmente pelo que representa como fator de risco aumentado para doenças vasculares, resultantes em alta morbi-mortalidade para

indivíduos em fase produtiva da vida - e os gastos vultosos com o tratamento dos pacientes diabéticos. No ano 2000, houve 3.200.000 mortes atribuíveis a diabetes (55).

Está em expansão, também, o contingente de adolescentes com DM2. Nos Estados Unidos da América o diabetes e suas complicações constituem a terceira causa de morte na população. Se considerada apenas a doença isolada, o diabetes é a sexta causa de morte, a principal causa de cegueira, o principal agravo de saúde a demandar tratamento dialítico para insuficiência renal e a principal causa de amputações de membros, excluídos os traumas (55). Na Europa, embora a prevalência da obesidade não seja tão elevada quanto nos Estados Unidos da América, o envelhecimento da população é considerado o fator principal responsável pelo aumento da prevalência de diabetes (55).

As principais hipóteses causais para o DM2 são duas: fatores ambientais e herança genética. Entre os fatores ambientais reconhecidos, a obesidade é o mais importante, no estado atual dos conhecimentos. Um dado especialmente relevante é que a prevalência da obesidade, estimada em 300 milhões de casos no mundo está a aumentar acentuadamente também nos países mais pobres, cujas populações adotam dietas alimentares com predomínio inadequado de carboidratos - por força de seu baixo poder aquisitivo -, e de gorduras, por força de hábitos seculares. Seja devido a eventuais mutações genéticas, seja em consequência de outros fatores, entre eles os ambientais e outros ainda não esclarecidos, a obesidade é incluída entre os determinantes imediatos do DM2. O sedentarismo é outro fator de emergência e manutenção da resistência insulínica (56), de importância reconhecida. Sabe-se, por isso, que a prevenção do DM2 é possível. Trata-se, sobretudo, de trabalhar na prevenção da obesidade, algo que pode ser em grande parte alcançado pela modificação efetiva de hábitos alimentares e pela prática de exercícios físicos regulares.

2.1.2. Diabetes e hereditariedade

O DM2 tem determinantes genéticos múltiplos, dos quais mais se conhecem os resultados do que as identidades e os mecanismos de atuação. As evidências para uma base genética para o DM2 incluem: a prevalência diferenciada em determinados grupos étnicos, a maior prevalência em agregados familiares e o achado de maior prevalência em estudos populacionais baseados em casos (probandos), do que em outros tipos de estudos populacionais. Em termos de fenótipos, ao nível molecular, diabetes não é uma doença, mas várias, que compartilham um fenótipo comum, o que torna os estudos genéticos muito mais difíceis de serem realizados, de vez que o conceito da doença pode variar entre estes estudos (2). Genes candidatos para resistência à insulina e obesidade têm sido objetos de estudo e os

principais envolvidos até o presente indicam que as mutações homozigóticas nas moléculas pertencentes às vias de sinalização da insulina são frequentes em seres humanos, embora não sejam suficientes para causar diabetes na maioria das vezes. A resistência à insulina e o DM2 poderiam, contudo, ocorrer, se essas mutações fossem homozigóticas e associadas com outras mutações na via de sinalização da insulina, ou com obesidade (56).

Genes predisponentes ao DM2 podem ter sido essenciais à sobrevivência dos ancestrais do homem atual, ajudando-os a armazenar energia durante longos períodos de carência alimentar. Quando estes genes são expostos ao atual padrão sedentário de vida e de alta ingestão calórica, típicos do mundo ocidental, eles predispõem à obesidade e à insulino-resistência. O DM2 resulta da incapacidade das células beta em aumentar a secreção insulínica para compensar a insulino-resistência. Assim, pelo menos duas alterações genéticas podem ser esperadas no DM2, uma causando a obesidade e a outra, a incapacidade para aumentar a secreção insulínica (26).

Em reforço à importância do fator hereditário na patogênese da insulino-resistência e do diabetes, é conhecida a sua associação com várias síndromes e doenças genéticas. Algumas formas de diabetes estão associadas a distúrbios monogênicos na função das células beta, frequentemente caracterizados pela manifestação precoce de hiperglicemia leve, em geral antes dos 25 anos de idade. Essas formas são aglutinadas sob a designação “MODY”, sigla inglesa para “Maturity Onset Diabetes of the Young”, ou seja, “diabetes da maturidade iniciado na juventude” (54). No estado atual dos conhecimentos estão identificados subtipos dessa forma de diabetes, com defeitos genéticos da função secretora de insulina do pâncreas, a saber (20,54):

- a) “MODY 1”, com anomalia no cromossomo 20, expressa por alteração do fator nuclear 4 alfa dos hepatócitos;
- b) “MODY 2”, com anomalia no cromossomo 7, expressa por alteração da função da glucoquinase;
- c) “MODY 3”, com anomalia no cromossomo 12, expressa por alteração no fator nuclear 1 alfa dos hepatócitos;
- d) “MODY 4”, com anomalia no cromossomo 13, expressa por alteração no IPF-1, Fator Promotor da Insulina 1, uma proteína que estimula a transcrição do gene para secreção da insulina;

- e) “MODY 5”, com deleção do gene *Hnf 1* (Fator nuclear 1 beta dos hepatócitos) nas células beta, resultando na expressão anormal do gene, o que leva à liberação insuficiente de insulina (49);
- f) “MODY 6”, com mutação do gene do fator *NeuroD1/BETA2* (fator 1 de diferenciação neurogênica) (20);
- g) Outros tipos, em famílias nas quais os genes “MODY” não co-segregam com marcadores estreitamente ligados aos *loci* dos seis tipos já conhecidos: “MODY X” (20).

Outras síndromes genéticas incluem o *diabetes mellitus* como elemento integrante, com frequência variável de expressão. Entre essas, são incluídas as síndromes de Klinefelter, de Turner, de Bardet-Biedl, de Prader-Willi, de Down, a ataxia de Friedreich, a distrofia miotônica, a porfiria e a Coréia de Huntington (54,2). Entre todas as síndromes genéticas que incluem o DM2, três são especialmente importantes no contexto deste trabalho, por apresentarem estigmas fenotípicos - entre eles a sindactilia -, e porque têm como mecanismo patogênico do diabetes a resistência insulínica, o mesmo em causa no DM2: Bardet-Biedl, Klinefelter e Turner. A síndrome de Bardet-Biedl é uma condição autossômica recessiva caracterizada por atrofia de cones e bastonetes, obesidade central, retardo mental, hipogonadismo, insuficiência renal e anomalias em dedos e artelhos, como polidactilia e sindactilia (4). Segundo estes autores, a sindactilia entre o 2º e 3º artelhos, esteve presente em 8% dos pacientes que investigaram, enquanto o DM2 foi encontrado em 6%. Em outro estudo, Green *et al.* (24) relatam que as anomalias digitais - polidactilia e sindactilia -, estiveram presentes em 29/31(90%) dos pacientes estudados. A maioria dos pacientes apresentou sindactilia sutil, mas dois deles tinham polissindactilia de forma grave, com indicação cirúrgica para correção de déficits funcionais. Na mesma série de casos, a obesidade foi encontrada em 24/25 pacientes e o *diabetes mellitus* em 9/20 (45%). Na segunda das síndromes mencionadas, a de Klinefelter, os pacientes têm cariótipos com excesso de pelo menos 1 cromossomo X no indivíduo de sexo genético masculino. É a anormalidade cromossômica mais freqüente que resulta em distúrbio do desenvolvimento sexual masculino. Nesta síndrome, onde o estado de hipogonadismo hipergonadotrófico é um elemento essencial, há associação freqüente comprovada com obesidade central, síndrome metabólica e DM2, cuja patogênese não está esclarecida. A sensibilidade tissular à insulina está diminuída e o peso, avaliado pelo IMC, consistentemente aumentado. A resistência insulínica está diretamente correlacionada com a maior gravidade da obesidade central (7). A terceira, síndrome de Turner, é uma entidade clínica mais comum resultante de anormalidades do

cromossomo X ativo, e ocorre em 50 de 100.000 crianças do sexo feminino, nascidas vivas. A disgenesia gonadal é um elemento essencial, assim como o estado funcional de hipogonadismo hipergonadotrófico. Na adolescência ou na adultidade, uma grande proporção de pacientes com esta síndrome apresenta intolerância à glicose e DM2, quando submetida ao teste de sobrecarga oral à glicose. A diminuição da sensibilidade tissular à insulina é bem documentada nas pacientes com a síndrome e pode ser o mecanismo mais importante de desenvolvimento do estado diabético (23).

2.2. Sindactilia

2.2.1. Aspectos conceituais e classificação

A sindactilia é a fusão de dedos das mãos, dos pés ou de ambos (do Grego: *syn*: juntos, *fundidos* + *daktylos*: dedos), de graus variáveis. Pode estar presente como fusão de um ou mais segmentos e envolver diferentes planos anatômicos, desde os ossos (sinostose) até os tecidos moles, e resulta da não separação entre dedos e artelhos, que ocorre entre a 6^a e 8^a semanas de vida embrionária humana (1). A inibição da apoptose, determinada pela expressão de genes, na membrana que une os dedos e artelhos no embrião nas primeiras semanas de vida é o mecanismo evocado para explicar a presença de sindactilia após o nascimento. Este mecanismo foi descrito como o responsável pela fusão interdigital encontrada no camundongo mutante para o gene *Fi* (48). As diferentes apresentações são consideradas graus diferentes da mesma má-formação. A sindactilia é um estigma fenotípico bem conhecido, e encontra-se freqüentemente associado a outros em diferentes síndromes clínicas ou em condições síndrome-símiles que compartilham base genética comum (4). É transmitida na maior parte dos casos como um traço autossômico dominante, com expressividade variável e penetrância incompleta, de acordo com Bosse *et al.* (9), que determinaram a localização do gene para sindactilia do tipo I em uma grande família alemã, no cromossoma 2q34-36; entretanto, a transmissão como caráter autossômico recessivo também pode ocorrer (14).

Há diferentes propostas para classificar sindactilia baseadas na localização, no grau de fusão interdigital e no número de dedos envolvidos. Weidenreich (50) propôs o termo zigodactilia (do Grego *zygon* = par), para designar a fusão entre dois dedos constituída por pele e tecidos moles, sem a presença de ossos. Esse termo ainda é mencionado na literatura, mas não é o adotado de forma corrente para designar fusão interdigital.

O sistema de classificação proposto por Temtany e MacCusick (44) relaciona cinco tipos diferentes de sindactilia de I a V, com base na localização anatômica da fusão e no envolvimento de dedos e/ou artelhos. O *Tipo I* designa a fusão entre o segundo e terceiro

artelhos e/ou os dedos médio e anular. O *Tipo II*, ou sinpolidactilia, designa a fusão entre o 3º e 4º dedos (ocasionalmente do 4º e 5º) e entre o 4º e 5º artelhos, e é associada com polidactilia parcial ou completa do 5º artelho; neste mesmo tipo, pode ocorrer fusão entre outros artelhos. No *Tipo III*, a fusão ocorre entre o 4º e 5º dedos das mãos e a falange média do 5º é rudimentar ou não está presente; os pés não apresentam sindactilia correspondente. No *Tipo IV* está presente a fusão completa de todos os dedos, que estão fletidos, dando às mãos a forma de uma taça. Neste tipo, não foi mencionada a fusão entre artelhos. No *Tipo V*, os membros acometidos mostram envolvimento variável entre os dedos e a principal má-formação associada à fusão óssea entre os metacarpianos e metatarsianos. A classificação proposta por Temtany e MacCusick tem sido a referência para trabalhos sobre o assunto (10,11,40) e não inclui as formas com herança autossômica recessiva (33). A classificação original de Temtany e McKusick foi acrescida de três tipos (VI-VIII), incluindo uma forma recessiva autossômica (VII), por Goldstein, Kambouris e Ward (21). Segundo estes autores, o *Tipo VI* designa a fusão unilateral dos dedos II a V; o *Tipo VII* designa a união total entre dedos e artelhos, com sinostose irregular do carpo, metacarpo e falanges; pode haver achados similares nos pés, com união (sinostose) no tarso, metatarso e falanges; no *Tipo VIII*, encontra-se a fusão entre o 4º e 5º metacarpianos, sem alterações correspondentes nos pés. Winter e Tickle (53) propuseram uma classificação alternativa, agregando sindactilia e polidactilia, que leva em conta a embriologia do padrão de desenvolvimento normal e anormal do membro. A proposta desta classificação foi introduzir passo a passo os avanços dos conhecimentos de biologia molecular no sistema de classificação, uma vez que é necessária a coexistência de pelo menos dois sistemas: um que delineia as sindactilias combinando fenótipo e padrão de herança e outro que estabeleça a classificação patogênico-molecular (53).

