

Polimorfismos no gene transportador de glicose (GLUT4) associados ao desenvolvimento da *Diabetes mellitus* tipo 1

Polymorphisms in the glucose transporter gene (GLUT4) associated with the development of type 1 *Diabetes mellitus*

Polimorfismos en el gen transportador de glucosa (GLUT4) asociados al desarrollo de *Diabetes mellitus* tipo 1

Recebido: 20/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 03/10/2022 | Publicado: 09/10/2022

Larissa Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-077X>
Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil
E-mail: larissacarvalho19@gmail.com

Ana Vitória Bezerra Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3582-5101>
Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil
E-mail: anavitoriabezerra60@gmail.com

Breno José de Alencar Danda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2521-2571>
Universidade Federal do Pernambuco, Brasil
E-mail: Brenoosedanda@gmail.com

Elaine Cristina Batista Ferreira Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6777-2799>
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil
E-mail: laynecristina17@hotmail.com

Moises Thiago de Souza Freitas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-6610>
Centro Universitário Unifavip Wyden, Brasil
E-mail: moises.freitas@professores.unifavip.edu.br

Resumo

Diabetes Mellitus (DM) faz parte do grupo das doenças crônicas e multifatoriais, sendo que os fatores exógenos e endógenos são responsáveis pelo desenvolvimento desta doença. A DM é considerada um problema de saúde pública no mundo devido ao elevado número de pessoas afetadas por esta patologia. A *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) é caracterizada pelo processo autoimune que provoca a destruição de células pancreáticas β , sendo esta célula a responsável pela produção da insulina. O fator genético é um componente que favorece o desenvolvimento da autoimunidade presente nesta doença. O objetivo deste estudo é descrever os vários fatores associados ao desenvolvimento da DM1, com ênfase na descrição fisiopatológica da doença e relatar os principais polimorfismos associados ao gene *Glut4*. Este trabalho se trata de uma revisão de literatura desenvolvido através da pesquisa de publicações obtidas nas bases de dados: Google acadêmico, SciELO e Pubmed. Foram utilizados os descritores diabetes mellitus tipo 1, GLUT4, polimorfismos e fisiopatologia. Através da análise do levantamento de todo o material, foi possível demonstrar a presença de três mutações (C/C; C/T; T/T). Todavia, as análises estatística não indicaram significância quanto à relação destas mutações com o desenvolvimento do DM1. Conclui-se que é necessário realizar mais estudos no gene GLUT4, bem como buscar evidências sobre a associação de polimorfismos aos portadores de DM1.

Palavras-chave: Polimorfismo genético; Fisiopatologia; *Diabetes mellitus* tipo 1; Gene GLUT4.

Abstract

Diabetes Mellitus (DM) is part of the group of chronic and multifactorial diseases, and exogenous and endogenous factors are responsible for the development of this disease. DM is considered a public health problem in the world due to the high number of people affected by this pathology. Type 1 diabetes mellitus (DM1) is characterized by the autoimmune process that causes the destruction of pancreatic β cells, which is responsible for the production of insulin. The genetic factor is a component that favors the development of autoimmunity present in this disease. The aim of this study is to describe the various factors associated with the development of DM1, with emphasis on the pathophysiological description of the disease and to report the main polymorphisms associated with the *Glut4* gene.

This work is a literature review developed through the search of publications obtained in the databases: Google academic, SciELO and Pubmed. The descriptors type 1 diabetes mellitus, GLUT4, polymorphisms and pathophysiology were used. Through the analysis of the survey of all the material, it was possible to demonstrate the presence of three mutations (C/C; C/T; T/T). However, the statistical analysis did not indicate significance regarding the relationship of these mutations with the development of DM1. It is concluded that it is necessary to carry out more studies on the GLUT4 gene, as well as to seek evidence on the association of polymorphisms with individuals with DM1.

Keywords: Genetic polymorphism; Pathophysiology; Type 1 diabetes mellitus; GLUT4 gene.

Resumen

Diabetes Mellitus (DM) forma parte del grupo de enfermedades crónicas y multifactoriales, por lo que factores exógenos y endógenos son los responsables del desarrollo de esta patología. La DM es considerada un problema de salud pública debido al elevado número de personas afectadas por esta patología. La DM1 se caracteriza por un proceso autoinmune que provoca la destrucción de las células β del páncreas, productoras de insulina, por parte de los linfocitos T. El factor genético es un componente que favorece el desarrollo de la autoinmunidad presente en esta enfermedad. Sin embargo, el objetivo de este artículo es describir varios factores asociados al desarrollo de DM1, con énfasis en la descripción fisiopatológica de la enfermedad, reportando los principales polimorfismos asociados al gen Glut4. Este trabajo es una revisión bibliográfica desarrollada a través de la búsqueda de publicaciones obtenidas en las bases de datos: Google académico, SciELO y Pubmed. Se utilizaron los descriptores diabetes mellitus tipo 1, GLUT4, polimorfismos y fisiopatología. A través del análisis de la encuesta de todo el material, fue posible demostrar la presencia de tres mutaciones (C/C; C/T; T/T). Sin embargo, el análisis estadístico no indicó significancia en cuanto a la relación de estas mutaciones con el desarrollo de DM1. Por lo que se concluye que es necesario realizar más estudios sobre el gen GLUT4, así como buscar evidencias sobre la asociación de polimorfismos con Portadores con DM1.

