



Variantes genéticas associadas com diabetes mellitus tipo 2: uma revisão sistemática

Genetic variants associated with type 2 diabetes mellitus: a systematic review

Variantes genéticas asociadas a la diabetes mellitus tipo 2: una revisión sistemática

Maervily Jacqueline dos Santos Gomes¹, Aline Oliveira Rocha¹, Rita de Cássia Silva de Oliveira¹, Aylla Núbia Lima Martins da Silva², Ana Paula Araújo Guimarães¹, Haiala Soter silva de Oliveira², Isabela Guerreiro Diniz².

RESUMO

Objetivo: Compilar estudos científicos que descrevessem potenciais relações entre os polimorfismos nos genes ABCA1, ADRB3, e SH2B1 e DM2. **Métodos:** Revisão sistemática de acordo com o modelo PRISMA e estratégia PICO, a partir da pergunta norteadora: “Quais os polimorfismos nos genes ABCA1, ADRB3 e SH2B1 estão relacionados com a diabetes mellitus tipo 2?”. Os artigos foram buscados nas bases de dados PubMed e BVS, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos. Foram achados 1266 artigos, após análise, apenas 15 entraram em definitivo para compor a revisão. **Resultados:** A associação entre DM2 e os polimorfismos nos genes ABCA1 ou ADRB3 é diverso e dependente do tipo de estudo, do número de pacientes e da nacionalidade dos envolvidos. Apesar de existir publicação discreta que trate sobre a investigação da relação dos SNPs nos genes SH2B1 e ADRB3 com DM2. No gene SH2B1 foram investigados dois SNPs possivelmente associados com DM2. **Considerações finais:** É promissora a descoberta dos mecanismos que norteiam a relação do DM2 com os genes estudados nessa revisão, a partir de seus polimorfismos, sendo necessário mais estudos que investiguem melhor essa relação, permitindo condutas futuras de diagnóstico baseados em SNPs e de intervenção genética no DM2.

Palavras-chave: Genes, Polimorfismo, SNP, Diabetes tipo 2.

ABSTRACT

Objective: To compile scientific studies that describe potential relationships between polymorphisms in the ABCA1, ADRB3, and SH2B1 and DM2 genes. **Methods:** Systematic review according to the PRISMA model and PICO strategy, based on the guiding question: “Which polymorphisms in the ABCA1, ADRB3 and SH2B1 genes are related to type 2 diabetes mellitus?”. The articles were searched in the databases. PubMed and VHL, according to defined inclusion and exclusion criteria. 1266 articles were found, after analysis, only 15 entered definitively to compose the review. **Results:** The association between DM2 and polymorphisms in the ABCA1 or ADRB3 genes is diverse and depends on the type of study, the number of patients and the nationality of those involved. Although there is a discreet publication that deals with the investigation of the relationship of SNPs in the SH2B1 and ADRB3 genes with DM2. In the SH2B1 gene, two SNPs possibly associated with DM2 were investigated. **Final considerations:** The discovery of the mechanisms that guide

¹Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém – PA.

²Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém – PA.

the relationship between DM2 and the genes studied in this review, based on their polymorphisms, is promising in DM2.

Keywords: Genes, Polymorphism, SNP, Type 2 Diabetes.

RESUMEN

Objetivo: Recopilar estudios científicos que describan las posibles relaciones entre polimorfismos en los genes ABCA1, ADRB3 y SH2B1 y DM2. **Métodos:** Revisión sistemática según modelo PRISMA y estrategia PICO, con base en la pregunta guía: “¿Qué polimorfismos en los genes ABCA1, ADRB3 y SH2B1 están relacionados con la diabetes mellitus tipo 2?” Los artículos fueron buscados en las bases de datos PubMed y BVS, según criterios de inclusión y exclusión definidos. Fueron encontrados 1266 artículos, después del análisis, sólo 15 entraron definitivamente para componer la revisión. **Resultados:** La asociación entre DM2 y polimorfismos en los genes ABCA1 o ADRB3 es diversa y depende del tipo de estudio, el número de pacientes y la nacionalidad de los implicados. Aunque existe una publicación discreta que trata de la investigación de la relación de los SNPs en los genes SH2B1 y ADRB3 con la DM2. En el gen SH2B1, se investigaron dos SNP posiblemente asociados con DM2. **Consideraciones finales:** El descubrimiento de los mecanismos que guían la relación entre la DM2 y los genes estudiados en esta revisión es prometedor, en base a sus polimorfismos, y se necesitan más estudios para investigar mejor esta relación, lo que permitirá futuras aproximaciones diagnósticas basadas en SNP e intervención genética en DM2.

Palabras clave: Genes, Polimorfismo, SNP, Diabetes tipo 2.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde (2006), o Diabetes Mellitus (DM) é caracterizado por hiperglicemia, que pode acompanhar outras complicações, disfunções orgânicas e insuficiência de vários órgãos. Pode resultar de defeitos de secreção e/ou ação da insulina envolvendo processos patogênicos específicos, por exemplo, destruição das células beta do pâncreas (produtoras de insulina), resistência à ação da insulina, distúrbios da secreção da insulina, entre outros.