2.2.2. Aspectos epidemiológicos

A sindactilia é mais freqüente em homens do que em mulheres, de acordo com Davis-German (14), Castilla, Frias e Paz (10) e Castilla, Paz e Orioli-Parreiras (11) e Rogala *et al.* (40). Castilla, Paz e Orioli-Parreiras (11) determinaram a freqüência de sindactilia do Tipo I de 0,011%, na população Latino-americana, ao estudo de 599109 recém-nascidos de 60 maternidades; Schurmeier (42) a encontrou em 0,04% em 20000 recrutas, 15000 brancos e 5000 negros, nos Estados Unidos da América; Rogala *et al.* (40) relatam a freqüência de 0,09% em 52029 recém-nascidos em Edinburgo (13 por 10000). McIntosh *et al.* (35) relatam a freqüência de 0,23% em 5964 recém-nascidos na cidade de Nova York, a maior prevalência entre todas. Neste último estudo, não foi mencionada a classificação da sindactilia. Mi, Azevedo, Krieger e Morton (36) encontraram 14 casos de sindactilia do tipo I em 6687 (0,2%) imigrantes procedentes dos Estados de Minas Gerais e da Bahia, examinados na Hospedaria dos Imigrantes em São Paulo, em 1964. Este estudo foi o único realizado exclusivamente em indivíduos brasileiros e resultou num percentual muito próximo ao encontrado por McIntosh *et al.*

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Verificar a frequência de sindactilia nos pés de pacientes com DM2 atendidos em consultas ambulatoriais.

3.2. Objetivo secundário

Verificar a frequência da presença concomitante de sindactilia e o sexo dos pacientes, a história familiar positiva para *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial, o índice de massa corpórea e a de acantose. A hipertensão arterial foi incluída com o objetivo de se investigar possível correlação com a presença eventual de sindactilia. A acantose foi incluída por ser um achado comprovadamente associado à insulino-resistência, também com o objetivo de se investigar possível com a presença eventual de sindactilia.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Delineamento do estudo

Estudo observacional do tipo transversal.

4.2. Amostra

Quatrocentos e dez pacientes com DM2, atendidos entre maio de 2003 e agosto de 2007, às terças e quintas-feiras à tarde no ambulatório do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG e às sextas-feiras, no Ambulatório do Hospital Militar de Minas Gerais. Os pacientes foram convidados a participar pela sua condição de diabéticos do tipo 2, quando compareceram aos ambulatórios para consultas rotineiras de controle clínico (Hospital das Clínicas), ou para o exame periódico dos pés, em programa de prevenção de lesões nos pés, no caso do Hospital da P.M.M.G. A faixa etária foi de 40 a 90 anos, com média de 63,34 anos e mediana de $63 \pm 8,9$ anos.

4.3. Critérios de inclusão

- Aceitar participar do estudo, mediante termo de consentimento pós-informação por escrito. Apenas 1 paciente recusou-se a participar.
- Ser paciente diabético do tipo 2, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (43), que designa como pacientes diabéticos pessoas com glicemia em jejum igual ou superior a 126 mg/dL, em pelo menos mais uma ocasião, ou com glicemia aleatória igual ou maior do que 200 mg/dL, na presença de sintomas ou com glicemia igual ou maior do que 200 mg./dL, 2 horas após a sobrecarga de glicose por via oral.

4.4. Definição de sindactilia

A sindactilia foi diagnosticada quando esteve presente a fusão entre dedos adjacentes dos pés, em grau ou extensão variável, na dependência da extensão e da espessura da membrana interdigital. Os tipos foram pesquisados de acordo com a classificação Temtany e McKusick (43). A extensão da sindactilia foi classificada em parcial, - quando a fusão compreendeu pelo menos um terço do espaço interdigital e alcançou a falange média - e total, quando a fusão entre artelhos foi de tal ordem que não permitiu a separação dos mesmos. O critério adotado para avaliar a extensão foi o proposto por Castilla (11).

4.5. Método do exame

O exame de todos os pacientes foi realizado pelo autor na seguinte seqüência:

- a) Anamnese dirigida à obtenção dos dados de identificação, obtenção da história familiar, diagnóstico da condição de normotenso ou hipertenso e registro, em planilha, dos resultados de exames complementares confirmatórios do diagnóstico de *diabetes mellitus*;
- b) Exame das áreas de maior probabilidade de detecção da acantose, exceto das regiões inguinal e perineal;
- c) Exame de ambos os pés sob luz natural ou artificial adequada, seguido de fotografias, dos pés com suspeita de sindactilia, obtidas por câmara fotográfica digital Kodak[®] com resolução de 4,2 megapixels, em incidência dorso-ventral, com ou sem separador interdigital, à distância equivalente ao comprimento da perna do paciente em exame. As imagens fotográficas obtidas foram transferidas para um microcomputador e gravadas em disco compacto. Para estabelecer a presença de sindactilia e sua classificação, as fotografias foram examinadas - sob ampliação na tela de monitor de micro-computador -, por dois outros observadores, de forma independente, para certificação. Um diagrama para avaliação da existência da sindactilia e da sua extensão constitui a figura 1 do Anexo I.

O diagnóstico de sindactilia e a avaliação de sua extensão somente foram estabelecidos quando a concordância entre os dois observadores foi de 100%.

4.6. Instrumento de coleta de dados

O protocolo utilizado foi preenchido pelo autor.

As variáveis incluídas no protocolo foram: idade (em anos), sexo, índice de massa corpórea, história familiar positiva para *diabetes mellitus*, hipertensão arterial sistêmica e acantose.

As definições referentes a cada uma das variáveis estudadas são:

- a) *Diabetes mellitus*: vide critérios de inclusão;
- b) Sexo: pela identificação do paciente;
- c) Idade: informação direta do paciente;

- d) Índice de massa corpórea: calculado pela divisão entre o peso em quilogramas e a quadrado da estatura em metros;
- e) Hipertensão arterial sistêmica: é definida como o encontro de cifra tensional sistólica acima de 140 mmHg e de cifra tensional diastólica acima de 90 mmHg (12). Os dados referentes à pressão arterial foram obtidos pela medida direta realizada pelo autor, pelos registros em prontuários e pelos registros de tratamentos para hipertensão;
- f) História familiar positiva para *diabetes mellitus* obtida pela informação direta do paciente;
- g) Acantose ou *acanthosis nigricans*: o diagnóstico de acantose foi estabelecido pelo exame físico mediante o encontro de projeções papilares hipertróficas, hiperpigmentadas, dispostas em placas e localizadas principalmente em pregas do corpo e em torno do pescoço; as lesões podem ser encontradas também em qualquer parte do corpo, como mucosa da boca, faringe, esôfago, lábios, língua, palato, em torno do umbigo e períneo. A pele eleva-se nas bordas e a hiperpigmentação tem cor variada, de castanha a negra (6).

4.7. Análise estatística e cálculos de probabilidade

Os dados foram armazenados em um banco de dados e a análise estatística realizada pelos testes do Chi-quadrado de Pearson, para variáveis dicotômicas. Foi realizada a análise exploratória dos dados para obtenção das características da população estudada e a prevalência da sindactilia.

Os cálculos da probabilidade de um indivíduo de 40 anos e mais, habitante da Região Metropolitana de Belo Horizonte, apresentar simultaneamente diabetes e sindactilia, foram feitos com base nas prevalências populacionais deste fenótipo e da prevalência populacional de diabetes no Brasil, em indivíduos de 40 anos e mais, segundo o estudo de Malerbi e Franco (32) e os dados do INCA, de morbidade referida. Para este cálculo, a prevalência populacional de sindactilia em 1000 pessoas, de cada um dos estudos, foi multiplicada pela prevalência populacional de diabetes em 1000 indivíduos, com os percentuais de 7,6% (32) e 7,7% (INCA), arredondados para 8% (0,08: 1000).

4.8. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Câmara do Departamento de Clínica Médica e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, parecer ETIC número 071/98, de 19/11/1998; submetido novamente em duas ocasiões para possibilitar o aumento da amostra originalmente prevista, foi aprovado 28/02/2002 e 19/3/2003. Foi analisado também pela Comissão de Ética do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais e aprovado a 04/08/2004. Os pareceres do Comitê de Ética, da Comissão de Ética e o texto do termo de consentimento constituem o anexo 3.

5. RESULTADOS

“Fortuna ...('anche') virtù”.

Niccolo Machiavelli (1469-1527).

Foram examinados 410 pacientes diabéticos do tipo 2, 250 mulheres e 160 homens. Em 107/410 (26,1%), foi detectada sindactilia do tipo I, ou seja, entre o segundo e terceiro artelhos. Quanto ao grau de fusão interdigital, foi parcial em 104/410 casos (25,4%) e total em 3/410 (0,7%) casos. Fotografias de pés de pacientes com sindactilia constituem o anexo I. Os resultados da análise descritiva das variáveis categóricas estão resumidos na Tabela 1. Dos 410 examinados, 331 (80,9%), eram hipertensos; o registro da pressão arterial foi perdido em um caso. A ocorrência simultânea de sindactilia e hipertensão arterial foi observada em 87/244 pacientes (26,3%). A história familiar positiva para *diabetes mellitus* foi constatada em 291 pacientes (72,9%), de um total de 399 casos em que foi obtida a informação e confirmada em 81/210 (27,8%) pacientes com sindactilia. A acantose nigricans foi encontrada em 34/393(8,7%), nove deles com sindactilia (26,5%). Com referência à relação entre a presença de sindactilia e o índice de massa corpórea, os achados foram: $IMC < 25 = 14/47$ (23%), $IMC \geq 25 < 30 = 63/128$ (33%), $IMC \geq 30 = 28/123$ (18,5%). Os resultados da análise univariada da prevalência de sindactilia por variáveis contínuas estão resumidos na Tabela 2. Sindactilia parcial e total não esteve associada significativamente ao sobrepeso e a obesidade, à hipertensão arterial, à história familiar positiva para DM2 e à acantose.

Tabela 1. Descrição de frequências das características sócio-demográficas selecionadas dos 410 indivíduos diabéticos estudados. Belo Horizonte, 2003-2007.

	Frequência	Percentual
Sindactilia total e parcial (n= 410)		
Sim	107	26,1
Sindactilia parcial		
Sim	104	25,4
Sindactilia total		
Sim	3	0,7
Sexo		
Feminino	250	61,0
História familiar positiva para DM		
Sim	291	72,9
Hipertensão arterial sistêmica		
Sim	331	80,9
Acantose		
Sim	34	8,7
IMC (n = 403) *		
IMC<25	61	15,1
IMC≥25<30	191	47,4
IMC≥30	151	37,5

*Dados de 7 pacientes não disponíveis para o cálculo do IMC

Tabela 2. Análise bivariada da freqüência de sindactilia total e parcial de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas selecionadas para 410 indivíduos diabéticos. Belo Horizonte, 2003-2007.

	Sindactilia		OR [IC 95%]	valor-p*
	Não Freqüência (%)	Sim Freqüência (%)		
Sexo				
Masculino	120 (75,0)	40 (25,0)	1,00	
Feminino	183 (73,2)	67 (26,8)	1,10 [0,70; 1,73]	0,69
História familiar +				
Não	84 (77,8)	24 (27,8)	1,00	
Sim	210 (72,2)	81 (27,8)	1,35 [0,80; 2,27]	0,26
Hipertensão arterial				
Não	58 (74,4)	20 (25,6)	1,00	
Sim	244 (73,7)	87 (26,3)	1,03 [0,59;1,82]	0,91
Acantose				
Não	263 (73,3)	96 (26,7)	1,00	
Sim	25 (73,5)	9 (26,5)	0,97 [0,44; 2,19]	
IMC (n=403) **				
IMC < 25	47 (77,0)	14 (23,0)	1,00	
IMC ≥ 25 < 30	128 (67,0)	63 (33,0)	1,65 [0,81-3,41]	
IMC ≥ 30	123 (81,5)	28 (18,5)	0,76 [0,35-1,68]	

*Teste Qui-quadrado Pearson

OR = *Odds Ratio* (razão de chances) IC=Intervalo de confiança

** Dados de 7 pacientes não disponíveis para o cálculo do IMC.

As probabilidades de indivíduos da população de 40 anos e mais, terem sindactilia e diabetes simultaneamente foram calculadas em relação aos achados dos cinco autores, e estão relatadas no quadro 1, que resume os dados desta comparação. A maior prevalência populacional do fenótipo, de 0,23% (0,0023:1.000), de acordo com McIntosh *et al.*(35), foi adotada para efeito de comparação probabilística no nosso estudo.