Palabras clave: Polimorfismo genético; Fisiopatología; Diabetes mellitus tipo 1; Gen GLUT4.

1. Introdução

Diabetes Mellitus (DM) é um termo cujo significado abrange um conjunto de distúrbios metabólicos com diferentes etiologias. A DM é caracterizada pela hiperglicemia crônica, na qual a relação é direta com a deficiência na secreção de insulina; diminuição da sensibilidade dos tecidos à ação desta; ou ambos os fatores (Dantas et al. in Bandeira, 2021). Desde o século XIX há relevante crescimento nas pesquisas relacionadas a esses distúrbios, sendo que dez cientistas já receberam o Prêmio Nobel pelas investigações quanto ao assunto (Gomes, 2015).

É estimado que 537 milhões de adultos com idades entre 20 e 79 anos vivem atualmente com diabetes, o que representa 10,5% da população mundial nessa faixa etária, sendo previsto que o número total aumente para 643 milhões (11,3%) até 2030 e 783 milhões (12,2%) até 2045. Os dados globais estimam que, em 2021, o Brasil ocupava a sexta posição dentre os dez países com maior número de adultos (20-79 anos) com diabetes: 15,7 milhões; para 2045, a estimativa é de 23,2 milhões (International Diabetes Federation [IDF], 2021).

A manifestação da DM se dá sob diferentes tipos, sendo os mais prevalentes o tipo 1 (DM1), mais raro; e o tipo 2 (DM2), com mais de 90% dos casos no mundo. Há também a diabetes gestacional, além de outros tipos como os monogênicos (maturity-onset diabetes of the young - MODY) e os tipos secundários a tratamentos por alguns medicamentos ou outros distúrbios como pancreatites, hemocromatose, endocrinopatias ou infecções (Fontbonne et al. in Bandeira et al., 2015).

Na DM1 há uma deficiência de insulina causada pela destruição das células beta pancreáticas por processos autoimunes e esta carência provocará a hiperglicemia. Neste tipo, os pacientes são insulino dependentes (insulina exógena). Na DM2 a etiologia é complexa, envolvendo fatores genéticos e ambientais que acarretam resistência à ação da insulina. Na apresentação clínica, a DM2 pode ser assintomática, por se constituir de hiperglicemia leve. Pacientes deste tipo podem não ser diagnosticados, apesar de terem tido hiperglicemia durante anos (Baranski, 2016).

Embora sua prevalência seja significativamente menor que a da DM2, a DM1, se não devidamente tratada com insulino terapia, apresentará sintomas mais severos: sede excessiva (polidipsia), eliminação excessiva de urina (poliúria), falta

de energia ou fadiga, fome constante (polifagia), perda repentina de peso, visão turva e cetoacidose diabética, podendo levar à incapacidade grave ou morte precoce. Este distúrbio pode se desenvolver em qualquer idade, porém, ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens. Mais de 1,2 milhão de crianças e adolescentes têm DM1 no mundo, sendo que mais da metade (54%) tem menos de 15 anos de idade (IDF, 2021).

A DM1 ainda se divide em subtipos 1A e 1B, distinguindo-se pela presença ou ausência de anticorpos circulantes. DM1A é a forma mais frequente de DM1, apresenta intensa associação ao HLA (human leucocyte antigen), DR3 e DR4. A fisiopatologia deste subtipo não é totalmente conhecida, mas envolve a predisposição genética e fatores ambientais que desencadeiam resposta autoimune. DM1B é uma forma idiopática, sendo que os autoanticorpos não são detectáveis na circulação (Sociedade Brasileira de Diabetes [SBD], 2019).

A hiperglicemia é uma consequência fundamental no diabetes, e um dos fatores contribuintes para isto é a falha de tecidos insulino-sensíveis em aumentar a captação de glicose quando necessário. Tal captação ocorre por proteínas, a exemplo da GLUT4, uma proteína transportadora de glicose insulino-sensível cujo papel primordial é captar a glicose insulino-mediada em tecidos adiposos e musculares. A translocação de GLUT4 até a membrana plasmática é determinada pelo estímulo insulínico, mecanismo este que participa de forma fundamental do controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático. Este transportador tem sido estudado em diversos modelos experimentais, sendo a alteração de seu gene um importante marcador genético relacionado a distúrbios da atividade metabólica (Machado et al., 2006).