Conforme Golbert A, et al. (2020), os tipos de diabetes são o diabetes tipo I, anteriormente conhecido como diabetes juvenil, que compreende cerca de 10% do total de casos, e o diabetes tipo II, anteriormente conhecido como diabetes do adulto, que compreende cerca de 90% do total de casos

Além disso, dados também do Ministério da Saúde (2006) afirmam que o DM2 é usado para designar uma deficiência relativa de insulina e a administração de insulina nesses casos, quando efetuada, não visa evitar cetoacidose, mas alcançar controle do quadro hiperglicêmico.

O diabetes é assintomático na maioria dos casos, a suspeita clínica ocorre, então, a partir de fatores de risco para o diabetes, sendo eles, fadiga, fraqueza, letargia, prurido cutâneo e vulvar, balanopostite e infecções de repetição. Conforme os estudos de Golbert A, et al. (2020), algumas vezes o diagnóstico é feito a partir de complicações crônicas como neuropatia, retinopatia ou doença cardiovascular aterosclerótica.

Em concordância com He Y, et al. (2020), as principais causas deste tipo de DM estão relacionadas à obesidade, estilo de vida sedentário e a fatores genéticos. A resistência à insulina é um defeito central do DM2 e está associada a respostas inflamatórias crônicas. Durante a inflamação crônica, os macrófagos desempenham um papel crucial na resistência à insulina induzida por obesidade. Depois que os macrófagos são infiltrados nos tecidos metabólicos, como o tecido adiposo obeso, suas citocinas pró-inflamatórias secretadas inibem a sinalização da insulina e resultam em resistência à insulina, portanto, qualquer falha na homeostasia da insulina pode resultar no desenvolvimento do DM2.

Os estudos como os de Yan R, et al. (2021), abordam a relação do DM2 com fatores genéticos, como polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês, *Single-Nucleotide Polymorphism* - SNP), que são variações de nucleotídeos no código genético, considerados a base genética de muitas doenças. A partir disso, o artigo

em questão teve como objetivo pesquisar e compilar de modo sistemático na literatura científica o maior número de artigos que relacionassem os SNPs nos genes ABCA1, ADRB3 e SH2B1 ao DM2.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se uma revisão sistemática da literatura tendo como base as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com o objetivo de analisar as variantes genéticas que estão associadas com a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Para isso, o estudo partiu da seguinte pergunta norteadora: “Quais os polimorfismos nos genes ABCA1, ADRB3, e SH2B1 relacionados com a diabetes mellitus tipo 2?” Baseada na estratégia *Population, Intervention, Comparison e Outcome* (PICO). Tanto a PRISMA quanto a PICO são baseados em dados do Ministério da Saúde (2012)

A partir da pesquisa nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), os seguintes descritores foram selecionados: “diabetes mellitus tipo 2” e “type 2 diabetes mellitus”, os quais foram associados com os genes: ABCA1, ADRB3, e SH2B1 individualmente utilizando o operador booleano “AND”.

Os artigos para essa revisão foram buscados na base de dados do serviço da *U. S. National Library of Medicine* (NLM) – PubMed e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no período de 07 de novembro de 2022 a 3 de dezembro de 2022.

Incluíram-se estudos originais e completos disponíveis gratuitamente e nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 5 anos (2017 a 2022) e que respondessem à pergunta norteadora. Foram excluídos do estudo: artigos duplicados, outras revisões, artigos que não tinham relação com o tema, que não eram *open access* e não respondiam à pergunta norteadora.

O armazenamento, leitura e triagem dos artigos foram realizados utilizando a plataforma Mendeley (*Reference Management Software*) e a organização foi feita utilizando a plataforma de Documentos do Google.

Dois revisores realizaram análise criteriosa, de acordo com critérios de inclusão e exclusão, e os artigos selecionados foram divididos igualmente entre os revisores. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, as etapas dessa pesquisa foram: leitura dos títulos dos artigos, leitura dos resumos, leitura e avaliação na íntegra dos estudos remanescentes das etapas anteriores.

O protocolo prospectivo dessa revisão sistemática foi submetido na plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42023404909 e avaliação da qualidade metodológica nos estudos observacionais coorte e caso-controle foi feita utilizando a ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