Quadro 1-Cálculo probabilístico da prevalência de sindactilia isolada em 1.530.000 indivíduos* ≥ 40 anos, de acordo com os cinco estudos de prevalência populacional.

Estudo	Prevalência Populacional e (%)	Prevalência esperada em 1.530.000
Schurmeier, 1923 (42)	8:20.000 (0,04%)	612
McIntosh <i>et al.</i> , 1954(35)	14:5.964 (0,23%)	3.519
Mi <i>et al.</i> 1965(36)	14:6.687 (0,21%)	3.060
Rogala, 1974(40)	51:52.029 (0,09%)	1.377
Castilla, 1980 <i>et al.</i> (11)	70:599.109	168

* População de origem dos pacientes do estudo

Quadro 2-Comparação probabilística entre as prevalências populacionais de sindactilia segundo os cinco autores, de diabetes na população brasileira de 40 anos e mais e a frequência do fenótipo encontrada neste estudo.

Estudo	Prevalência de sindactilia (%)	Probabilidade de ser diabético e ter sindactilia (%)	De 1.530.000 quantos deveriam ter sindactilia e diabetes
Schurmeier(42)	0,04	$0,0004 \times 0,08=0,0032$	49
McIntosh <i>et al.</i> (35)	0,23	$0,0023 \times 0,08=0,0184$	281
Mi <i>et al.</i> (36)	0,2	$0,002 \times 0,08=0,00016$	244
Rogala (40)	0,09	$0,0009 \times 0,08=0,0072$	111
Castilla <i>et al.</i> (11)	0,011	$0,00011 \times 0,08=0,00088$	14

Em que pesem todos os cuidados para excluir pacientes com diabetes de outros tipo que não o 2, não há condições de assegurar com precisão de 100% que algum dos pacientes incluídos não tenha diabetes do tipo 1 ou secundário. Só há condições de assegurar com esse nível de precisão que nenhuma mulher grávida ou em puerpério recente foi incluída, e, que, portanto, nenhum dos nossos casos é de diabetes gestacional. Entretanto, levando-se em conta o rigor da avaliação clínica, e por meio de exames complementares a que foram submetidos os pacientes incluídos, e os dados epidemiológicos, não mais do que 25 pacientes com outros tipos de diabetes teriam sido incluídos nos 410 estudados, o que resulta em um percentual de 5%. Este percentual não é significativo o suficiente para mudar os resultados, a análise estatística e as conclusões.

6. DISCUSSÃO

Nos limites de um estudo transversal, os achados deste estudo em uma população de 410 pacientes diabéticos, contrastam notavelmente com os dados de prevalência de sindactilia na população geral. A frequência de sindactilia encontrada foi cerca de 1.300 vezes maior do que a encontrada no estudo de prevalência populacional de McIntosh *et al.* (35), no qual foi relatada a maior prevalência populacional (Quadro 1). A proporção de diabéticos com sindactilia nos 410 indivíduos estudados foi também muito superior à esperada na população de origem dos pacientes (Quadro 2).

No maior estudo já realizado, que envolveu 599.109 recém-nascidos, (11), encontrou-se a frequência de fusão entre o segundo e o terceiro artelhos de 1,1/10.000 (0,011%). A fusão total entre o segundo e terceiro artelhos foi constatada em 5 casos (0,083 em 10.000) e a fusão incompleta em 13 outros (0,21 em 10.000); em 5 casos, não foi especificada a extensão da fusão entre artelhos. No segundo maior estudo publicado (40), a frequência de sindactilia associada a outras más-formações foi de 13/10.000 (0,13%) e de 9,8/10.000 (0,09%) quando a fusão interdigital foi isolada. A terceira maior série foi publicada em 1923(42) e a frequência relatada foi de 0,04%. Mi, Azevedo, Krieger e Morton (36) encontraram 14 casos de sindactilia do tipo I em 6.687 (0,2%) imigrantes procedentes dos Estados de Minas Gerais e da Bahia. Este estudo foi o único realizado exclusivamente em indivíduos brasileiros e resultou num percentual muito próximo ao encontrado por McIntosh *et al.* (35). Na menor entre todas as séries, de 5.964 nascidos em Nova York entre 1946 e 1953, (35) foram identificados 14 casos de sindactilia, não especificada quanto à localização, se em mãos ou em pés, o que resultou na frequência de 23/1.000 ou 0,23%. Nesta última série, não foram explicitados os critérios diagnósticos nem a classificação da sindactilia.

Sindactilia é a expressão fenotípica de uma alteração genética manifesta como uma doença, síndrome ou condição síndrome-símile.

A herança genética é um dos fatores causais postulados na causação do DM2. De uma situação apenas suspeitada ao longo do tempo, o papel da hereditariedade na etiopatogênese do diabetes está cientificamente comprovado (2). A identificação de genes candidatos e a definição dos seus papéis é um trabalho árduo, que envolve inúmeros pesquisadores em todo o mundo e esta é uma área que oferece dificuldades intrínsecas notórias. A manifestação preferencial do DM2 em indivíduos de determinadas etnias (2) e em outros, oriundos de populações com altos índices de miscigenação, dá uma idéia dessas dificuldades. O genoma humano está definido há cerca de 2 milhões de anos, mas o reconhecimento do DM2, é um fenômeno relativamente recente. A interação entre herança genética e fatores ambientais é

postulada como a chave do entendimento da expansão cada vez mais acentuada do contingente de diabéticos do tipo 2 em todo o planeta. O reconhecimento dos marcadores genéticos do diabetes tem sido objeto de numerosas investigações. Os estudos que associam métodos epidemiológicos e de biologia molecular têm se provado valiosos na comprovação do papel patogênico de certos agentes ambientais, pela demonstração de seus efeitos específicos sobre os genes. Ademais, estudos epidemiológicos e moleculares podem também ajudar a determinar que uma doença não seja causada primariamente por fatores ambientais.

“Apesar de toda a excitação que acompanha os resultados destes estudos, na maioria das situações em que ambos, fatores genéticos e ambientais estiveram implicados, o conhecimento atualmente disponível ainda não é suficiente para definir a natureza específica de suas inter-relações na causação de doenças” (22).

A interação de fatores genéticos e ambientais na causação de doenças tem sido evocada como modelo para a patogênese do diabetes do tipo 2. Em uma das vertentes do problema, indivíduos com patrimônios genéticos específicos tendem a engordar mais do que outros e, ao se tornarem obesos, desenvolverem resistência às ações fisiológicas da insulina, o que culmina no diabetes do tipo 2. Em outra vertente, indivíduos portadores de genes que induzam resistência insulínica primariamente, desenvolvem hiperglicemia que evoca secreção adicional e excessiva de um hormônio sabidamente anabolizante e, portanto, capaz de aumentar a quantidade de gordura armazenada, evento que vem a fechar o ciclo diabetogênico (26).

As conseqüências da expressão de uma variação comum do polimorfismo *FTO* (“*fat mass and obesity*”), foram objeto de publicação recente por Frayling *et al.* (18), que descreveram a forte associação da presença desse gene no cromossomo 16, com obesidade em crianças e adultos, em estudo do tipo caso-controle. Esse gene, “*de função desconhecida, por uma via desconhecida*” (24), foi originalmente clonado por Peters *et al.* (39), como resultado da identificação do camundongo mutante sindáctilo [*Fto*]. Enquanto a mutação homozigótica é letal ao embrião, o animal heterozigoto sobrevive e é caracterizado pela fusão interdigital nas patas anteriores e hiperplasia tímica. Não foram relatadas obesidade e diabetes nesses camundongos. Em investigação realizada por van der Hoeven *et al.* (48), os autores concluíram que a sindactilia observada em camundongos *Fto* resultou da inibição da morte celular programada ou apoptose, na membrana que interliga os dedos.

Dina *et al.* (15) publicaram os resultados de um estudo em que relatam também a forte associação entre a condição de portador do gene *FTO*, obesidade infantil e obesidade grave no adulto.

Com a descoberta da associação do gene *Fto* com a obesidade em humanos, o Comitê de Nomenclatura da Organização do Genoma Humano (“HUGO”), trocou seu nome para *FTO*, de “Fat masss and obesity” (25). Groop (25) dispõe que “*as lições aprendidas das formas de herança mendeliana de obesidade ajudaram muito pouco na descoberta das causas genéticas das formas mais comuns de obesidade, provavelmente de herança poligênica, mas que esta situação mudou dramaticamente a partir dos relatos de Frayling e Dina.*”

Recentemente, Tschritter *et al.* (47) relataram a associação entre a condição de portadores de uma variação do polimorfismo *FTO* e a resistência insulínica no córtex cerebral em humanos.

Os estudos de Frayling *et al.*, Dina *et al.* e Tschritter *et al.* (18, 15, 47) foram realizados em populações caucasianas e com ascendentes caucasianos europeus. Nesta população não estão representadas significativamente outras etnias como indígenas, negros e amarelos. A população brasileira está entre as que apresentam um dos maiores graus de miscigenação. Os brasileiros atuais resultam sabidamente da miscigenação de pelo menos 3 etnias: ameríndios, europeus caucasianos como portugueses e espanhóis e negros africanos traficados como escravos (38,41). Em algumas regiões estão também presentes em proporção significativa os mestiços com orientais, como é o caso dos Estados de São Paulo e Paraná. Na população brasileira estudada por Pena *et al.* (38), a constituição genômica teve 33% de contribuição ameríndia, 28% de africana e 39% de caucasiana. Numa população com estas características étnicas, a constituição genômica é reconhecidamente a mais diversa, o que abre outras probabilidades de heranças genéticas.

À luz dos estudos recentemente publicados por Frayling *et al.*, Dina *et al.* e Tschritter *et al.*, (18,15,47), o polimorfismo *FTO* tem a dupla aptidão de sensibilizar os indivíduos a engordar excessivamente desde a infância e a induzir resistência insulínica no córtex cerebral.

A síndrome de Bardet-Biedl está relacionada à pelo menos 11 localizações cromossômicas diferentes, uma delas a 16q21, ou seja, o braço longo do cromossomo 16, locus do gene *BBS2* (17). O polimorfismo *FTO* está localizado também no braço longo do cromossomo 16, em posição 16q12.2. Benzinou *et al.* (5) relataram associação entre variações do gene *BBS2* e obesidade iniciada na vida adulta, na mesma população francesa de origem caucasiana estudada por Dina *et al.* (15), portadora do polimorfismo *FTO*, sem outros achados diagnósticos da síndrome de Bardet-Biedl. Nesta mesma amostra, foram identificadas

variações do gene *BBS6*, associado com componentes quantitativos da síndrome metabólica como dislipidemia e hiperglicemia, previamente descritas na síndrome de Bardet-Biedl. Esta é uma síndrome poligênica.

Diante das recentes descobertas, é plausível que uma ou mais variações destes genes, possam estar presentes em indivíduos que apresentem fenótipos compartilhados, como obesidade, diabetes e sindactilia, sem configurar uma síndrome em seu todo. Esta agregação de genes está provavelmente presente nas populações as mais diferentes, como a brasileira, por exemplo, que tem constituição genômica diversa.