Na maioria dos organismos, o tipo mais comum de mutações são os polimorfismos de sítio único (do inglês, *single nucleotide polymorphisms* - SNPs). Geralmente, um *locus* de SNP tem apenas dois alelos, correspondendo a duas bases diferentes. Estes são observados, em média, uma vez a cada 1.000 pb no genoma. Este tipo de polimorfismo, embora comum, tem sido cada vez mais estudado, já que seus efeitos podem estar envolvidos na alteração da suscetibilidade a doenças (Nussbaum et al., 2016).

O gene codificador da GLUT4 é o SLC2A4, sendo que a redução de sua expressão - ocasionando diminuição da densidade de GLUT4 nas vesículas - pode explicar, também, a diminuição de GLUT4 na membrana plasmática estimulada por insulina (Corrêa-Giannella & Machado, 2013). O polimorfismo rs5435 - polimorfismo no gene do GLUT4 - foi associado à regulação da glicose, sendo relevante para os estudos do DM1 (Al-Lahham et al., 2017).

Este estudo tem como o objetivo descrever os vários fatores associados ao desenvolvimento da DM1 com ênfase na descrição fisiopatológica da doença, relatando os principais polimorfismos associados ao gene GLUT4.

2. Material e Métodos

Este trabalho se trata de uma revisão narrativa com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. Esta revisão é fundamentada em dados já descritos na literatura que têm por objetivo apresentar e pleitear suporte para designar nossos resultados (Rother, 2007). O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Google acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e no PubMed. Na Tabela 1 pode ser verificada a seção temática, autores/ano de publicação, título e a revista dos estudos selecionados para compor este manuscrito.

Tabela 1. Síntese geral dos artigos selecionados para composição desta revisão.

Seção temática	Artigos	Revista	Autores/ Ano
<i>Diabetes mellitus</i>	Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune)	Research, Society and Development	Costa & Moreira, 2021
	Variabilidade nos genes da insulina e pax4 em crianças com diabetes mellitus tipo 1	Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná	Martins, 2016
	Polimorfismos dos genes da insulina (rs689), da interleucina-18 (rs187238) e do transportador 4 de glicose (rs5435) em diabetes mellitus tipo 1	Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná	Al-Lahham, 2018
Fisiopatologia da DM1	Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune)	Research, Society and Development	Costa & Moreira, 2021
	Interleukin-18 (rs187238) and glucose transporter 4 (rs5435) polymorphisms in Euro-Brazilians with type 1 diabetes	Genetics and Molecular Research	Al-Lahham et al., 2017
	Polimorfismos dos genes da insulina (rs689), da interleucina-18 (rs187238) e do transportador 4 de glicose (rs5435) em diabetes mellitus tipo 1	Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná	Al-Lahham, 2018
Genes associados à DM1	Principais aspectos fisiopatológicos e clínicos presentes no Diabetes mellitus tipo I (autoimune)	Research, Society and Development	Costa & Moreira, 2021
	Diabetes: Uma revisão da literatura	Health & Society	Miranda et al., 2022
	Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia	Machado et al. 2006
	Variabilidade dos genes ptpn22 e tyk2 associada ao diabetes mellitus tipo 1 em adultos	Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná	Graciolo, 2019
	Polimorfismos dos genes da insulina (rs689), da interleucina-18 (rs187238) e do transportador 4 de glicose (rs5435) em diabetes mellitus tipo 1	Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Paraná	Al-Lahham, 2018

