

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS
ESCOLA NORMAL SUPERIOR
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**VARIANTES DOS GENES *IRS1* E *IRS2* ASSOCIADOS A RESISTÊNCIA À
INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA.**

ISABELLA CUNHA SHANGRES MEDIM

MANAUS - AM

2020

ISABELLA CUNHA SHANGRES MEDIM

**VARIANTES DOS GENES *IRS1* E *IRS2* ASSOCIADOS A RESISTÊNCIA À
INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Normal Superior,
como requisito parcial para sua
conclusão.

Orientadora: Prof^a Dra. Lucivana Prata
de Souza Mourão

Manaus - AM 2020

Ficha Catalográfica

Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.

M489v	<p>Medim, Isabella Cunha Shangres Variantes dos genes IRS1 e IRS2 associados a resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2: Uma revisão integrativa / Isabella Cunha Shangres Medim . Manaus : [s.n], 2020. 60 f.: il., color.; 21,0 cm.</p> <p>TCC - Graduação em Ciências Biológicas- Licenciatura- Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020. Inclui Bibliografia. Inclui Apêndice. Inclui Anexo. Orientador: Mourão, Lucivana prata de souza.</p> <p>1. Genética Humana. 2. Genes IRS1 Genes IRS2. 3. Diabetes Mellitus tipo 2. 4. Genes polimórficos. 5. polimorfismo . I. Mourão, Lucivana prata de souza (Orient.) II. Universidade do Estado do Amazonas. III. Título</p> <p style="text-align: right;">CDU(1997)57</p>
-------	--

Dedico essa parte da finalização acadêmica ao a meus pais e meu irmão que esse ano veio a descansar em Deus, José Medim Neto, meu querido irmão que sempre em vida me protegeu desde criança e teve seus sonhos interrompidos como um futuro Engenheiro da Universidade Federal do Paraná.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida, por ter me amparado sempre em tudo que precisei, por ter me dado forças a seguir em frente, desde criança sinto seu cuidado e agora mais uma vez me proporcionou a dádiva de uma nova realização.

Aos meus queridos e amados pais, Valdecy Gomes Medim e Júlia Cunha Shangres Medim, por tudo, por serem minha base, minha ajuda, meu conforto e principalmente pais incríveis na qual jamais deixaram faltar nada na minha educação, cuidando sempre com muito zelo e amor, verdadeiros parceiros, assim como meu irmão Emmanuel Shangres e todos meus tios e minha avó.

A minha querida orientadora Prof.^a Lucivana Prata de Souza Mourão na qual tenho um enorme carinho, respeito e admiração, sou eternamente grata, pois essa etapa final jamais seria possível sem seu apoio extra, mesmo em minhas dificuldades pude contar com sua compreensão, lembrarei sempre da sua ajuda na minha vida, muito obrigada.

À Universidade do Estado do Amazonas como um todo, principalmente professores que marcaram muito minha trajetória acadêmica, em especial à Prof.^a Maria Clara Forsberg, Prof.^a Cristina Bührnheim, Prof.^a Ieda Batista, Prof.^a Hiléia Maciel, Prof.^a Eglê Wanzeler, Prof.^a Rosilene Ferreira e a atual coordenadora de curso Prof.^a Larissa Kirsh, meu respeito e gratidão a todas por inúmeros momentos de ajuda durante o curso.

Aos meus amigos de graduação, Juliana Rodrigues, Ricardo Lyra, Fábio Rolim, Joicyeny Mota, Rodrigo Taveira, Rebeca Costa, Marcilene da Silva e Vinicius Costa, na qual sempre parceiros, compartilharam ótimos momentos, sejam de dificuldade ou felicidade, especialmente minha dupla de estágios Stephanie Nascimento, uma grande amiga que tenho como irmã, meu eterno agradecimento.

A pessoas queridas que tenho um grande carinho, amizade e amor, João Vitor, João Gualberto Amaral, Dayu Gama e Jussara Katiuss, por me proporcionarem sempre conforto, amparo emocional em momentos tão delicados nesses últimos anos

Por fim, meu muito obrigada a todos que fizeram parte dessa jornada na Universidade, e que venha as próximas conquistas acadêmicas, minha imensa e eterna gratidão!