Neste estudo não foi observada a maior prevalência de sindactilia em mulheres do que em homens descrita na literatura (14, 10, 11, 40). Isto se deve, provavelmente, à homogeneidade da amostra. Conquanto não tenha sido comprovada associação estatisticamente significativa entre sindactilia, obesidade e sobrepeso, a proporção de pacientes sindáctilos foi maior (33%) nos pacientes com $IMC \geq 25 < 30$. Entretanto, Willet, Dietz e Colditz (52), relataram que o risco relativo de desenvolver diabetes, hipertensão arterial, colelitíase e doença arterial coronária já estava claramente aumentado em mulheres a partir do IMC 22 e, em homens, a partir do IMC 24. A história familiar foi positiva em 291/399 pacientes, ou 72,9%. No nosso entendimento, este percentual é um dado clínico relevante do papel da herança genética na patogênese do diabetes (2, 51, 19, 27, 54, 51, 56). Não foi encontrada, também, diferença estatisticamente significativa da frequência de sindactilia entre pacientes com e sem história familiar positiva para DM2. Isto se deve, provavelmente também, à homogeneidade da amostra. A investigação da presença de hipertensão arterial nos pacientes deste estudo deveu-se à frequência em que está presente em indivíduos diabéticos do tipo 2 (35% das mulheres e 46% dos homens) e às implicações da hipertensão na evolução das complicações do diabetes (46). Na amostra estudada a prevalência de hipertensão, de 80,9%, foi muito mais elevada do que a relatada na literatura consultada (46). É possível que esta alta prevalência esteja relacionada à idade mais avançada dos pacientes estudados, mas não é possível excluir a participação de outros fatores genéticos ou adquiridos. A investigação da presença de acantose ou *acanthosis nigricans* nos pacientes deste estudo deveu-se ao fato de que esta lesão é marcador bem estabelecido para doenças sistêmicas, que incluam anormalidades na ação da insulina e distúrbios endócrinos e para câncer de órgãos internos. É diagnosticada diante do encontro, na pele, de projeções papilares hipertróficas, hiperpigmentadas, dispostas em placas e localizadas principalmente em pregas cutâneas e em torno do pescoço (6). As doenças endócrinas associadas à acantose incluem a acromegalia, a doença de Addison e o *diabetes mellitus*; as síndromes de Cushing e dos

ovários policísticos também estão associadas à acantose, assim como os estados de hipertireoidismo e de hipotireoidismo (34). A resistência insulínica foi documentada em pacientes com acantose e hipertrofia de extremidades, uma delas diabética, por Holdaway *et al.* (28). Stuart, Pate e Peters (43) relataram a prevalência de 7,1% de acantose em 1412 crianças de uma escola pública, durante exame de saúde escolar. As concentrações de insulina plasmáticas em jejum foram medidas em parte dos indivíduos examinados e concentrações anormalmente elevadas deste hormônio foram fortemente correlacionadas com a presença e gravidade da acantose. A presença de acantose esteve correlacionada também com a cor da pele, sendo encontrada em 13,3% das crianças negras, em 0,45% das brancas e em 5,53% daquelas de origem hispânica. Cohen *et al.* (13) documentaram a existência de um distúrbio de ação pós-receptor como fator contribuinte da resistência insulínica encontrada em pacientes com acantose. Bonnekoh (8) relataram a associação de acantose, politelia, rins policísticos e sindactilia do tipo I em paciente obeso com diabetes “latente”. Pelos critérios atuais de diagnóstico (53), o paciente de Bonnekoh *et al.* seria classificado como acometido de tolerância anormal à glicose, uma condição que precede o estabelecimento do estado diabético. Kerem, Guttman e Hochberg (30) estudaram o mecanismo de herança e a evolução clínica de 22 crianças e adolescentes, obesos e com acantose, e de seus pais e avós. Concluíram que em seus pacientes e ascendentes a síndrome metabólica foi herdada como um caráter dominante, com início da obesidade central por volta dos 6-7 anos, aquisição de acantose durante a infância e a adolescência, evolução para hipertensão arterial sistêmica e doença cardíaca isquêmica precoces e desenvolvimento de diabetes do tipo 2 na idade madura. Estes autores recomendam que crianças obesas e com acantose sejam acompanhadas como um grupo de risco aumentado para doença coronariana e diabetes e que possam ser beneficiadas por tratamentos intensivos visando a redução do peso. A resistência insulínica em pacientes obesos com acantose foi também relatada por Hermanns-Lê, Scheen e Piérard (27) que propuseram ser a interação do excesso de insulina com o fator de crescimento insulina-símile 1 (IGF1) o fator estimulador da proliferação celular encontrado à histopatologia da lesão cutânea. Kong *et al.* (31) pesquisaram a associação de acantose e fatores de risco para *diabetes mellitus* em indivíduos jovens atendidos ao nível de cuidados primários no sudoeste dos Estados Unidos da América do Norte e concluíram que “*pacientes com acantose têm a probabilidade de apresentar fatores de risco múltiplos para diabetes do tipo 2*”, e que “*a acantose pode ser um fator de risco independente para esta doença*”. Na amostra estudada, a prevalência de acantose foi de 8,7%, compatível com os percentuais relatados na literatura e não houve associação estatisticamente significativa com a sindactilia.

7. CONCLUSÃO

“Achar primeiro. Procurar depois”.

Jean Cocteau – Diário de um Desconhecido.

Nos limites do conhecimento obtido pela pesquisa bibliográfica extensa, a identificação de estigmas fenotípicos isolados, ou seja, não associados a síndromes ou outras condições síndrome-símeles já descritas, em indivíduos diabéticos do tipo 2 não havia sido até o presente, objeto de publicação na literatura médica.

Esses achados indicam ser necessário investigar a presença de sindactilia nos pés de indivíduos portadores do polimorfismo *FTO*, já acometidos ou não de diabetes, de excesso de peso e/ou de síndrome metabólica. Reciprocamente, indicam a necessidade da pesquisa do polimorfismo *FTO* em pacientes diabéticos sindáctilos, assim como em pessoas sindáctilas com sobrepeso e/ou obesidade, ainda que não diabéticas e em seus familiares consangüíneos.

Este é um primeiro estudo, descritivo, cujos resultados sugerem hipóteses, sem o poder de comprová-las.

Na hipótese de serem confirmados os achados deste estudo, o encontro de sindactilia em recém-nascidos a partir de sua busca ativa sistemática, poderá vir a ser adotado como um marcador clínico de risco para a ocorrência futura de sobrepeso, obesidade e diabetes.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARDEEN, C.R.; LEWIS, W.H. Development of the limbs, body-wall and back in man. **Amer. J. Anat**, v.1, n.1, p.1-35, 1901.
2. BARROSO, I. Genetic of Type 2 Diabetes. **Diabetic Medicine**, v.22, n.5, p.517-535, May.2005.
3. BECKMAN, J.A.; CRAEGER, M.A.; LIBBY, P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. **JAMA**, v.287, n.19, p.2570-2581, May. 2002.
4. BELAES, P. *et al.* New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. **J. Med. Genet**, v.36, n.6, p.437-446, Jun.1999.
5. BENZINOU, M. *et al.* Bardet-Biedl Syndrome Gene Variants Are Associated With Both Childhood and Adult Common Obesity in French Caucasians. **Diabetes**, v.55, p.2876-2882, Oct.2006.
6. BITTENCOURT, D.; BITTENCOURT, F.V. Síndromes paraneoplásicas. In: LÓPEZ, M.; LAURENTYS-MEDEIROS, J. **Semiologia Médica - As Bases do Diagnóstico Clínico**. 5ªed. Rio de Janeiro:Revinter, 2004, 1233 p. v.1, cap.15, p-225-244.
7. BOJENSEN, A. *et al.* The Metabolic Syndrome Is Frequent in Klinefelter's Syndrome and Is Associated with abdominal obesity and hypogonadism. **Diabetes Care**, v.20, n.7, p.1591-1598, Jul.2006.
8. BONNEKOH, B. *et al.* Keratin Patterns of Acanthosis Nigricans in Syndromelike Association With Polythelia, Polycystic Kidneys and Syndactyly. **Arch. Dermatol.**, v.129, n.9, p.1177-1182, Sep.1993.
9. BOSSE, K. *et al.* Localization of a Gene for Syndactyly Type 1 to Chromosome 2q34-q36. **American Journal of Human Genetics**, v. 67, n.2, p.492-497, Aug. 2000.
10. CASTILLA E.E.; FRIAS, M. L. M.; PAZ, J. E. Patterns of Combined Limb Malformations. **Teratology**, v. 16, n.2, p.203-210, Oct.1977.
11. CASTILLA E.E.; PAZ, J. E.; ORIOLI-PARREIRAS, I. M. Syndactyly: Frequency of Specific Types. **American Journal of Medical Genetics**, v.5, n.4, p.357-364, Jun 1980.
12. CHOBANIAN, A. *et al.* The Seventh Report of The National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. **JAMA**, v.289, n.19, p.2560-2572, May.2003.Reprinted.
13. COHEN, P. *et al.* Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans: Evidence for a Postbinding Defect in vivo. **Metabolism**, v.39, n.10, p.1006-1011. Oct.1990.
14. DAVIS, J.S.; GERMAN, W. J. Syndactylism. **Arch.Surg.**, p.32-75,1930.
15. DINA, C.; MEYRE, D.; GALLINA, S. *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. **Nat. Genet.**, v. 39, n.6, p.724-726, Jun.2007.

16. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, v. 355, p.873-876, Mar.2000.
17. FAN, Y. *et al.* Mutation in a member of the Ras superfamily of small GTP-binding proteins causes Bardet-Biedl syndrome. *Nat. Genet.*, v. 36, n.9, p.989-993, Sep.2004.
18. FRAYLING, T.M. *et al.* A Common Variant in the FTO Gene Is Associated With Body Mass Index and predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science*, v.316, p.889-894, May.2007.
19. GILLESPIE, K. M. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *GMA Media Inc.*, v.75, n.2, p.165-170, Jul.2006.
20. GIUFFRIDA, FMA, REIS, AF. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v.7, n.4, p.318-326, Jul.2005.
21. GOLDSTEIN, D.J.; KAMBOURIS, M.; WARD, R E. Familial Crossed Polysyndactyly. *American Journal of Medical Genetics*, v.50, n.3, p.215-223, Apr.1994.
22. GORDIS, L - Identifying the roles of genetic and environmental factors in disease causation. In: *Epidemiology*. 3th.ed. Philadelphia: Elsevier, 2004, 335 p. cap. 16, p.241-262.
23. GRAVHOLT, C.H. Turner Syndrome in Adulthood. *Horm. Res*, v.64, n.2, p.86-93, Nov. 2005, Supplementum 2.
24. GREEN, J.S. *et al.* The Cardinal Manifestations of Bardet-Biedl Syndrome, A Form of Laurence-Moon-Biedl Syndrome. *New Engl J Medicine*, v.321, n.15, p.1002-1009, Oct.1989.
25. GROOP, L. From fused toes in mice to human obesity. *Nat. Genet.*, v. 39, n.6, p.706-707, Jun.2007.
26. GROOP L. C.; TUOMI, T. Non-insulin-dependent *diabetes mellitus*- a collision between thrifty genes and affluent society. *Ann Med.*, v. 29, n.1, p.37-53, Feb.1997.
27. HERMMANS-LÊ, T.; SCHEEN, A.; PIERÁRD, G. Acanthosis Nigricans associated with insulin resistance - Pathophysiology and management. *Am. J. Clin. Dermatol.*, v.5, n.3, p.199-203, 2004.
28. HOLDAWAY, I. M. *et al.* Insulin resistance with acanthosis nigricans and acral hypertrophy. *N Z Med J.*, v.97, n.755. p.286-288, May.1984.
29. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico de 2000, Resultados do universo - População Residente por situação do domicílio e sexo, acima de 40 anos**. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em: 31 ago.2006.