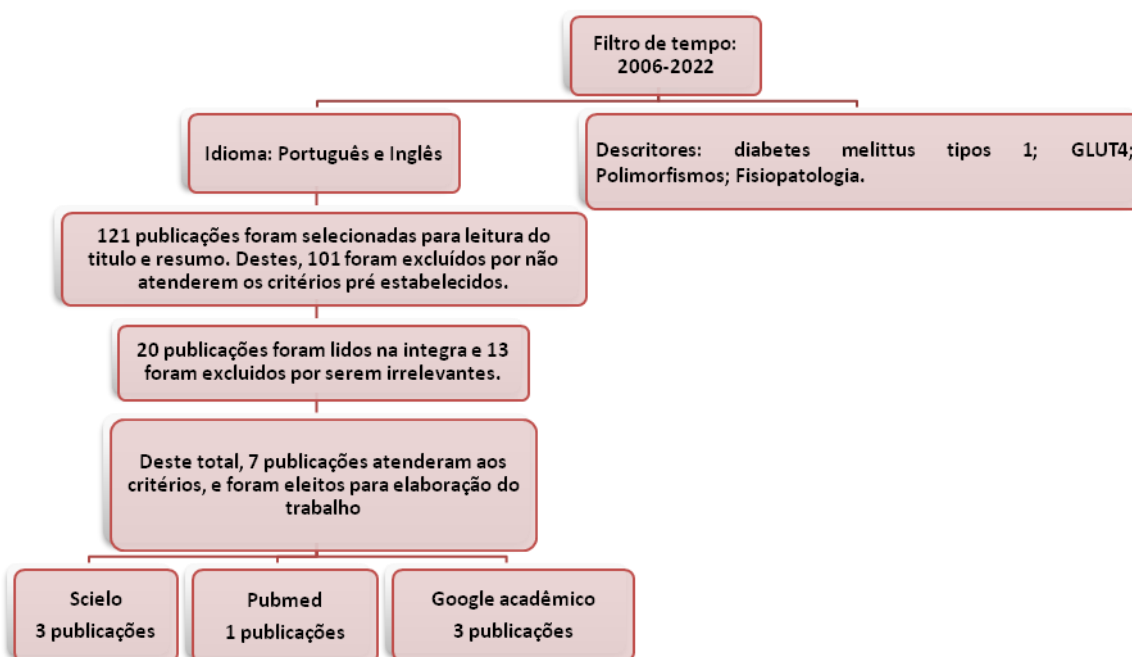
Fonte: Autoria própria.

Para o levantamento de todo material foram utilizados na busca dos artigos científicos indexados, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: diabetes mellitus tipo 1; Glut4; polimorfismos e fisiopatologia, associados aos conectores booleanos “And” e “or”. A busca de artigos para composição deste trabalho de conclusão de curso foi realizada no período entre março e abril de 2022.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: artigos publicados em português e inglês; artigos na íntegra que retratassem a temática referente à revisão integrativa e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados nos últimos três anos. Artigos não acessíveis ou incompletos, em outros idiomas que não português ou inglês ou ainda aqueles trabalhos que não atendiam a temática proposta deste estudo foram descartados.

Neste manuscrito foi realizada uma avaliação detalhada para designação dos dados selecionados. Primeiramente, chegou-se a um total de 121 publicações. Posteriormente, após leitura do título e resumo, excluíram-se 101 publicações por não atenderem aos critérios de elegibilidade. Em seguida, 20 publicações foram analisadas na íntegra, e destas, 13 foram excluídas por serem irrelevantes para temática abordada nesse artigo. Em conclusão, totalizaram-se 7 estudos que atenderam os critérios de seleção para compor este artigo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com os critérios de elegibilidade.



Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

Diabetes mellitus

A *diabetes mellitus* (DM) é considerada uma das doenças crônicas mais difundidas no mundo (Surani et al., 2015), e tem elevado seus números de novos casos devido ao estilo de vida das pessoas (Shaw; Sicree; Zimmet, 2010; Whiting et al., 2011). A DM destaca-se como uma doença metabólica de origem multifatorial, por apresentar sinais e sintomas crônicos ligados à hiperglicemia devido a problemas na produção da insulina, na ação da insulina, ou ambos (American Diabetes Association, 2014). As complicações ocasionadas nos pacientes com DM a longo prazo incluem retinopatia com potencial perda de visão; nefropatia, levando à insuficiência renal; neuropatia periférica com risco de úlceras nos pés, amputações, neuroartropatia de Charcot; e neuropatia autonômica, causando sintomas gastrointestinais, geniturinários, cardiovasculares e disfunção sexual (Van Belle et al., 2011).

Mundialmente, esta doença tornou-se um problema de saúde pública, por conta das previsões de novos casos que vêm sendo superado ano após ano. Em 2009, o número de adultos (20 - 79 anos) com diabetes no mundo era de 285 milhões. No ano de 2021, calcula-se que o número seja de 537 milhões de adultos vivendo com diabetes no mundo e uma taxa de mortalidade de cerca de 6,7 milhões. Atualmente, na América do Sul, o número de adultos com diabetes é estimado em 32

milhões, e este número sofrerá um aumento para aproximadamente 49 milhões de adultos em 2045. O Brasil é o 5º país em incidência de diabetes no mundo, com 16,8 milhões de doentes adultos, perdendo apenas para China, Índia, Estados Unidos e Paquistão. Segundo o Atlas da Diabetes da Federação Internacional, a estimativa da incidência da doença em 2030 chegará a 21,5 milhões no Brasil.

De acordo com o American Diabetes Association (2014), a diabetes pode ser classificada em quatro tipos: *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1), *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), *diabetes mellitus* gestacional e outros tipos de *diabetes mellitus*.