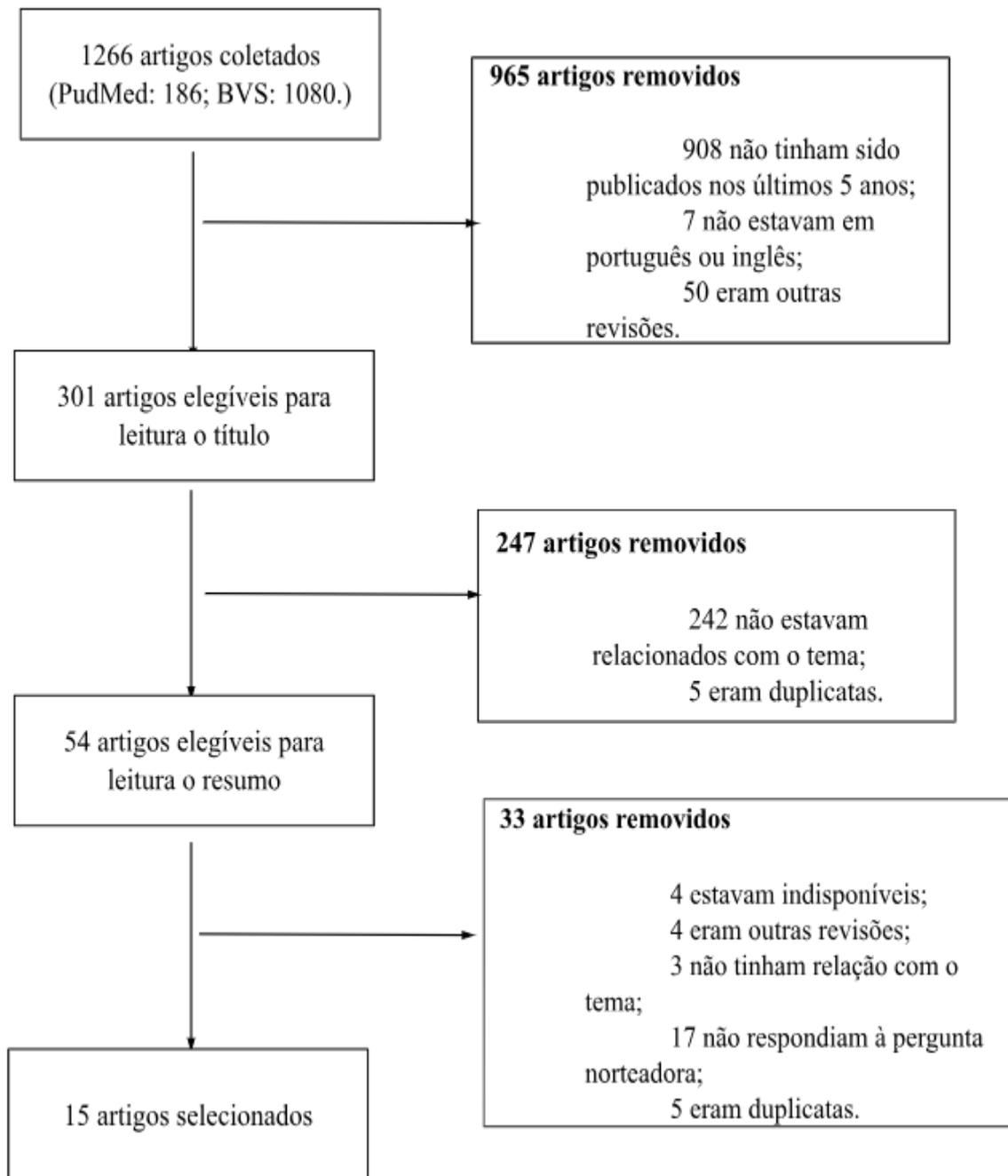
Essa ferramenta, desenvolvida por Canto GL, et al. (2021), considera três dimensões principais: seleção de participantes, comparabilidade entre grupos e o desfecho de interesse, dando uma nota para cada estudo a partir da utilização de um formulário com perguntas referentes ao estudo utilizado na revisão.

RESULTADOS

Foram encontrados 1266 artigos nas bases de dados, sendo 186 na PubMed e 1080 na BVS, dos quais foram selecionados 301, pois tiveram sua publicação nos últimos 5 anos, estavam em português ou inglês e não eram outras revisões.

Após a leitura dos títulos, 59 tinham alguma relação com o tema e, após a exclusão das duplicatas, 54 foram elegíveis para a leitura dos resumos. Por fim, restaram 19 artigos para a leitura na íntegra, dos quais 15 entraram em definitivo para compor essa revisão (**Quadro 1**), estando descritos na **Tabela 1**. A **Figura 1** esquematiza o processo de seleção.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos.



Fonte: Gomes MJS, et al., 2023.

Dos 15 artigos selecionados para esta revisão, 10 foram estudos de coorte e 5 foram estudos de caso-controle. O período de duração da intervenção foi de duas semanas, para os estudos de coorte e caso-controle. As amostras dos estudos observacionais concentraram entre 104 e 8842 sujeitos, com média de 255,29 pacientes utilizados nos estudos, incluindo pacientes diabéticos tipo 2 e grupo controle.

Após aplicação da ferramenta NOS, observou-se que, no geral, a qualidade metodológica da maioria dos estudos de coorte foi considerada de “Boa” qualidade, recebendo a média das notas 7,2. Já a maioria dos estudos caso-controle também apresentou uma “Boa” qualidade metodológica, recebendo uma média das notas de 7 (**Quadro 2**).

Quadro 1 - Artigos que foram incluídos no artigo.