30. KEREM, N.; GUTTMAN, H.; HOLCHBERG, Z. The Autosomal Dominant Trait of Obesity, Acanthosis Nigricans, Hypertension, Ischemic Heart Disease and Diabetes Type 2. **Horm.Res.**, v.55, p.298-304, 2001.
31. KONG, A. S. *et al.* Acanthosis Nigricans and Diabetes Risk Factors: Prevalence in Young Persons Seen in Southwestern US primary Care Practices. **Annals of Family Medicine**, v.5, n.3, p. 202-208, May/June. 2007.
32. MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence - **Diabetes Care**, v.15, n.11, p.1509-1516, Nov.1992.
33. MALIK, S.W. *et al.* A simple Method for Characterizing Syndactyly in Clinical Practice. **Genetic Counseling**, v. 16, n.3, p.2229-238, 2005.
34. MATSUOKA, L.Y.; GAVIN, J.R.; GOLDMAN, J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. **Amer J Med.**, v. 83, n.4, p.719-725, Oct.1987.
35. MCINTOSH, R. *et al.* The Incidence of Congenital Malformations: a Study of 5,964 pregnancies. **Pediatrics**, v.14, n. 5, p.505-502, Nov.1954.
36. MI, M.P.; AZEVEDO, E; KRIEGER, H; MORTON, N.E. Malformations in Northeastern Brazil. **Acta Genet.**, v. 15, n.3/4, p.177-189,1965.
37. ONKAMO, P. *et al.* Worldwide increase in incidence of type I diabetes- the analysis of the data on published incidence trends. **Diabetologia**, New York, v. 42, n.12, p.1395-1403, Dec.1999.
38. PENNA, S. D. J. *et al.* Retrato molecular do Brasil. **Ciência Hoje**, v.27, n.159, p.16-25, abr.2000.
39. PETERS T.; AUSMEIR, K.; RÜTHER, U. Cloning of Fatso (*Fto*), a novel gene deleted by the Fused toes (*Ft*) mouse mutation. **Mammalian Genome**, v. 10, n.10, p.983-986, Oct.1999.
40. ROGALA, E. J.; WYNNE-DAVIES, R.; LITTLEJOHN, A.; GORMLEY, J. Congenital limb anomalies: frequency and aetiological factors. Data from the Edinburg Register of the Newborn (1964-68). **Journal of Medical Genetics**, v.11, n.3, p.221-233, Sep.1974.
41. SALZANO, F. M.; FREIRE-MAIA, N. **Populações brasileiras: aspectos demográficos, genéticos e antropológicos**. São Paulo: Cia Editora Nacional/Ed.USP,1967. 177 p.
42. SCHURMEIER, H. L. Congenital deformities in drafted men. **Am.J.Phys.Anthrop.**, v.5, n.1, p.51-60,1922.
43. STUART, C. A.; PATE, J. C.; PETERS, E. J. Prevalence of acanthosis nigricans in an unselected population. **Amer J Med**, v. 87, n.3, p.269-272, Sept.1989.

44. TEMTANY, S.; MCKUSICK, V.A. Syndactyly as an Isolated Malformation. **Birth Defects Original Articles Series**, 1978, v.14, n.3, p.301, 302,314,354.
45. THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS OF *DIABETES MELLITUS*. Report of The Expert Committee on The Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus*. **Diabetes Care**, v.20, n.7, p.1183-1197, Jul.1997.
46. THE HYPERTENSION IN DIABETES STUDY GROUP. Hypertension in Diabetes Study(HDS):II. Increased risk in hypertensive type 2 diabetic patients. **J. Hypertens.**, v.11, p.319-325,1993.
47. TSCHRITTER, O. *et al.* Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. **Diabetologia**, v.50, n.12, p.2602-2603, Dec.2007.
48. VAN DER HOEVEN, F. *et al.* Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant *Fused toes (Ft)*. **Development**, v.120, n .9, p. 2601-2607, Sep.1994.
49. WANG, L. *et al.* Selective deletion of the *Hnf1beta* (MODY5) gene in beta-cells leads to altered gene expression in defective insulin release. **Endocrinology**, v.145, n.8, p.3491-3499, Aug.2004.
50. WEIDENREICH, F. Die Zygodactilie und ihre Vererbung. **Z. AbstVererb.**, v.32, p.304-311, März.1923.
51. WILD, S. *et al.* Global Prevalence of Diabetes, **Diabetes Care**, v. 27, n.5, p.1047-1053, May.2004.
52. WILLET, W.C.; DIETZ W.H.; COLDITZ, G.A. Guidelines for Healthy Weight. **New Engl. J. Med.** v. 341, n.6, p427-434, Aug.1999.
53. WINTER, R. M.; TICKLE, C. Syndactylies and polydactylies: embryological overview and suggested classification. **Eur. J. Hum. Genet.**, v.1, n.1, p.96-104,1993.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus* and its Complications – Report of a WHO Consultation-Part 1: Diagnosis and Classification of *Diabetes mellitus*. Geneva: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, 1999, 59 p.
55. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The Global Burden of Diabetes. Geneva, 2004 - Disponível em: <<http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/diabetes/en/>> Acesso em: 26 de set.2006.
56. ZECCHIN, H.G; SAAD, M.J.A. Etiopatogenia do *diabetes mellitus* do tipo 2. **Clínica Médica - Diabetes mellitus**, v.1, n.3, p. 363-376, set.2001.

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1: Diagrama para o diagnóstico e classificação de sindactilia e fotografias ilustrativas de sindactilia

“Se podes olhar, vê. Se podes ver, repara”.

José Saramago - Ensaio sobre a cegueira.

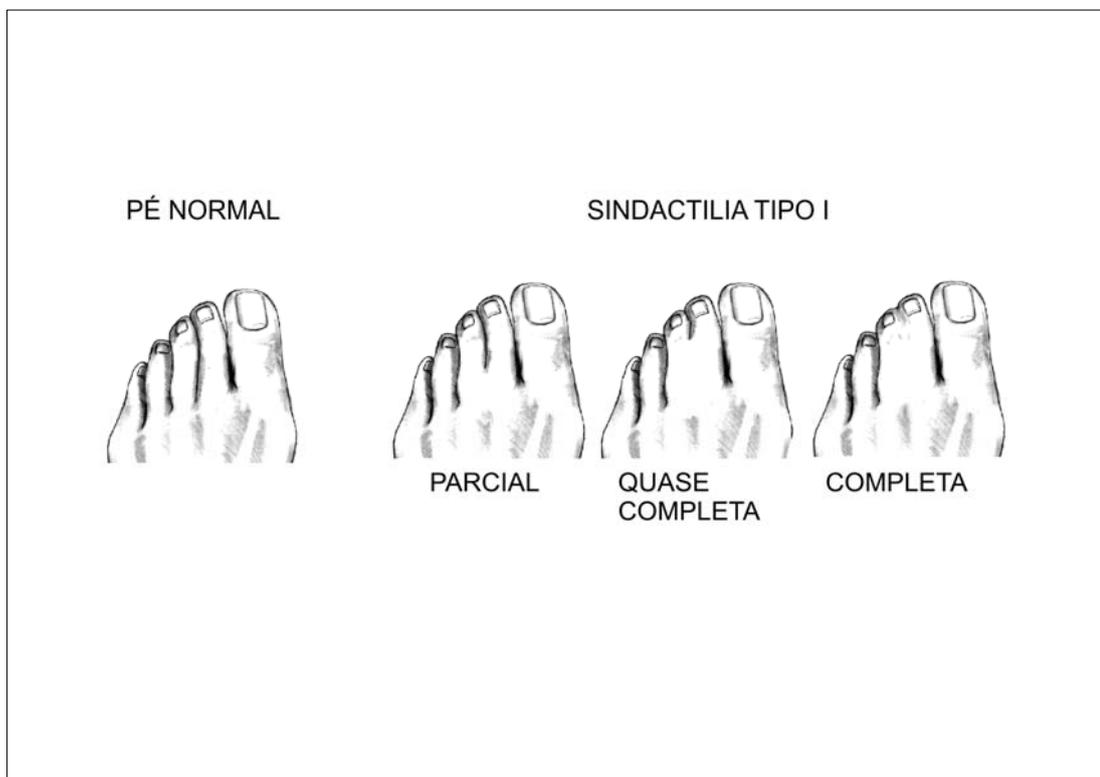


Figura 1. Diagrama para o diagnóstico e classificação da sindactilia. Desenhado pelo Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, LOR.



7255

7644

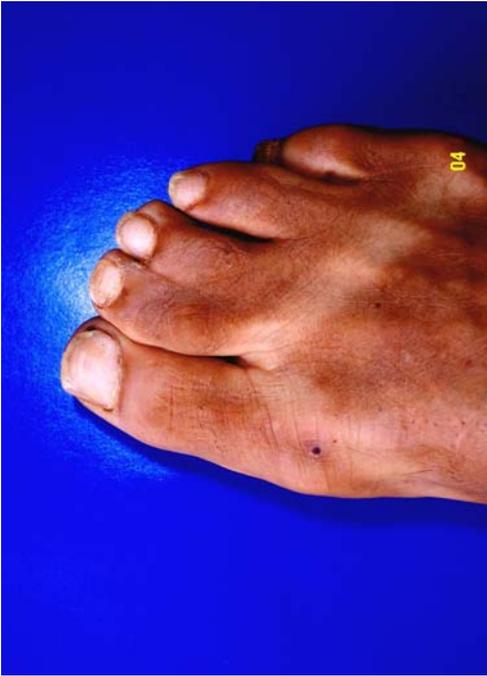
Figura 2. Exemplos de sindactilia parcial do tipo 1.



7673

8090

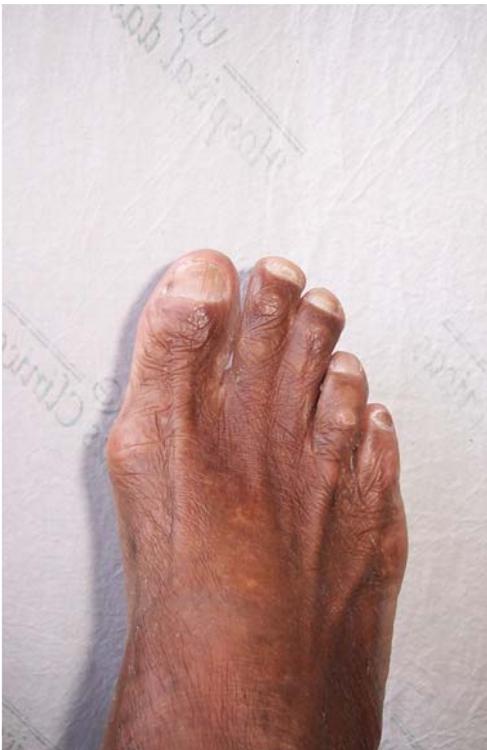
Figura 3. Exemplos de sindactilia parcial do tipo 1.



7656



7659



7236



8980

Figura 4. Exemplos de sindactilia total do tipo 1 (Fotos 7656-7659 do mesmo paciente)

9.2. Anexo 2: Artigo para publicação

9.2.1. Versão I: Português

Sindactilia nos pés: possível marcador de risco para diabetes do tipo 2 e sobrepeso em humanos.

Diniz L.M., Passos V.M.A., Proietti F.A, Diniz, M.F.H.S., Hemmi S.A., Lemos S.P. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Resumo

Objetivos/hipótese: Foi pesquisada a presença de sindactilia em pacientes diabéticos com o objetivo de verificar se sua frequência seria diferente da encontrada na população geral.

Material e métodos Em estudo observacional (2003-2007) foram examinados os pés de 410 pacientes diabéticos tipo 2, idade ≥ 40 anos, e fotografados aqueles com suspeita de sindactilia. As fotos foram examinadas por dois observadores independentes, para certificação dos achados. Os resultados foram avaliados pelos testes do χ^2 e de análise bivariada.

Resultados Foram encontrados 107/410 casos de sindactilia do tipo I (26,1%), 104 em extensão parcial (25,4%) e 3/410 com fusão total (0,7%). A maior proporção ocorreu em pacientes diabéticos com $IMC \geq 25 < 30$ kg/m² (33%). A amostra pesquisada provém de uma população de 5.100.000 habitantes, cerca de 1.530.000 com idade > 40 anos e prevalência de diabetes estimada em 8% (~120.000), na qual, pela probabilidade calculada de se encontrar indivíduos com sindactilia e diabetes simultaneamente, seriam esperados de 49 a 281 casos.

Conclusões/interpretação A probabilidade de encontrar sindactilia em pacientes diabéticos do tipo 2 foi 1.300 vezes maior nestes pacientes do que a esperada na população de origem. A sindactilia é um achado raro, associado entre outras, a síndromes endócrinas que incluem diabetes e excesso de peso. O gene *Fto* foi associado à sindactilia em camundongos não obesos e o gene *FTO*, seu equivalente em humanos, associado à obesidade. Os achados dessa investigação sugerem que a sindactilia possa ser um marcador para diabetes e para sobrepeso.

Palavras chave *Diabetes mellitus. Sindactilia. Prevalência.*

Abstract

Objectives/hypothesis: Syndactyly is a rare finding, associated to, among others, endocrine syndromes that include diabetes and overweight. It is known that *Fto* polymorphism associated to syndactyly in non-obese mice and that its equivalent in humans (*FTO* polymorphism), with obesity. The purpose of this observational study was to analyze the frequency of syndactyly in diabetic patients judged against the general population.