DM1 – é considerada de origem autoimune, e seu desenvolvimento está relacionado à presença de anticorpos que atacam as células beta-pancreáticas, gerando uma destruição parcial ou total destas células. Assim, a produção/secreção de insulina fica comprometida, causando os sinais e sintomas característicos da doença (Neves et al., 2017).

DM2 – Caracteriza-se por causar resistência à insulina no paciente que já apresenta uma deficiência relativa à insulina. Pelo menos inicialmente, e muitas vezes ao longo da vida, esses indivíduos não precisam de tratamento com insulina para sobreviver. A maior parte dos pacientes com DM2 são obesos, e a obesidade pode contribuir para o desenvolvimento de algum grau de resistência à insulina.

Diabetes gestacional – Esta forma de diabetes na maioria das vezes é diagnosticada no meio ou no final da gravidez. A diabetes gestacional caracteriza-se pelo aumento nos níveis de açúcar que circula no sangue da mãe, na placenta e bebê. Esta doença deve ser controlada para proteger o crescimento e o desenvolvimento do bebê. De acordo com os Institutos Nacionais de Saúde, a taxa relatada de diabetes gestacional está entre 2% a 10% das gestações (no Brasil cerca de 4% das gestações).

Outros tipos específicos de diabetes (defeitos genéticos nas células beta-pancreáticas) – Várias formas de diabetes estão associadas a defeitos monogênicos na função das células beta-pancreáticas. Essas formas de diabetes são frequentemente caracterizadas pelo início da hiperglicemia em idade precoce (geralmente antes dos 25 anos). Elas são referidas como diabetes de início da maturidade dos jovens (MODY) e são caracterizados por secreção de insulina prejudicada com defeitos mínimos ou nenhum defeito na ação da insulina. Normalmente, estas são herdadas em um padrão autossômico dominante.

Fisiopatologia da DM1

A DM1 caracteriza-se pela ausência total ou parcial da produção de insulina nos pacientes. Este hormônio é um peptídeo, geralmente liberado em períodos absorptivos, e é produzido pelas células beta-pancreáticas em resposta à elevação da glicose plasmática, exercendo seus efeitos principalmente no músculo esquelético, cardíaco, no fígado e tecido adiposo. Ao se ligar na porção alfa do receptor de insulina (IRS), provoca uma rápida alteração na sua estrutura, induzindo uma elevação na captação da glicose circulante para o interior das células de tecidos insulino-dependentes, através da mobilização de receptores específicos de glicose (GLUT) para as membranas celulares (Nolasco; Martins, 2017). O diagnóstico laboratorial da DM1 é realizado de acordo com normas descritas pela OMS, ADA e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). De acordo com essas entidades, os parâmetros adotados para o diagnóstico ficam pré-estabelecido da seguinte forma: Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL e glicemia aleatória (coletada em qualquer hora do dia) ≥ 200 mg/dL, em pacientes com sintomas característicos do DM. Na maioria dos casos, não é necessário utilizar o Teste Oral de Tolerância à glicose (TOTG). No entanto, quando houver confusão clínica com o DM2, faz-se a glicemia após a ingestão oral (sobrecarga) de 75 gramas de glicose que deve estar abaixo de 200 mg/dL para ser considerado normal (American Diabetes Association, 2015; Silva; Rego, 2021).

A DM1 é subdividida em dois tipos, 1A e 1B. A maioria dos casos é atribuída a uma destruição autoimune das células beta (tipo 1A), conhecida como doença crônica mediada por células T resultantes da destruição autoimune das células betas pancreáticas. A destruição destas células levam, eventualmente, à insuficiência progressiva e irreversível da secreção de insulina, enquanto uma minoria de casos resulta de uma destruição idiopática ou falha das células beta (tipo 1B) (American

Diabetes Association, 2017). Esse tipo de diabetes caracteriza-se como patologia não imunomediada, onde os pacientes apresentam insulinopenia permanente (deficiência na secreção de insulina pelo pâncreas) com uma propensão à cetoacidose e, ainda assim, não demonstram evidência de doença autoimune porque eles não têm anticorpos circulantes contra estruturas de células beta-pancreáticas (Tiberti et al., 2000).

A DM1 é amplamente vista como uma forma de diabetes que requer terapia com insulina, mas a gravidade das características metabólicas possui enorme variação entre os pacientes, ou seja, o tratamento deve ser realizado de modo específico. Isto acontece devido aos autoanticorpos associados à diabetes não serem suficientes para definir um fenótipo categórico da doença. Os pacientes que evoluem para a necessidade de insulina são caracterizados não apenas por autoanticorpos, mas também por idade mais jovem ao diagnóstico, menor secreção de insulina endógena, massa corporal mais magra e HbA1c (hemoglobina glicada) elevada no momento do diagnóstico.