Autor/Ano	Amostra	Objetivo	Conclusão
Du W, et al. 2020.	1.016 pacientes	Investigar a associação entre os SNPs rs2230806, rs1800977 e rs9282541 do gene ABCA1 e a suscetibilidade ao DM2 em uma população chinesa.	O estudo mostrou que os SNPs rs1800977 e rs9282541 no gene ABCA1 estão significativamente associados com a suscetibilidade ao T2DM. Porém, o gene rs2230806 não teve associação significativa, o que difere de outros estudos.
Yan R, et al. 2020.	1.086 pacientes	Investigar a associação entre os SNPs rs1800977 e rs4149313 do gene ABCA1, e rs1128503 do gene ABCB1 e a suscetibilidade ao DM2 em uma população Han chinesa.	O estudo mostrou que os SNPs ABCA1 rs1800977 e rs4149313 estão significativamente associados à suscetibilidade ao DM2. Não foi encontrada associação entre o SNP rs1128503 do gene ABCB1 e a DM2.
Li C, et al. 2018.	508 pacientes	Explorar a associação entre o polimorfismo ABCA1 rs1800977 e o risco de DM2 em uma população Han chinesa.	O estudo mostrou que o polimorfismo ABCA1 rs1800977 foi associado a um risco reduzido de DM2.
Ghafar MTA, et al. 2020.	104 pacientes	Investigar a possível relação do polimorfismo rs1800977 (C69T) do gene ABCA1 com a dislipidemia e a DM2 em uma coorte da população egípcia.	O estudo mostrou uma associação do polimorfismo ABCA1 (C69T) com DM2. Além disso, o genótipo ABCA1 TT está associado ao aumento do IMC, hipercolesterolemia e diminuição do HDL, o que confere um risco aumentado de dislipidemia e obesidade.
Hasan MM, et al. 2019.	200 pacientes	Avaliar a associação do polimorfismo ABCA1 C69T e concentrações com DM2 na população de Bangladesh.	O estudo revelou que não houve associação encontrada entre o polimorfismo do gene ABCA1 (C69T) e o DM2 na população de Bangladesh, mas foi encontrado um maior tendência da variante CC no controle do que nos diabéticos.
Raja C, et al. 2019.	123 pacientes	Estudar a associação entre polimorfismo ABCA1 e diabetes e a possibilidade de desenvolver doença arterial coronariana (DAC).	Os resultados do estudo sugerem que o polimorfismo ABCA1(G1051A) pode ser considerado como fator de risco para diabetes tipo 2, mas não como fator de risco para DAC neste grupo.
Velazquez-Roman J, et al. 2021.	846 pacientes	Identificar associações entre variantes alélicas dos genes FTO, ABCA1, ADRB3 e PPARG com características antropométricas e bioquímicas, doenças metabólicas (obesidade, DM2 ou síndrome metabólica) em uma população adulta do noroeste do México.	O estudo apresentou associação dos SNPs dos genes FTO, ABCA1, ADRB3 e PPARG com obesidade e síndrome metabólica podendo representar um risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas em indivíduos adultos do noroeste do México. Porém, os SNPs rs9282541 do ABCA1 e o rs4994 do gene ADRB3 isolados não foram associados a nenhuma doença metabólica.
Yamada Y, et al. 2021.	719 pacientes	Investigar as relações entre o polimorfismo Trp64Arg, hipertensão e resistência à insulina.	O polimorfismo Trp64Arg de ADRB3 foi associado à hipertensão e resistência à insulina em uma população japonesa saudável.
Diniz I, et al. 2022.	628 indígenas de 6 tribos amazônicas	Investigar a frequência de variantes genéticas relacionadas ao IMC e o DM2 e avaliar o impacto potencial de alelos de risco na suscetibilidade a esses distúrbios. Os SNPs foram analisados: CAPN10-rs3792267, CAPN10-rs5030952, ABCC8-rs1799854, KCNJ11-rs5219 CTF7L2-rs790169, CTF7L2-rs12255372 e PPARG rs1801282, associados ao DM2. ADRB3-rs4994 e FTO rs8050136, associados à obesidade; e ABCA1-rs9282541, associada a baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C).	Os genes ADRB3-rs4994 e ABCC8-rs1799854 mostraram associação significativa com IMC e circunferência da cintura, e o gene KCNJ11-rs5219 com hiperglicemia.