Materials and methods: From 2003 to 2007 the feet of 410 type 2 diabetic (DM2) patients, aged 40+ years, were examined, and photographed whenever the suspicion of syndactyly aroused. Two independent observers checked the photographs to review and certify the findings. The results were evaluated by χ^2 test and bivariate analysis.

Results: We found 107 cases (26.1%) of type 1 syndactyly, classified as partial in 104 patients (25.4%) and as total in 3. The highest proportion was found in diabetic patients with $BMI \geq 25 < 30 \text{ kg/m}^2$ (33%).

The sample population comes from a demographic area of 5,1 million inhabitants, 1,53 million aging over 40 years and with a prevalence of diabetes estimated at 8% (~120,000), for which the calculated probability of finding subjects with both syndactyly and diabetes was expected to range from 49 to 281 cases.

Conclusions/Interpretation: The probability of finding syndactyly in DM2 patients was 1,300 times higher than expected in the original population. The findings in this research suggest that is necessary to investigate syndactyly as surrogate marker for diabetes and overweight.

Keywords *Diabetes mellitus*. Syndactyly. Prevalence. Type 2 diabetes.

Introdução

Diabetes mellitus do tipo 2 é uma doença de prevalência mundial crescente (1), de alta morbi-mortalidade, decorrente da associação de fatores genéticos e ambientais. Sindactilia é a fusão parcial ou total entre dedos ou artelhos adjacentes e é sabidamente associada a síndromes genéticas, entre elas, condições clínicas que incluem obesidade e diabetes como manifestações. Está presente nas primeiras 6 a 7 semanas de vida embrionária humana. A separação entre os dedos e artelhos resulta da regressão, por apoptose, do tecido membranoso que os une. É um fenótipo raro na população, com as seguintes prevalências populacionais: 0,04%(2), 0,011%(3), 0,09%(4) e 0,23%(5). O encontro de sindactilia ao exame sistemático dos pés de pacientes diabéticos do tipo 2, incluídos em programas de prevenção das complicações neurovasculares nos pés, sugeriu a possibilidade desta associação e motivou esta investigação.

Pacientes e métodos

Em estudo observacional, realizado em dois serviços (Ambulatório de Diabetes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e Ambulatório de Pé Diabético do Hospital da Polícia Militar do Estado de Minas Gerais), no período de maio de 2003 a agosto de 2007, 410 pacientes diabéticos do tipo 2, atendidos em controles rotineiros do estado diabético e em programa de prevenção do “pé diabético”, com 40 anos e mais, foram examinados por um dos autores (LMD), em busca de sindactilia. Os pacientes com suspeita de sindactilia tiveram seus pés fotografados. As fotografias foram posteriormente examinadas por dois observadores, de forma independente, para certificação do achado. O diagnóstico de sindactilia foi estabelecido quando houve concordância completa entre ambos os observadores.

O diagnóstico de sindactilia parcial foi estabelecido quando constatada a fusão de 1/3 ou mais do espaço interdigital. A forma total, quando a fusão alcançou a falange distal e impediu a separação entre os dedos.

O IMC foi calculado dividindo-se o peso em kg. pelo quadrado da estatura em m².

A média de idade foi de 62,3 e a mediana de 63±8,9 anos (mínimo= 40a, máximo = 90a). O diagnóstico de diabetes foi estabelecido quando duas ou mais glicemias em jejum foram maiores do que 126 mg/dL, ou diante de informações em prontuários, de tratamento para *diabetes mellitus* do tipo 2. A presença de história familiar positiva para diabetes foi obtida diretamente. Foi feita a análise estatística da probabilidade de ser encontrada a

associação de dois eventos, um raro e o outro freqüente, pelo teste do Chi-quadrado (Pearson). Utilizou-se análise bivariada para investigar características associadas à sindactilia.

Resultados

A Tabela 1 descreve a distribuição de freqüência das características sócio-demográficas e clínicas selecionadas dos 410 indivíduos diabéticos estudados.

Tabela 1. Descrição de freqüências das características sócio-demográficas selecionadas dos 410 indivíduos diabéticos estudados. Belo Horizonte, 2003-2007.

	Freqüência	Percentual
Sindactilia total e parcial (n= 410)		
Sim	107	26,1
Sindactilia parcial		
Sim	104	25,4
Sindactilia total		
Sim	3	0,7
Sexo		
Feminino	250	61,0
História familiar positiva para DM		
Sim	291	72,9
Hipertensão arterial sistêmica		
Sim	331	80,9
Acantose		
Sim	34	8,7
IMC (n = 403) *		
IMC<25	61	15,1
IMC≥25<30	191	47,4
IMC≥30	151	37,5

*Dados de 7 pacientes não disponíveis para o cálculo do IMC

A freqüência de sindactilia do tipo I (fusão entre o 2º e o 3º artelhos) parcial e total foi de 26,1% (107/410). A forma parcial foi encontrada em 25,4% (104/410) e a total em 0,7% (3/410) pacientes. A figura 1 ilustra exemplos de sindactilia parcial e total.

Não houve diferença entre sexos e não foi observada associação significativa entre sindactilia e sobrepeso e obesidade, história familiar positiva para diabetes, hipertensão arterial e acantose. Contudo, a maior proporção ocorreu em pacientes diabéticos com IMC≥25<30 (33%). A Tabela 2 resume os resultados da análise bivariada da freqüência de sindactilia total e parcial de acordo com características sócio-demográficas e clínicas selecionadas para 410 indivíduos diabéticos.

Tabela 2. Análise bivariada da freqüência de sindactilia total e parcial de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas selecionadas para 410 indivíduos diabéticos. Belo Horizonte, 2003-2007.

	Sindactilia		OR [IC 95%]	valor-p*
	Não Freqüência (%)	Sim Freqüência (%)		
Sexo				
Masculino	120 (75,0%)	40 (25,0%)	1,00	
Feminino	183 (73,2%)	67 (26,8%)	1,10 [0,70; 1,73]	0,69
História familiar +				
Não	84 (77,8%)	24 (27,8%)	1,00	
Sim	210 (72,2%)	81 (27,8%)	1,35 [0,80; 2,27]	0,26
IMC (n=403) **				
IMC < 25	47 (77%)	14 (23%)	1,00	
IMC ≥ 25 < 30	128 (67%)	63 (33%)	1,65 [0,81-3,41]	
IMC ≥ 30	123 (81,5%)	28 (18,5%)	0,76 [0,35-1,68]	

* Teste Qui-quadrado Pearson

OR = *Odds Ratio* (razão de chances) IC=Intervalo de confiança

** Dados de 7 pacientes não disponíveis para o cálculo do IMC.

Nos ambulatórios onde foi realizada a investigação são atendidas pessoas residentes na Região Metropolitana de Belo Horizonte, MG, Brasil, com 5.100.000 habitantes, cerca de 1530000 acima de 40 anos (6). A população de pacientes diabéticos acima de 40 anos é estimada em cerca de 8% (7). Com base nos estudos de prevalência populacional de sindactilia, as probabilidades calculadas de se encontrarem indivíduos com diabetes e sindactilia simultaneamente, na Região Metropolitana de Belo Horizonte resultaram nos seguintes números: 49 de acordo com os achados de Schurmeier (2), 14 de acordo com Castilla *et al.* (3), 111 de acordo com Rogala (4) e 281 de acordo com McIntosh *et al.*(5). A probabilidade de um indivíduo apresentar sindactilia e diabetes simultaneamente foi da ordem de 1300 vezes maior entre os participantes deste estudo do que a esperada na população de origem dos pacientes, se tomada como base a maior prevalência populacional de sindactilia, qual seja a relatada por McIntosh *et al.*, de 0,23%(5).

Discussão

Neste estudo, a freqüência de sindactilia em pacientes diabéticos do tipo 2 pode ser considerada elevada e inesperada. Os cálculos de probabilidade de ocorrência simultânea de diabetes e sindactilia, baseados em estudos de prevalência populacional de ambos os eventos, apontam para a ocorrência de no mínimo 49 e no máximo 281 casos prováveis de concomitância de sindactilia e diabetes, entre 1530000 indivíduos de 40 anos e mais. Estes

números são muito inferiores aos observados neste estudo, em apenas dois serviços especializados.

Nos limites do conhecimento obtido pela revisão bibliográfica extensa, este estudo é o primeiro a relatar esta freqüência de sindactilia em pacientes com diabetes do tipo 2.

A obesidade é a condição mais freqüentemente associada ao diabetes. Frayling *et al.* (8) demonstraram haver predisposição genética para obesidade e síndrome metabólica, em resposta a condições ambientais peculiares. Estes autores encontraram associação de obesidade com uma variante do gene *FTO* (*Fat and Mass Obesity*), em 6201/38759(16%) adultos homozigóticos para o alelo de risco, como um achado paralelo de um estudo de associação genômica ampla com o diabetes. Esses adultos pesaram 3 kg. mais do que aqueles sem o gene *FTO*. Os autores não mencionaram a investigação de sindactilia neste estudo. Dina *et al.* (9) relataram forte associação entre SNP (*Single Nucleotides Polimorphisms*) intrônicos em *FTO* e obesidade na criança e no adulto, em franceses de origem caucasiana, em um estudo que incluiu 2900 indivíduos obesos e 5100 controles. Os autores não investigaram a presença de sindactilia. Tschritter *et al.* (10) , demonstraram haver resistência insulínica na córtex cerebral de indivíduos portadores da variante *FTO* rs8050136, relacionada ao risco para obesidade. Estes autores concluem a partir dos seus achados que a resistência insulínica no córtex cerebral é um mecanismo plausível pelo qual a variação no gene *FTO* contribui para a patogênese da obesidade.

Segundo Groop (11) o gene *FTO* localizado no braço longo do cromossomo 16, em posição 16q12.2 “é um gene com função desconhecida em uma via desconhecida, que foi descrito originalmente no camundongo com sindactilia”. O camundongo *Fto* não é obeso.

Segundo o mesmo autor, “com as descobertas recentes (8,9), o conhecimento das bases hereditárias da obesidade, mudou dramaticamente”. Com essas descobertas da associação do gene com a obesidade em humanos, o Comitê de Nomenclatura de Genes da Organização do Genoma Humano (HUGO: Human Genome Organization) trocou o seu nome para “fat mass and obesity” (*FTO*).

Há uma síndrome humana, Bardet-Biedl, que compartilha achados fenotípicos, sindactilia entre eles, com o camundongo *Fto* (11). Pessoas portadoras desta síndrome podem desenvolver *diabetes mellitus* do tipo 2, decorrente de resistência insulínica, mecanismo patogênético co-responsável pela doença. A síndrome de Bardet-Biedl está relacionada a pelo menos 9 localizações cromossômicas diferentes, uma delas a 16q21, ou seja, o braço longo do cromossomo 16, locus do gene *BBS2* (Fan Y ,citado por Frayling). Ademais, Stratakis (citado por Frayling *et al.*), descreveu uma pequena duplicação no cromossomo 16q12.2, que inclui o

locus *FTO*, em indivíduos que apresentam retardo mental, obesidade e anomalias digitais como clinodactilia e contraturas dos dedos.

Benzinou *et al.* (12) relataram haver associação entre variações do gene *BBS2* da síndrome de Bardet-Biedl e obesidade iniciada na vida adulta, na mesma amostra estudada por Dina. Estes autores demonstraram também que os polimorfismos *BBS4* e *BBS6* estão associados à obesidade infantil comum de início precoce e à obesidade mórbida do adulto. Na mesma amostra, foram identificadas variantes do gene *BBS6*, associados com componentes quantitativos da síndrome metabólica como dislipidemia e hiperglicemia, previamente descritas na síndrome de Bardet-Biedl.

Diante das recentes descobertas, é plausível que uma ou mais variações desses genes, possam estar presentes em indivíduos que apresentem fenótipos complexos, que compartilhem excesso de peso (sobrepeso ou obesidade), diabetes e sindactilia, sem configurar uma síndrome completa já conhecida. Em nosso estudo, proporção relativamente elevada de pacientes diabéticos apresentou sindactilia do tipo I, não associada ao excesso de peso, mas uma proporção maior de indivíduos sindáctilos foi encontrada entre os pacientes com sobrepeso. A partir de nossos resultados propomos a hipótese que o gene cuja expressão condiciona a sindactilia, por inibição da apoptose, tenha outras formas de expressão fenotípica, entre elas o excesso de peso em seus variados graus e a indução de resistência insulínica.