Para explicar o mecanismo fisiopatológico da DM1, sabe-se que ele é iniciado pela morte das células beta-pancreáticas ou lesão das ilhotas, desencadeado pela ação de macrófagos e células dendríticas que, por sua vez, iniciam uma reação inflamatória e a liberação de autoantígeno (Wong, 2005). Esses antígenos são, então, captados por células apresentadoras de antígenos, que posteriormente migram para os linfonodos pancreáticos. Lá, o antígeno é apresentado via moléculas de classe II do MHC (complexo principal de histocompatibilidade) para células T e B autorreativas virgens (Hoglund et al., 1999).

Essas células transformam-se em células efetoras e células de memória, proliferando e se expandindo no linfonodo e entrando na circulação através dos ductos linfáticos, que é iniciada pelos macrófagos infiltrantes que secretam citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interleucina-1B, bem como várias quimiocinas que atraem células do sistema imunológico, como por exemplo, células dendríticas, macrófagos e linfócitos T (TAI; WONG; WEN, 2016). Estas células do sistema imunológico se infiltram nas ilhotas de Langerhans (Van Belle; Coppieters; Von Herrath, 2011), provocando a morte de células beta, sendo este um importante mecanismo de destruição de células do pâncreas.

Genes associados à DM1

Estudos têm demonstrado que a origem da DM1 provavelmente depende de fatores ambientais e genéticos na indução de um ataque autoimune contra as células beta-pancreáticas (Costenbader et al., 2012; Op De Beeck; Eizirik, 2016). Até o momento, a base genética da DM1 apresenta mais de 50 genes estudados, porém estes não foram suficientes para esclarecer os mecanismos relacionados ao surgimento da doença (Pociot; Lernmark, 2016).

Dentre os genes envolvidos na DM1, podemos destacar os relacionados com o Major histocompatibility complex (MHC) no cromossomo 6p21, o gene da insulina na região IIP15, o gene CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4) no cromossomo 2q33, o MIC-A (MHC I-gene related A), os genes codificantes de interleucinas (IL-2, IL-21, IL-6, IL-10, IL-9, IL-20 e IL-27) e os genes HLA – apresentadores de antígenos – no cromossomo 6, responsáveis por mais de 50% do risco de desenvolvimento do DM1 (Delli; Lernmark, 2016; Neves et al., 2017). Podemos destacar também o gene PTPN22 (fosfatase não receptora 22) no cromossomo 1p13, possuindo uma importante função na resposta efetiva do sistema imunológico. O gene receptor da vitamina D também tem sido estudado como um dos marcadores da suscetibilidade genética a DM1. Este gene tem sido analisado por sua ação imunomoduladora. A 1,25 dihidroxivitamina D3 estimula a fagocitose e a morte de bactérias e reduz a capacidade de apresentação de antígenos pelas células dendríticas in vitro e a produção de citocinas (Silva et al., 2008).

Outro grupo de genes envolvidos no mecanismo de desenvolvimento da DM1 são os transportadores de glicose (GLUT). Este gene é composto por uma família com 14 membros, tendo como função auxiliar na difusão facilitada de glicose, por gradiente de concentração, através da membrana plasmática das células. Essas proteínas de 50-60 kDa, denominadas GLUTs 1 a 14 em ordem cronológica de caracterização (Scheepers et al., 2004), são expressas de forma tecido e células-

específicas, apresentando propriedades cinéticas e reguladoras distintas que refletem seus papéis definidos no metabolismo celular da glicose e homeostase glicêmica corporal total. Além disso, a função de uma isoforma pode ser diferente de um tecido para outro, em consequência do processo de diferenciação celular.

Dentre os transportadores de glicose, o GLUT4 é o chamado transportador de glicose insulino-sensível, cujo principal papel é proporcionar a captação de glicose insulino-mediada em tecidos adiposo e muscular, tecidos que expressam especificamente, mas não unicamente, a proteína GLUT4. Modificações na expressão deste gene, tanto em tecido adiposo quanto em músculo esquelético, correlacionam-se de maneira direta com aumento ou redução da sensibilidade insulínica (Thorens et al., 1990).

Nas células em repouso, o GLUT4 localiza-se principalmente no compartimento intracelular, representando em adipócitos até 95% do conteúdo celular total deste transportador. O estímulo insulínico determina a movimentação de GLUT4 deste compartimento, e sua translocação em direção à membrana plasmática agudamente aumenta a captação de glicose, participando de forma importante no controle da homeostase glicêmica em nível tecidual e plasmático (Rea; James, 1997; Mueckler and Thorens, 2013). Os mecanismos de captação de glicose em músculo e tecido adiposo dependente da transmissão do sinal insulínico, e alterações nessa via, assim como a interferência de outros hormônios como a angiotensina, têm sido amplamente investigados (Folli, 1999).