Autor/Ano	Amostra	Objetivo	Conclusão
Li Z, et al. 2020.	2113 pacientes	Analisar as potenciais interações entre genes, índices fisiológicos, indicadores bioquímicos e fatores comportamentais e DM2.	Foi identificado no estudo um conjunto de SNPs e fatores ambientais: rs5805 no SLC12A3, rs12654264 no HMGCR, rs2065412 e rs414936 no ABCA1, rs96418 no gene ZPR1, cintura, grau de escolaridade, frequência de exercícios, hipertensão e ingestão de carne que estão relacionados com a DM2. Embora não tenha havido interação entre essas variáveis, pessoas com dois fatores de risco tiveram maior risco de DM2 do que aquelas com apenas um fator.
Lora M, et al. 2016.	327 membros das famílias de casos, e 212 membros das famílias de controle	Avaliar as associações de SNPs na TCF7L2, SLC16A11 e ABCA1(rs9282541) genes com DM2 e características glicêmicas relacionadas em crianças e adolescentes mexicanos.	Os resultados sugerem que SLC16A1/rs13342232 pode estar envolvido no risco de DM2 de início pediátrico em famílias mexicanas. Além disso, TCF7L2/O rs122555372 foi associado à reserva pancreática em pacientes com DM2 e à glicemia de jejum e à função das células β em indivíduos sem diabetes.
N AL-Eitan L, et al. 2020.	200 pacientes	Investigar a associação genotípica e alélica da proteína adaptadora 1 B da homologia Src 2 (SH2B1)polimorfismos genéticos com diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) em pacientes jordanianos.	Conclui-se que há uma forte associação entre o polimorfismo rs565131715 e o risco de DM2 entre a população jordaniana. Além disso, os dados mostraram que o polimorfismo rs143212778 elevou significativamente o risco de DM2 nessa população. Este estudo revela os primeiros dados sobre a SH2B1, polimorfismos genéticos em pacientes jordanianos descendentes de árabes com diabetes.
KIM SD, et al. 2017.	8.842 participantes	Testar a hipótese de que os polimorfismos genéticos são responsáveis pela baixa função das células β e que os fatores dietéticos interagem com os genes para exacerbar o risco de DM2.	Os resultados apontaram que, Setenta e dois por cento da população coreana tinha pontuações de risco genético médio ou alto para secreção de insulina prejudicada, o que aproximadamente dobrou o risco de diabetes tipo 2, e o risco foi exacerbado pelo consumo de dietas ocidentais com baixo teor de carboidratos.
Ochoa GA, et al. 2020.	3.303 mestiços mexicanos	Testar o efeito combinado de duas variantes comuns do gene ABCA1, rs2422493 (-565C>T) e rs9282541 (R230C) nos níveis de HDL-c e risco de DM2.	Conclui-se que, o alelo ABCA1 rs9282541 (R230C) está associado ao DM2 em mexicanos por meio de seu efeito na redução dos níveis de HDL-c. Este é o primeiro relato que demonstra que os níveis de HDL-c atuam como um fator intermediário entre uma variante ABCA1 e o DM2.
Chehadeh SE, et al. 2022.	158 pacientes dos Emirados com DM.	Investigar variações genéticas e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados a retinopatia diabética (DR), nefropatia diabética(DNp), DPN e suas combinações entre pacientes com DM2 de origem árabe dos Emirados Árabes Unidos, para estabelecer o papel dos genes na progressão das complicações microvasculares do diabetes.	O presente estudo relata associações de diferentes polimorfismos genéticos com complicações microvasculares e suas combinações em pacientes com DM2 dos Emirados, relatando novas associações e corroborando achados anteriores. O interessante é que alguns SNPs/genes só estavam presentes se múltiplas comorbidades estivessem presentes e não associadas a nenhuma complicação única.

Fonte: Gomes MJS, et al., 2023.

Quadro 2 - Análise da qualidade metodológica para cada estudo incluído com a ferramenta NOS.

Parâmetros de análise				
Autores/Ano	Seleção (máx. 4)	Comparabilidade (máx. 2)	Exposição/Desfecho (máx. 3)	Nota final
Du W, et al. 2020.	★★★	★	★★★	7 - Boa
Yan R, et al. 2020.	★★★	★	★★★	7 - Boa
Li C, et al. 2018.	★★★	★	★★★	7 - Boa
Ghafar MTA, et al. 2020.	★★★	★★	★★★	8 - Boa
Hasan MM, et al. 2019.	★★★	★	★★★	8 - Boa
Raja C, et al. 2019.	★★★	★★	★★★	8 - Boa
Velazquez-Roman J, et al. 2021.	★★★★	★★	★★★	9 - Boa
Yamada Y, et al. 2021.	★★★★	★	★★★	8 - Boa
Diniz I, et al. 2022.	★★★★	★	★★★	8 - Boa
Li Z, et al. 2020.	★★★★	★	★★	7 - Boa
Lora M, et al. 2016.	★★★	★	★★	6 - Boa
N Al-Eitan L, et al. 2020.	★★	★	★★	5- Razoável
Kim SD, et al., 2017.	★★	★★	★★★	7 - Boa
Ochoa GA, et al. 2020.	★★	★	★★★	6 - Razoável
Cehadeh SE, et al. 2022.	★★	★	★★	5 - Razoável

Fonte: Gomes MJS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Estudos como os de Yan R, et al. (2020), afirma que a ocorrência e o desenvolvimento do DM2 estão relacionados com fatores genéticos, como os SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) que são variações que ocorrem em determinado gene, as quais influenciam a etiologia da doença.

Gene ABCA1

De acordo com Jacobo-Albavera L, et al. (2021), O gene ABCA1 está localizado no cromossomo 9 e codifica uma proteína transmembrana que participa da homeostase do colesterol, sendo responsável pelo transporte de colesterol livre intracelular e fosfolípidios para fora da célula combinando-os com apolipoproteínas para formar células de alta densidade (HDL). Essa proteína transmembrana se localiza em diversas células incluindo as células betas pancreáticas responsáveis pela secreção de insulina. A falha dessa proteína transmembrana pode acarretar acúmulo de colesterol intracelular, prejudicando a organização, função e sobrevivência das células. Em se tratando de células beta pancreáticas pode ocorrer o prejuízo na homeostasia da insulina

Du W, et al. (2020) realizaram um estudo-controle em uma população chinesa com 1.015 pacientes com DM2 e 1.016 controles e encontraram associação do SNP rs1800977 com a DM2 em três modelos genéticos (TT vs CC; T vs C e recessivo); assim como Yan et al. (2020) que também realizaram um estudo na população chinesa com 1.086 pacientes diabéticos e 1.122 controles e obtiveram os mesmos resultados.