Uma limitação deste estudo é o seu delineamento transversal, observando pacientes diabéticos atendidos em apenas dois ambulatorios. Alternativamente, poderia ter-se adotado um estudo de coorte, em que uma população com sindactilia diagnosticada ao nascimento e outra, sem sindactilia, fossem acompanhadas até o diagnóstico de *diabetes mellitus* do tipo 2, ou até a morte, sem que tivessem manifestado diabetes. Entretanto, os estudos de coorte são caros e trabalhosos, enquanto estudos para sugerirem hipóteses ainda não consolidadas começam geralmente com estudos transversais, que é este caso.

Conclusão

Os achados desta pesquisa indicam ser necessário investigar a presença de sindactilia nos pés de indivíduos portadores do gene *FTO*, já acometidos ou não de diabetes, de sobrepeso e/ou de síndrome metabólica. Na hipótese de serem confirmados esses achados, o encontro de sindactilia em recém-nascidos, a partir de sua busca ativa sistemática, poderá vir a ser adotado como um marcador clínico de risco para a aquisição de sobrepeso, obesidade e diabetes.

Conflitos de interesse: os autores não têm conflito de interesse na realização do estudo e na elaboração deste artigo.

Referências Bibliográficas

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King HD. (2004) Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27:1047-1053
2. Schurmeier HL (1922) Congenital deformities in drafted men. *Am.J.Physio.Anthrop* 5 (1)51-60
3. Castilla EE, Paz JE, Oriolli-Parreiras IM. (1980) Syndactyly: frequency of specific types *Amer.J.Med.Gen.* 5:357-364
4. Rogala EJ, Winnie-Davis R, Littlejohn A, Gourmley J (1974) Congenital limbs anomalies: frequency and aetiological factors. Data from Edinburgh Register of Newborn (1964-1968) *Journal of Medical Genetics* 11:221-233
5. McIntosh R, Merrit K, Richards MR, Samuels MH, Bellows MT (1954) The incidence of congenital malformations in a study of 5964 pregnancies. *Pediatrics* 14:747-751
6. IBGE.gov.br. Censo Demográfico 2007. Accessed Feb 28, 2008. Brazilian Institute of Geography and Statistics.
7. Malerbi DA, Franco LJ (1992) Multicenter study of prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care* 15(11):1509-1516
8. Frayling TM, Timpson JN, Weedon MN *et al.* (2007) A common variant in the FTO gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity (2007) *Science* 316:889-893
9. Dina C, Meyre D, Gallina S *et al.* (2007) Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature Genetics* 39:6-724-726
10. Tschritter O *et al.* Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia*, 50:2602-2503, 2007.
11. Groop L (2007) From fused toes in mice to human obesity. *Nature Genetics* 39:6:706-707.
12. Benzinou M *et al.* Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes* 55:2876-2882, 2006.

9.2.2. Versão II: Inglês

Syndactyly in the human feet: a possible risk marker for type 2 diabetes and overweight.

Diniz L.M., Passos V.M.A., Proietti F.A, Diniz, M.F.H.S., Hemmi SA., Lemos S.P. Federal University of Minas Gerais, School of Medicine, Belo Horizonte, Brazil.

Abstract

Objectives/hypothesis: Syndactyly is a rare finding, associated to, among others, endocrine syndromes that include diabetes and overweight. It is known that *Fto* polymorphism associated to syndactyly in non-obese mice and that its equivalent in humans (*FTO* polymorphism), with obesity. The purpose of this observational study was to analyze the frequency of syndactyly in diabetic patients judged against the general population.

Materials and methods: From 2003 to 2007 the feet of 410 type 2 diabetic (DM2) patients, aged 40+ years, were examined, and photographed whenever the suspicion of syndactyly aroused. Two independent observers checked the photographs to review and certify the findings. The results were evaluated by χ^2 test and bivariate analysis.

Results: We found 107 cases (26.1%) of type 1 syndactyly, classified as partial in 104 patients (25.4%) and as total in 3. The highest proportion was found in diabetic patients with $BMI \geq 25 < 30$ kg/m² (33%). The sample population comes from a demographic area of 5.1 million inhabitants, 1.53 million aging over 40 years and with a prevalence of diabetes estimated at 8% (~120,000), for which the calculated probability of finding subjects with both syndactyly and diabetes was expected to range from 49 to 281 cases.

Conclusions/Interpretation: The probability of finding syndactyly in DM2 patients was 1,300 times higher than expected in the original population. The findings in this research suggest that is necessary to investigate syndactyly as surrogate marker for diabetes and overweight.

Keywords *Diabetes mellitus*. Syndactyly. Prevalence. Type 2 diabetes.

Introduction

Type 2 *diabetes mellitus* (DM2) is a disease with increasing worldwide prevalence (1), with high morbimortality, stemming from the association of genetic and environmental factors. Syndactyly is the partial or total fusion between finger or adjacent toes, and is usually associated to genetic syndromes, including obesity and diabetes as manifestations. Syndactyly is present in the first 6 to 7 weeks of human embryo life. The separation of finger and toes is a result of the regression, by apoptosis, of the membrane that unites them. It is a rare phenotype in the population, with the following prevalence, in different studies: 0.04% (2), 0.011% (3), 0.09% (4), and 0.23% (5). Finding syndactyly in the systematic feet examination of DM2 patients, included in feet neurovascular complication prevention programs, suggested the possibility of this association and motivated this investigation.

Subjects and methods

This is an observational study carried out in two Services in Belo Horizonte, Brazil (the Diabetes Outpatients Clinic at the Federal University of Minas Gerais, University Hospital and the Diabetic Foot Outpatients Clinic at the Military Police Hospital of the State of Minas Gerais), from May 2003 to August 2007. Four hundred and ten DM2 patients aged 40+ years were examined by one of the authors (LMD) in search of syndactyly. Photographs were taken of feet suspected of syndactyly. Subsequently, two independent observers examined the photographs to review and certify the findings. The diagnosis of syndactyly was established when there was a complete concordance between both observers.

The diagnosis of partial syndactyly was established when over a third of the interdigital space was found to be in fusion. The total form was established when fusion reached the distal phalange and impeded toe separation.

BMI was calculated dividing weight in kilograms by the square height in m².

The average age was 62.3 years and median 63±8.9 years (minimum 40 years, maximum 90 years). Diabetes diagnosis was established when two or more fasting plasma glucose level screenings were ≥ 126 mg/dL, or based on information taken from medical records showing treatment for DM2. The presence of family history for diabetes was obtained directly from patients. The statistical analysis of the probability of finding the association of the two events, one rare and one frequent, was done by means of Pearson's Chi-square test. Bivariate analysis was used to investigate characteristics associated with syndactyly.

Results

Table 1 describes the frequency distribution of socio-demographic and selected clinical characteristics of the 410 diabetes patients.

Table 1. Description of the frequency of selected socio-demographic characteristics of 410 diabetes patients studied in Belo Horizonte, 2003-2007.

	n	%
Partial and total syndactyly (n= 410)		
Yes	107	26,1
Partial syndactyly		
Yes	104	25,4
Total syndactyly		
Yes	3	0,7
Sex		
Female	250	61,0
Positive family history for diabetes		
Yes	291	72,9
Body Mass Index (n = 403) *		
BMI <25	61	15,1
BMI ≥25<30	191	47,4
BMI ≥30	151	37,5

* Data from 7 patients were not available to calculate BMI

The frequency of type 1 syndactyly (fusion of first and second toes), partial and total was of 26.1% (107/410). The partial form was found in 25.4% (104/410) and the total form in 0.7% (3/410) of the patients. Figure 1 shows examples of partial and total syndactyly.

There were no differences recorded between sexes. There were no statistically significant associations between syndactyly and overweight and obesity, positive family history for diabetes, arterial hypertension and acanthosis nigricans. Table 2 summarizes the results of the bivariate analysis of the frequency of total and partial syndactyly according to socio-demographic and selected clinical characteristics of the 410 diabetes patients.

Table 2. Bivariate analysis of total and partial syndactyly according to socio-demographic and selected clinical characteristics of 410 diabetes patients in Belo Horizonte, 2003-2007.

	Syndactyly		OR [IC 95%]	p-value *
	No n (%)	Yes n (%)		
Sex				
Male	120 (75,0%)	40 (25,0%)	1,00	
Female	183 (73,2%)	67 (26,8%)	1,10 [0,70; 1,73]	0,69
Positive family history for diabetes				
No	84 (77,8%)	24 (27,8%)	1,00	
Yes	210 (72,2%)	81 (27,8%)	1,35 [0,80; 2,27]	0,26
BMI (kg/m²) *				
BMI < 25	47 (77%)	14 (23%)	1,00	
BMI ≥25<30	128 (67%)	63 (33%)	1,65 [0,81-3,41]	
BMI ≥30	123 (81,5%)	28 (18,5%)	0,76 [0,35-1,68]	

*Pearson Chi-square Test

OR=Odds Ratio

CI=Confidence Interval

* Data from 7 patients were not available to calculate BMI

The outpatients clinics where this study was carried out assist residents of the Metropolitan Region of Belo Horizonte, in the state of Minas Gerais, Brazil. There are 5.1 million inhabitants, 1.53 million of which over 40 years of age (6). The population of diabetes patients aged over 40 is estimated to be around 8% (7). Based on studies about the prevalence of syndactyly on the population, the calculated probability of finding subjects with both syndactyly and diabetes, in the Metropolitan Region of Belo Horizonte is: 49, according to Schurmeier (2), 14 according to Castilla (3), 111 according to Rogala (4), and 281 according to McIntosh *et al.*(5). The probability of an individual with both syndactyly and diabetes among the participants in this study was over 1,300 times higher than what expected for this association in the patients' original population, considering as a basis the highest syndactyly population prevalence, i.e. that reported by McIntosh *et al.*, of 0.23% (5).

Discussion

In this study, the frequency of syndactyly in DM2 patients can be considered high and unexpected. The probability calculations for the simultaneous occurrence of diabetes and syndactyly, based on population prevalence studies for both events, point to an occurrence of a minimum of 49 and a maximum of 281 concomitant cases of syndactyly and diabetes, for a

population of 1.53 million individuals over 40 years of age. These numbers are vastly inferior to the ones obtained in this study, carried out in only two specialized Services.

To the best of our knowledge, this is the first study to report this frequency in DM2 patients.

Obesity is a condition most frequently associated with diabetes. Frayling *et al.* (8) have shown a genetic predisposition to obesity and metabolic syndrome, in response to particular environmental conditions. These authors have found an association between obesity and a variant of *FTO* polymorphism (*Fat and Mass Obesity*) in 6,201 out of 38,759 (16%) homozygote adults for this risk allele, as a parallel finding of a study on more general genomic associations of diabetes. These adults all weighed 3 kg more than those without the *FTO* polymorphism. The authors did not mention any investigation on the presence of syndactyly in this study.

Dina *et al.* (9) reported a strong association between SNP (*Single Nucleotides Polymorphism*) intronic in the *FTO* and obesity in children and adults, French Caucasian in origin, in a study that included 2,900 obese individuals and 5,100 controls. The authors did not investigate the presence of syndactyly.

Tschritter *et al.* (10) demonstrated insulin resistance in the cerebral cortex of individuals bearing the variant *FTO* polymorphism rs8050136, related to risk of obesity. These authors concluded from their findings that insulin resistance in the cerebral cortex is a plausible mechanism by which the *FTO* polymorphism contributes to the pathogenesis of obesity.

According to Groop (11), the gene situated at the long arm of chromosome 16, (16q12.2), with unknown function (*Fto*), was originally described in a mouse with fused toes. The mice *Fto* are not obese. According to the same author, with recent discoveries, (8,9), the knowledge about hereditary basis of diabetes has now changed dramatically. Given these findings on the association between the gene and obesity in humans, the HUGO (Human Genome Organization) Gene Nomenclature Committee changed the gene's name to "fat mass obesity" (*FTO*).

There is a human syndrome, Bardet-Biedl, which shares phenotype findings, syndactyly among them, with the *Fto* mice (11). People with this syndrome can develop DM2 from insulin resistance, a mechanism co-responsible for the disease's pathogenesis. The Bardet-Biedl syndrome is related to at least 11 different chromosome sites, among them 16q21, i.e. the long arm of chromosome 16, locus of *BBS2* gene (Fan Y, quoted in Frayling *et al.*). Furthermore, Stratakis (quoted in Frayling *et al.*) described a slight duplication of

chromosome 16q12.2, which includes the *FTO* locus, in individuals presenting mental retardation, obesity and digital anomalies such as clinodactyly and other finger shortenings.