Pesquisas têm relatado a existência de polimorfismos no gene GLUT4, mais especificamente na região rs5435 do éxon 4, e estas mutações têm sido associadas a distúrbios fisiológicos. De acordo com Bodhini e colaboradores, (2011) foram observadas mutações na rs5435 (GLUT4) associadas ao diabetes tipo 2 em uma população do sul da Índia. Em outro estudo foram encontrados polimorfismos na rs5435 (GLUT4) associados à síndrome da apneia obstrutiva do sono em uma população chinesa (Yin et al., 2014).

Uma população de descendentes Euro-Brasileiros, composta por 136 pacientes diagnosticados com DM1, foi avaliada com o objetivo de investigar a existência de polimorfismos na região rs5435 do éxon 4 (GLUT4). Neste estudo foi possível observar a presença de três mutações (C/C; C/T; T/T). Todavia, a análise estatística não indicou significância quanto à relação destas mutações com o desenvolvimento da DM1 (Al-Lahham et al., 2017).

4. Conclusão

Concluimos, a partir da realização desta revisão de literatura, que a *diabetes mellitus* possui enorme importância na saúde pública não só do Brasil, mas também do mundo, uma vez que as pessoas mudaram seu estilo de vida nas últimas décadas.

Além disto, pudemos identificar a ausência de estudos ligados à identificação de polimorfismos genéticos em genes associados ao desenvolvimento da DM1, principalmente no que se refere ao gene GLUT4, que possui enorme relevância quanto ao transporte da glicose do meio extracelular para o meio intracelular.

Sendo assim, sugerimos a elaboração de novos estudos que sejam voltados à busca de polimorfismos nos mais variados genes ligados ao controle da homeostase da glicose e, assim, tentar identificar se há ou não associação destas mutações com o surgimento da DM1.

Agradecimentos

Bolsista do Programa Pesquisa Produtividade da UNIFAVIP WYDEN.