Um estudo realizado por Ghafar MTA, et al. (2020) em uma população egípcia com 104 diabéticos e 93 controles também associou o SNP ao aumento da DM2, observando que houve uma alta frequência genotípica de TT e do alelo T nos pacientes diabéticos, o que pode conferir um risco aumentado de DM2.

Por outro lado, Li C e Fan D (2018) produziram um estudo na população chinesa com 508 diabéticos tipo 2 e 614 controles e encontrou evidências opostas Ghafar MTA, et al. (2020), afirmando que o alelo T e o genótipo TT do SNP rs1800977 estavam associados a um risco reduzido de DM2, podendo ser considerado fator de proteção contra a doença. Além disso, também foram achados estudos que não relacionavam o SNP a DM2, como o dos pesquisadores Hasan MM, et al. (2019) que investigaram uma população de Bangladesh com 102 pacientes com DM2 e 98 controles, porém eles encontraram uma maior tendência da variante CC no controle do que nos diabéticos.

O segundo SNP do ABCA1 mais encontrado foi o rs9282541. Du W, et al. (2020) em seus estudos também investigaram a associação desse polimorfismo com a DM2 e obtiveram resultados significativos, encontrando relação entre o SNP e a prevalência da doença em diferentes modelos genéticos (CT vs CC; T vs C e modelo dominante).

Já os estudos produzidos em populações mexicanas apresentaram resultados nos quais, ou não houve associação ou houve uma associação indireta entre o SNP rs9282541 e a DM2. Velazquez-Roman J, et al. (2021) realizaram um estudo em que associava polimorfismos de alguns genes, entre eles o ABCA1, com DM2 e outras doenças metabólicas. Em seus achados eles não encontraram uma associação isolada do SNP rs9282541 com a doenças metabólicas, entre elas a DM2.

Um outro estudo desenvolvido por Miranda-Lora AL, et al. (2016) para analisar a relação da DM2 em adolescentes com SNPs, entre eles o rs9282541 do ABCA1, utilizando 327 familiares com histórico de DM2 e 212 familiares como controle, não encontrou associação significativa com a doença, porém os pesquisadores afirmaram que a falta de associação pode ter sido devido ao baixo poder estatístico do estudo.

Uma das pesquisas realizadas com população mexicana encontrou uma associação indireta entre os SNP rs9282541 e a DM2. Ochoa-Guzman A, et al. (2020) utilizaram de 914 pacientes diabéticos e 2.389 controles e não encontraram uma relação direta e significativa entre a DM2 e o SNP, mas descobriram um efeito indireto através do HDL-c. Os pesquisadores identificaram que a presença desse SNP está associada a uma baixa concentração de HDL-c, o que pode ser um fator de risco para a DM2. O terceiro SNP do ABCA1 analisado foi o rs2230806, sendo investigado em três populações diferentes. Du W, et al. (2020) investigaram a associação desse polimorfismo com a DM2, porém as distribuições genotípicas e a frequência alélica não

mostraram diferenças entre os dois grupos analisados, não demonstrando associação entre o SNP rs2230806 e a suscetibilidade ao DM2 na população chinesa. Por outro lado, as pesquisas de Raja C, et al. (2019) em uma população tunisiana utilizando 123 pacientes com DM2 e 49 controles, encontraram uma associação significativa dos genótipos GA e GG do SNP rs2230806 com a DM2, o genótipo GA mostrou-se um fator protetor, enquanto o GG apareceu com maior frequência nos pacientes diabéticos, podendo ser considerado um fator de risco.

Chehadeh S, et al. (2021) realizaram uma análise diferente investigando os polimorfismos associados às complicações diabéticas (retinopatia diabética, nefropatia diabética e neuropatia periférica diabética) e as suas combinações. Foram recrutados 158 pacientes dos emirados árabes com DM2 e divididos em grupos conforme as complicações que apresentavam, foram investigados dois SNPs, o rs2230806, que foi associado aos pacientes diabéticos que possuíam três complicações, e o rs4149263, relacionado com pacientes que possuíam duas de três comorbidades. As mutações do gene ABCA1 foram relacionadas a albuminúria, dislipidemia e crises hipertensivas, que são alterações ligadas às complicações microvasculares apresentadas pelos pacientes do estudo.

O quarto SNP encontrado durante essa pesquisa foi o rs4149313, geralmente associado a doenças coronarianas, mas essa pesquisa encontrou autores que relacionam este SNP com a DM2. Os pesquisadores Yan R, et al. (2020) também analisaram a relação deste SNP com a suscetibilidade da DM2 na população chinesa, chegando à conclusão de que esse polimorfismo possui associação significativa com a doença em três modelos genéticos (AA vs GG; A vs G e modelo recessivo), porém não foram analisados os possíveis mecanismos pelos quais o ABCA1 é afetado por esse polimorfismo. No entanto, um estudo realizado por Kim DS, et al. (2017) investigou uma população coreana e um escore de risco genético relacionado ao DM2 foi desenvolvido, na qual o SNP rs4149313 foi associado a doença, porém não de forma isolada, tendo sido correlacionado a polimorfismos de outros genes selecionados no mesmo estudo.