Benzinou *et al.* (12) reported an association between variations of gene BBS2 in the Bardet-Biedl syndrome and obesity in adult life in the same sample studied by Dina. The BBS4 and BBS6 were also associated with common-early onset childhood obesity and common adult morbid obesity. They were able to identify variants of gene BBS6, associated to quantitative components in metabolism syndromes such as dyslipidemia and hyperglycemia, previously described in the Bardet-Biedl syndrome.

Bearing these recent discoveries in mind, it is plausible that one or more variations in these genes be present in individuals with complex phenotypes, who share excessive weight (overweight or obesity), diabetes and syndactyly, without configuring any known complete syndrome. Our study revealed a relatively high proportion of diabetic patients with type 1 syndactyly and of syndactyly and overweight (33%). Based on our findings, we bring forward the hypothesis that the gene, whose expression conditions syndactyly, by inhibition of apoptosis, has other expressions in phenotype, such as excessive weight in its various degrees, and insulin resistance induction.

A limitation of this study is its transversal design, with the observation of diabetes patients assisted in only two walk-in clinics. Alternatively, we could have adopted a cohort study, in which a population with syndactyly diagnosed at birth and another, without syndactyly, would be followed until a diagnosis of DM2, or until death, without manifesting diabetes. Cohort studies, however, are costly and laborious, whereas studies for the formulation of yet untested hypotheses usually start with transversal studies, such as this.

Conclusion

Within the limits of an observational study, our findings suggest that it is necessary to investigate the presence of syndactyly in the feet of individuals bearing the *FTO* polymorphism, whether or not they present diabetes, overweight, and/or metabolic syndromes. In case our findings are corroborated, presence of syndactyly in newborns, detected by a systematic and active search, can be adopted as a risk marker for overweight, obesity and diabetes.

Duality of interest: The authors had no conflicts of interest with this paper.

References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King HD. (2004) Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27:1047-1053
2. Schurmeier HL(1922) Congenital deformities in drafted men. *Am.J.Physio.Anthrop* 5 (1)51-60
3. Castilla EE,Paz JE,Oriolli-Parreiras IM. (1980) Syndactyly: frequency of specific types *Amer.J.Med.Gen.*5:357-364
4. Rogala EJ,Winnie-Davis R,Littlejohn A, Gourmley J (1974) Congenital limbs anomalies:frequency and aetiological factors. Data from Edinburgh Register of Newborn(1964-1968)*Journal of Medical Genetics* 11:221-233
5. McIntosh R,Merrit K,Richards MR,Samuels MH,Bellows MT (1954)The incidence of congenital malformations in a study of 5964 pregnancies. *Pediatrics* 14:747-751
6. IBGE.gov.br. Censo Demográfico 2007, acessado em 28 de fevereiro de 2008.Brazilian Institute of Geography and Statistics.
7. Malerbi DA,Franco LJ (1992) Multicenter study of prevalence of *diabetes mellitus* and impaired glucose tolerance in the Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence *Diabetes Care* 15(11):1509-1516
8. FraylingTM,Timpson JN,Weedon MN *et al.* (2007) A common variant in the *FTO* gene is associated with Body Mass Index and predisposes to childhood and adult obesity (2007) *Science* 316:889893
9. Dina C, Meyre D, Gallina S *et al.* (2007) Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity *Nature Genetics* 39:6-724726
10. Tschritter O *et al.* Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* 50:2602-2503,2007.
11. Groop L (2007) From fused toes in mice to human obesity *Nature Genetics* 39:6:706-707
12. Benzinou M *et al.* Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes* 55:2876-2882,2006.

9.3. Anexo 3: Cópias do Texto de Esclarecimento e Solicitação de Consentimento e dos Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG e da Comissão de Ética do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais

**PROJETO: “ESTUDO DE PREVALÊNCIA DO ESTIGMA FENOTÍPICO
SINDACTILIA EM PACIENTES DIABÉTICOS DO TIPO 2”**

TEXTO DE ESCLARECIMENTO E SOLICITAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Pesquisador responsável: Leonardo Maurício Diniz

Professor Adjunto, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG.
Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG - Ambulatório Borges
da Costa, 2º andar, Campus da Saúde, Fone (31) 3248-9552

Orientadora: Profª. Valéria Maria Azeredo Passos

Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG.

Co-orientador: Prof. Fernando Augusto Proietti

Professor Adjunto, Departamento de Medicina Preventiva e Social, F.M - UFMG.

Colaboradores: Prof. Davidson Pires de Lima, José de Freitas Teixeira Jr., Maria de Fátima H. Sander Diniz, Maria Mônica de Freitas Ribeiro, José Narciso Bedran, Professores Assistentes do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG.

Ambulatório Bias Fortes, Alameda Álvaro Celso, 500, 3º andar, Fone (31) 3248-9534, Belo Horizonte, M.G.

Prezado (a) paciente:

Nós somos Professores da Faculdade de Medicina da UFMG e estamos realizando uma pesquisa para verificar se os pés das pessoas acometidas de *diabetes mellitus*, como você, são diferentes quando comparados aos pés das pessoas não diabéticas. Sabe-se que você é diabético (a) pelos resultados dos exames de sangue feitos anteriormente.

Para fazer esse estudo, nós precisamos examinar os seus pés, fotografá-los e radiografá-los, se for o caso, para fazer a comparação com os pés das pessoas não diabéticas. Se você concordar em participar desse estudo, não precisará tomar quaisquer medicamentos diferentes daqueles que já está usando, nem será submetido a exames que não estejam indicados devido aos seus problemas de saúde.

O exame clínico e a fotografia dos pés não trazem riscos à sua saúde. Não lhe trazem, também, benefícios diretos. Se o estudo concluir que os pés das pessoas diabéticas têm alterações quando comparados aos pés das pessoas não diabéticas, esta conclusão poderá ser útil na prevenção da doença.

Se for necessário fazer a radiografia dos seus pés, para compará-los aos pés das pessoas não diabéticas, você receberá radiação – raios X – em dose que não causa problemas à sua saúde. A radiografia dos pés poderá, também, não lhe trazer benefícios diretos, mas poderá contribuir para que o estudo que fazemos seja mais completo, e possivelmente melhor.

Nós nos comprometemos a manter em sigilo a sua identidade e os dados obtidos do seu exame, de modo que você não seja identificado (a).

Caso você concorde em participar do estudo, nós lhe pedimos que assine o seu nome no espaço reservado para isto, nesta folha.

Caso você não concorde em participar do estudo, permitindo o exame e a fotografia dos seus pés e, eventualmente, a radiografia, ou se você resolver se retirar do estudo, a sua decisão de não concordar será

respeitada, não haverá qualquer tipo de problema e o seu tratamento será continuado da mesma forma como vem sendo feito.

Se você tiver alguma dúvida mais tarde, poderá solicitar esclarecimentos ao Prof. Leonardo, pelo telefone acima.

Somos muito gratos pela sua atenção.

Leonardo, Valéria, Fernando, Davidson, José de Freitas, Maria de Fátima, Maria Mônica, José Narciso.

Após ter lido este termo, ter tido condições de esclarecer todas as minhas dúvidas e ter recebido uma cópia do mesmo, concordo em participar do estudo.

Assinatura: _____ . Documento: _____ Data: ____/____/20____.

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: (31) 3248 9364
Hospital das Clínicas, Av. Alfredo Balena, 110- Santa Efigênia - Belo Horizonte - M.G.

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº: ETIC 071/98

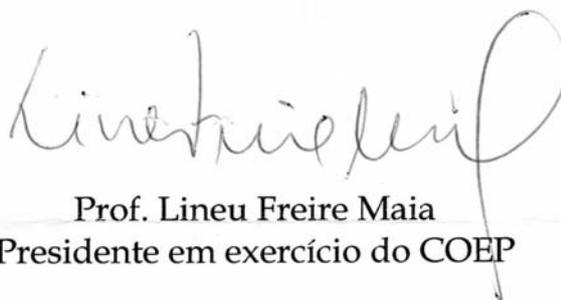
Interessado: Prof. Leonardo Maurício Diniz

Projeto: *«Estudo transversal de prevalência de estígmata fenotípicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2»*

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP, após análise do processo em 30.09.98 decidiu enviar o referido processo a V.Sa. para que seja atendida a seguinte observação:

- 1) Incluir o Termo de Consentimento livre e esclarecido de acordo com a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, devendo este constar, endereço e o telefone do pesquisador e do COEP/UFMG.



Prof. Lineu Freire Maia
Presidente em exercício do COEP

Av. Alfredo Balena, 110-1º andar
Bairro Santa Efigênia - Cep: 30.310-100 - Belo Horizonte-MG
Telefone: (031) 226-2846 - 222-3445 - 239-7130
FAX: (031) 226-8277 - Telex: (031) 2544

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº: ETIC 071/98

Interessado: Prof. Leonardo Maurício Diniz

DECISÃO:

Após cumprida a diligência foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, no dia 19.11.98, o projeto intitulado: «*Estudo transversal de prevalência de estímulos fenotípicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2*» de interesse do Prof. Leonardo Maurício Diniz. O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto



Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP

Av. Alfredo Balena, 110-1º andar
Bairro Santa Efigênia - Cep: 30.310-100 - Belo Horizonte-MG
Telefone: (031) 226-2846 - 222-3445 - 239-7130
FAX: (031) 226-8277 - Telex: (031) 2544



Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº. ETIC 071/98

**Interessado: Prof. Leonardo Maurício Diniz
Departamento de Clínica Médica - FM/UFMG.**

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 19 de março de 2003 a solicitação de ampliação da amostragem e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido para o grupo controle e para os probandos do projeto de pesquisa intitulado « **Estudo transversal de prevalência de estigmas fenotípicos em pacientes com diabetes mellitus tipo 2**».

**Prof.ª. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira
Vice - Presidente do COEP**

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de ética em pesquisa da UFMG - COEP

Parecer nº 71/98

**Interessados: Prof. Leonardo Maurício Diniz
Depto de Clínica Médica – FM/UFMG**

Voto:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou ad referendum em 28/08/02 a Atividade Adicional proposta para o projeto de pesquisa intitulado « **Estudo da prevalência de estigmas fenotípicos em diabeticos do tipo 2** » e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, com a recomendação de que o título seja acrescentado ao TCLE.



**Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP/UFMG**

**POLÍCIA
MILITAR**
DE MINAS GERAIS



**DIRETORIA DE SAÚDE
HOSPITAL DA POLÍCIA MILITAR
COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HOSPITAL MILITAR DE MINAS
GERAIS**

Belo Horizonte, 04 de agosto de 2004.

Ofício Nº 05/04 – Comissão de Ética

Da: Comissão de Ética Médica do Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais
Ao: Maj Rui Grossi
Assunto: Parecer da Comissão de Ética Médica (faz)

Informo-vos que em reunião da Comissão de Ética Médica deste hospital, foi analisado o projeto de pesquisa intitulado: "Estudo de prevalência do estigma fenotípico sindactilia em pacientes diabéticos tipo II" a ser desenvolvido no Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais.

O trabalho já se encontra em andamento na UFMG, com parecer favorável do Comitê de Ética Médica em Pesquisa (COEP) da Universidade.

A Comissão de Ética Médica do hospital militar não vê impedimentos éticos para a realização desse trabalho no hospital, uma vez que todos os pacientes serão esclarecidos a respeito do trabalho e assinarão o termo de consentimento concordando em participar do estudo.

O parecer desta Comissão está registrado em ata de reunião realizada no dia 04/08/04.

Atenciosamente,


**José Ivany dos Santos, Maj QOS
Presidente da Comissão de Ética
Médica do HPM**

10. EPÍLOGO

“... sendo que rara é a coisa que se nos mostra sem certo véu, que a esconde, de sorte que não vemos, nem buscamos os objetos, mas a sombra deles”... Reflexões sobre as vaidades dos homens ou Discursos morais sobre os efeitos da vaidade oferecidos a El-Rei Nosso Senhor D. José I.

Matias Aires Ramos da Silva de Eça



Figura 5. Fotografía: Biólogo Felipe Fonseca.



Figura 6. Fotografia: Biólogo Francisco Carvalho Diniz.