Referências

- Al-Lahham, Y., Mendes, A. K. B., Souza, E. M., Alberton, D., Rego, F. G. M., Valdameri, G., & Picheth, G. (2017). Research Article Interleukin-18 (rs187238) and glucose transporter 4 (rs5435) polymorphisms in Euro-Brazilians with type 1 diabetes. *Genetics and Molecular Research*, 16(3). <https://doi.org/10.4238/gmr16039755>
- Al-Lahham, Y., Mendes, A. K. B., Souza, E. M., Alberton, D., Rego, F. G. M., Valdameri, G., & Picheth, G. (2017). Interleukin-18 (rs187238) and glucose transporter 4 (rs5435) polymorphisms in Euro-Brazilians with type 1 diabetes. *Genetics and Molecular Research*, 3.
- American Diabetes, A. (2014). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 37(1), S81-90.
- Bandeira, F. (2021). *Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes* (4th edição). Grupo GEN. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788527737647>
- Bandeira, F., Mancini, M., & Graf, H. (2015). *Endocrinologia e Diabetes* (3rd edição). MedBook Editora. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9786557830369>
- Baranski, T. J., McGill, J. B., & Clutter, W. E. (2016). *Endocrinologia e Diabetes: Manual de Consulta. (The Washington Manual™. Série Subspecialty Consult)* (3rd edição). Thieme Brazil. <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788554650759>
- Corrêa-Giannella, M. L., & Machado, U. F. (2013). *SLC2A4* gene: a promising target for pharmacogenomics of insulin resistance. *Pharmacogenomics*, 14(8), 847–850. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.45>
- Costenbader, K. H., Gay, S., Alarcón-Riquelme, M. E., Iaccarino, L., & Doria, A. (2012). Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmunity Reviews*, 11(8), 604–609. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.022>
- Delli, J., & Lernmark, A. (2016). Etiology, Pathogenesis, Prediction, and Prevention. *Ahmed. Endocrinology (DeGroot)*, 672–690.
- Eisenbarth, G. S., & Michels, A. W. (Eds.). (2014). A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. In *Diabetes Care* (Vol. 40, pp. 69–82). American Diabetes Association.
- Folli, F., Saad, M. J., Velloso, L., Hansen, H., Carandente, O., & Feener, E. P. (1999). Cross-talk between insulin and angiotensin II signalling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 107(2), 133–139.
- Gomes, M. B. (2015). Diabetes: recordando uma história. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 34–36.
- Höglund, P., Mintern, J., Waltzinger, C., Heath, W., Benoist, C., & Mathis, D. (1999). Initiation of autoimmune diabetes by developmentally regulated presentation of islet cell antigens in the pancreatic lymph nodes. *The Journal of Experimental Medicine*, 189(2), 331–339. <https://doi.org/10.1084/jem.189.2.331> <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/issue/view/1141>
- International Diabetes Federation (2021). *IDF Diabetes Atlas, 10th edn*. <https://www.diabetesatlas.org>.
- Machado, U. F., Schaan, B. D., & Seraphim, P. M. (2006). Transportadores de glicose na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(2), 177–189. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200004>
- Mueckler, M., & Thorens, B. (2013). The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med*, v. 34(2–3), 121–138.
- Neves, A. C. das, Ferreira, J. F., Mendes, V. R., Brito, J. S. A., Gaspar, L. M. M., Oliveira, W. K. S., Ferreira, H. S. S., Sousa, D. P. de P., Silva, E. P. da, Castro, M. G. M., Oliveira, V. G. de, & Araújo, C. G. B. de. (2022). Doença celíaca em crianças e adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1: revisão narrativa. In *Nutrição: Qualidade de vida e promoção da saúde* (pp. 204–214). Atena Editora.
- Nolasco, E. L. (2018). *Insulina regula a translocação nuclear de NF-κB p65, inflamação e morte celular em modelo experimental de sepse em camundongos diabéticos*. Universidade de São Paulo.
- Nussbaum, R. L., Mcinnes, R. R., Willard, H. F., Thompson, J. S., & Thompson, M. W. (2016). *Thompson & Thompson genética médica*. Grupo GEN.
- Op De Beeck, A., & Eizirik, D. L. (2016). Viral infections in type 1 diabetes mellitus--why the beta cells? *Nat Rev Endocrinol*, v. 12(5), 263–273.
- Pociot, F., & Lernmark, Å. (2016). Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 387(10035), 2331–2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30582-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30582-7)
- Rea, S., & James, D. E. (1997). Moving GLUT4: the biogenesis and trafficking of GLUT4 storage vesicles. *Diabetes*, 46(11), 1667–1677.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, 20:v-vi.
- Scheepers, A., Joost, H.-G., & Schürmann, A. (2004). The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 28(5), 364–371. <https://doi.org/10.1177/0148607104028005364>
- Shaw, J. E., Sicree, R. A., & Zimmet, P. Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- Silva, M. C. G., & Rêgo, J. F. do. (2021). Uma alternativa no diagnóstico e monitoramento de Diabetes Mellitus a detecção via biomarcadores: uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(10), e135101018736. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18736>
- Silva, M. E. R. da, Mory, D., & Davini, E. (2008). Marcadores genéticos e auto-ímmunes do diabetes melito tipo 1: da teoria para a prática. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 52(2), 166–180. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000200004>

Sociedade Brasileira de Diabetes (2019). *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020*. Clannad Editora Científica. <http://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2020/02/Diretrizes-Sociedade-Brasileira-de-Diabetes-2019-2020.pdf>.

Surani, S., Brito, V., Surani, A., & Ghamande, S. (2015). Effect of diabetes mellitus on sleep quality. *World Journal of Diabetes*, 6(6), 868–873. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.868>

Tai, N., Wong, F. S., & Wen, L. (2016). The role of the innate immune system in destruction of pancreatic beta cells in NOD mice and humans with type I diabetes. *Journal of Autoimmunity*, 71, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.03.006>

Thorens, B., Charron, M. J., & Lodish, H. F. (1990). Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care*, 13(3), 209–218. <https://doi.org/10.2337/diacare.13.3.209>

Tiberti, C., Buzzetti, R., Anastasi, E., Dotta, F., Vasta, M., Petrone, A., Cervoni, M., Torresi, P., Vecci, E., Multari, G., & Di Mario, U. (2000). Autoantibody negative new onset type 1 diabetic patients lacking high risk HLA alleles in a caucasian population: are these type 1b diabetes cases? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 16(1), 8–14. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-7560\(200001/02\)16:1<8::aid-dmrr77>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-7560(200001/02)16:1<8::aid-dmrr77>3.0.co;2-t)

Van Belle, T. L., Coppieters, K. T., & von Herrath, M. G. (2011). Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiological Reviews*, 91(1), 79–118. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2010>

Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., & Shaw, J. (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 94(3), 311–321. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.029>

Wong, F. S. (2005). Insulin--a primary autoantigen in type 1 diabetes? *Trends Mol Med*. *Trends Mol Med*. 11(10), 445–448.

Yin, T. (2014). Association of glucose transporter 4 gene polymorphism with hypoxia caused by obstructive sleep apnea syndrome and with related inflammatory factors]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 400–409.