Os dois últimos SNPs estudados foram o rs414936 e o rs2065412, investigados pelos pesquisadores Li Z, et al. (2020). Eles recrutaram 2.323 pacientes diabéticos de uma população chinesa para análise genética e comportamental com o intuito de desenvolver um modelo genético e ambiental associado ao DM2. Foi identificado que ambos os SNPs podem estar associados à doença, além disso, ambos SNPs tiveram uma frequência maior do genótipo TT e do alelo T no grupo controle em comparação com os pacientes diabéticos, indicando que o alelo T pode ser um fator protetor contra a DM2.

Gene ADRB3

Segundo Diniz IG, et al. (2022), o gene ADRB3 está localizado no cromossomo 8p11.23 e é responsável pela codificação do receptor adrenérgico beta-3, um receptor acoplado à proteína G e que está presente, principalmente, na membrana das células adiposas. É responsável pela termogênese no tecido adiposo marrom, lipólise no tecido adiposo branco, efeitos inotrópicos negativos no cardiomiócitos e relaxamento dos vasos sanguíneos.

A partir disso, vários estudos tentam identificar a relação desse gene e dos seus polimorfismos com a DM2. Yamada Y, et al. (2021) realizaram um estudo em uma população japonesa utilizando 719 indivíduos saudáveis com o intuito de investigar a associação entre o polimorfismo Trp64Arg e a obesidade, resistência à insulina e hipertensão. Os resultados mostraram que esse polimorfismo do gene ADRB3 possui associação com a hipertensão e a resistência à insulina e pode ser utilizado para prever o desenvolvimento de hipertensão e diabetes.

Os estudos de Velazquez-Roman J, et al. (2021) e de Diniz IG, et al. (2022) investigaram a associação do SNP rs4994 com a DM2 e obtiveram resultados semelhantes no que diz respeito à diabetes. Velazquez-Roman J, et al. (2021) realizaram um estudo na população mexicana buscando associar além do gene ABCA1 o gene ADRB3 com obesidade, DM2 e síndrome metabólica, porém, não encontraram nenhuma relação do SNP rs4994 com doenças metabólicas, entre elas a DM2. Diniz IG, et al. (2022) desenvolveu um estudo de epidemiologia genética em seis tribos amazônicas, totalizando 628 indígenas e também não encontraram associação entre o SNP e a diabetes, contudo mostraram uma associação significativa desse SNP com Índice

de Massa Corpórea (IMC) e com medidas de circunferência da cintura, além disso, o polimorfismo rs4994 foi encontrado em frequência ligeiramente maior em indígenas do que em populações continentais.

Gene SH2B1

De acordo com Al-Eitan LN, et al. (2020), muitos estudos genéticos recentes mostraram que a proteína adaptadora do gene Src homology 2 B 1 (SH2B1) e seus polimorfismos têm um papel importante no desenvolvimento de DM2. O gene está localizado no cromossomo 16p 11.2 e codifica a proteína SH2B1 em humanos, atuando como uma proteína adaptadora para muitos ligantes, como insulina, leptina, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1), fator de crescimento nervoso (NGF), fator de crescimento de fibroblastos e prolactina que ativam receptores de tirosina quinases ou receptores de citocinas associados a Janus quinases (JAK).

Assim, conforme Al-Eitan L, et al. (2020), os níveis de glicose no sistema biológico humano e os mecanismos de reforço no corpo são regulados pelo sistema de secreção de insulina, mais especificamente, os impactos positivos de suporte da secreção de insulina e sendo assim, estudos em humanos e animais sobre DM2 mostraram que o SH2B1 está envolvido no mecanismo de regulação do nível de glicose. O trabalho desenvolvido por Al-Eitan L, et al. (2020), com diferentes pesquisas em animais sugerem que os efeitos da resistência à insulina não foram expressos em camundongos sem SH2B1. Por outro lado, com a superexpressão de SH2B1, tanto a secreção de insulina estimulada por glicose quanto a expressão de insulina aumentam.

Dessa forma, Al-Eitan L, et al. (2020) realizou um estudo em uma população jordaniana descendente de árabes com diabetes mellitus tipo 2, e analisou as variantes genéticas do gene SH2B1 com o DM2. Os dados indicaram que há uma implicação significativa dos SNPs rs565131715, rs146946750 e rs143212778 dentro do gene SH2B1 que aumentam o risco de DM2 em pacientes jordanianos, sugerindo que esses SNPs têm um importante fator genético que afeta a função do gene SH2B1, influenciando sua expressão e afetando, desse modo, o mecanismo de regulação dos níveis da glicose. Ainda, as variações genéticas, particularmente rs565131715 (T/A), dentro do gene SH2B1 desempenham um papel vital como um gene suscetível para DM2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do estudo realizado, foi possível observar que a associação entre os polimorfismos dos genes ABCA1 e ADRB3 com a DM2 é divergente e dependente do tipo de estudo, da quantidade de pacientes e da nacionalidade dos pacientes envolvidos. Esta revisão identificou um total de sete SNPs no ABCA1 em estudos que investigaram a existência de associações entre esses SNPs e o DM2. Os SNPs encontrados foram: rs1800977, rs9282541, rs2230806, rs4149313, rs4149263, rs414936 e rs2065412. Em relação ao gene ADRB3, foram encontrados o polimorfismo Trp64Arg e o SNP rs4994 em estudos que investigaram suas relações com a DM2. No gene SH2B1 foram investigados os SNPs: rs565131715, rs146946750 e rs143212778, e a associação com a DM2, sendo encontrada relação. Porém, a presente revisão encontrou poucos estudos que investigassem a relação dos genes SH2B1 e ADRB3 com DM2, portanto, é necessário ressaltar a necessidade de estudos que investiguem mais essa temática, principalmente no que diz respeito aos diferentes resultados associados às diferentes nacionalidades dos pacientes. Assim, é importante entender o papel dos genes e dos seus SNPs na etiologia da DM2 para o desenvolvimento de tratamentos e alertas sobre a prevenção.

REFERÊNCIAS

1. AL-EITAN LN, et al. Genetic Association of SH2B1 Gene Polymorphisms in Jordanian Arab Patients with Type 2 Diabetes Mellitus, Diabetes Metab Syndr Obes., 2020; 13: 1825-1834.
2. BRASIL. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. 2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1254554>. Acessado em: 13 de junho de 2023.

3. BRASIL. Diabetes Mellitus. Cadernos de Atenção Básica. 2006. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diabetes_mellitus_cab16.pdf. Acessado em: 13 de junho de 2023
4. CANTO GL, et al. Risco de viés em revisões sistemáticas: guia prático. Centro Brasileiro de Pesquisas Baseadas em Evidências – COBE UFSC, 2021.
5. CHEHADEH S, et al. Genetic Variants and Their Associations to Type 2 Diabetes Mellitus Complications in the United Arab Emirates, *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12: 751885.
6. DINIZ IG, et al. Common BMI and diabetes-related genetic variants: A pilot study among indigenous people in the Brazilian Amazon, *Genetics and Molecular Biology*, 2022; 45(2).
7. DU W, et al. ABCA1 Variants rs1800977 (C69T) and rs9282541 (R230C) Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes, *Public Health Genomics*, 2020; 23(1–2): 20–25.
8. GHAFAR MTA, et al. Association of ABCA1 (C69T) gene polymorphism with dyslipidemia and type 2 diabetes among the Egyptian population, *Meta Gene*, 2020; 25: 100714.
9. GOLBERT A, et al. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes. nº01/2020, Editora Clannad, 2020.
10. HASAN MM, et al. Association of ATP binding cassette transporter 1 (ABCA 1) gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Bangladeshi population, *Gene*, 2019; 688: 151–154.
11. HE Y, et al. Diabetes Impairs Cellular Cholesterol Efflux From ABCA1 to Small HDL Particles, *Circ Res*, 2020; 127(9): 1198-1210.
12. JACOBO-ALBAVERA L, et al. The Role of the ATP-Binding Cassette A1 (ABCA1) in Human Disease. *Int. j. Mol. Sci. (Online)*, 2021; 22(4): 1–30.
13. KIM DS, et al. High genetic risk scores for impaired insulin secretory capacity doubles the risk for type 2 diabetes in Asians and is exacerbated by Western-type diets, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2018; 34(1).
14. LI C e FAN D. Association between the ABCA1 rs1800977 polymorphism and susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population. *Biosci. Rep*, 2018; 38(2).
15. LI Z, et al. Model of genetic and environmental factors associated with type 2 diabetes mellitus in a Chinese Han population, *BMC Public Health*, 2020; 20(1): 1024–1024.
16. MIRANDA-LORA AL, et al. Associations of common variants in the SLC16A11, TCF7L2, and ABCA1 genes with pediatric-onset type 2 diabetes and related glycemic traits in families: A case-control and case-parent trio study, *Pediatr Diabetes*, 2017; 18(8): 824–831.
17. OCHOA-GUZMÁN A, et al. R230C but not – 565C/T variant of the ABCA1 gene is associated with type 2 diabetes in Mexicans through an effect on lowering HDL-cholesterol levels. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2020; 43(8): 1061–1071.
18. RAJA C. Association of ATP-Binding Cassette Transporter A1 G1051A Polymorphism with Type 2 Diabetes, Lipids and Coronary Artery Disease in Tunisian Population. *Current Research in Diabetes & Obesity Journal*, 2019; 11(4).
19. VELAZQUEZ-ROMAN J, et al. Association of FTO, ABCA1, ADRB3, and PPARG variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population, *J Diabetes Complications*, 2021; 35(11): 108025–108025.
20. YAN R, et al. Association between ABC family variants rs1800977, rs4149313, and rs1128503 and susceptibility to type 2 diabetes in a Chinese Han population. *J Int Med Res*, 2020; 48(8): 300060520941347–300060520941347.
21. YAMADA Y, et al. Relationships among the β 3-adrenargic receptor gene Trp64Arg polymorphism, hypertension, and insulin resistance in a Japanese population, *PloS One*, 2021; 16(8).