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Rank dos 10 principais Países/Territórios para o número de pessoas com diabetes em 2019	9
Tabela 2 - Buscas nos bancos de dados de acordo com os descritores utilizados	24
Tabela 3 - Estudos selecionados após todas etapas propostas	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Receptor da insulina, com destaque das duas subunidades alfa e beta, possui atividade de tirosina-quinase que é estimulada pela ligação da insulina	14
Figura 2 - Etapas de sinalização intracelular da insulina	14
Figura 3 - Exemplificação de um SNP, substituição de um nucleotídeo	16
Figura 4 - Esquema da seleção de artigos nas bases de dados PUBMED, SCIELO E PERIODICO DA CAPES, para resultado	24
Figura 5 - Distribuição dos estudos por regiões de continentes no mundo	27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Classificação e diagnóstico da Diabetes Mellitus.....	10
1.1.1 Diabetes Mellitus do tipo 2.....	11
1.2 Tratamento da Diabetes Mellitus do tipo 2.....	11
1.3 Insulina e sua transmissão	12
1.4 A resistência à insulina ligada a polimorfismos nos genes dos receptores IRS	14
2. OBJETIVOS.....	19
2.1 OBJETIVO GERAL	19
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	20
3.1 Tipo de Estudo.....	20
3.2 Organograma da metodologia inicial	20
3.3 Coleta de Dados – Fonte.....	21
3.4 Definição dos critérios de inclusão e exclusão.....	21
3.5 Descritores utilizados nas bases de dados	21
3.6 Categorização dos estudos	21
3.7 Avaliação e Análise dos resultados	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO.....	34
6. CONCLUSÃO.....	41
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
8. REFERÊNCIAS	43
9. ANEXOS.....	47
9.2 APÊNDICE B – Tabela Sinóptica 1.....	48
9.3 APÊNDICE B – Tabela Sinóptica 2.....	49
9.5 APÊNDICE C – Quadro Sumarizado	50
9.6 APÊNDICE D - 1º Análise dos artigos	51

1. INTRODUÇÃO

Diabetes *Mellitus* é considerado um problema de saúde pública na maioria dos países, desde os mais desenvolvidos aos menos desenvolvidos (OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A, 2006), devido a sua alta prevalência e altas taxas de morbidade e mortalidade. Segundo a Federação Internacional de Diabetes — IDF, existem cerca de mais de 463 milhões de casos no mundo, sendo que aproximadamente a maioria dos casos são pessoas que vivem em áreas urbanas e estão em idade ativa. A previsão é de que em 2045 cerca de 700 milhões de pessoas no mundo apresentarão essa doença. (IDF, 2019)

A Organização Mundial da Saúde - OMS (2017), afirma que a incidência da doença está aumentando de forma veloz em países de renda média, o que inclui o Brasil. A prevalência de diabetes no país quase dobrou de 2006 a 2017, de aproximadamente a 6 milhões de casos para 12 milhões da população adulta. O relatório ainda afirma que de 2010 a 2016 houve um crescimento do número de mortalidade causada pela diabetes, foram 54,877 mil mortes para 61,398 no ano de 2016, dessa forma o número de mortes no país foi elevado, o que o torna um estado preocupante, pois a estimativa é ainda maior. Atualmente o Brasil se encontra na quinta posição do rank mundial de pessoas que vivem com diabetes, tendo ainda uma previsão de aumento para 26 milhões em 2045 (Tabela 1).

Tabela 1 - Rank dos 10 principais Países/Territórios para o número de pessoas com diabetes em 2019.

Posição	País/Território	Nº de pessoas com diabetes
1	China	116.4 milhões
2	Índia	77.0 milhões
3	Estados Unidos	31.0 milhões
4	Paquistão	19.5 milhões
5	Brasil	16.8 milhões
6	México	12.8 milhões
7	Indonésia	10.7 milhões
8	Alemanha	9.5 milhões
9	Egito	8.9 milhões
10	Bangladesh	8.4 milhões

Fonte: Dados da Federação Internacional de Diabetes – 2019

Como observado a atual tabela de 2019, indica a posição do Brasil próxima a países superpopulosos como Índia, China e Estados Unidos, o que torna a situação ainda mais preocupante. Se comparado a IDF de 2017, o Brasil

ocupava o quarto lugar, no entanto a sua queda de posição não foi em consequência de uma reduzida e sim um aumento exorbitante de casos no Paquistão, ultrapassando os assim os demais países.

1.1 Classificação e diagnóstico da Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus é classificada em doenças metabólicas cuja causa principal está associada a problemas na secreção e/ou ação da insulina, desencadeando a hiperglicemia (OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A, 2006). O diagnóstico atual definido pela SDB – Sociedade Brasileira de Diabetes em 2019, para diabetes Mellitus é estabelecido pelos seguintes exames: glicemia de jejum, glicemia 2 horas antes após o teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c). No geral esses exames avaliam o aumento de glicose em uma determinada concentração plasmática.

Quanto a categorização das formas também estão definidas pela SDB(2019), são elas: a diabetes mellitus do tipo 1 que se encontra dividida em dois tipos, a 1A e a 1B, diabetes mellitus do tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos de diabetes não convencionais.

A diabetes mellitus do tipo 1 tem duas formas, a primeira, 1A é diagnosticada através de exames laboratoriais onde é comprovado a destruição autoimune das células β pancreáticas o que ocasiona a deficiência de insulina; na forma 1B, os anticorpos não são encontrados na corrente sanguínea e por isso muitas vezes pode ser confundido com outros tipos de diabetes, é de origem idiopática, ou seja, surge sem uma razão aparente (INSEL *et al*, 2015). A diabetes Mellitus do tipo 2 surge de forma gradativa, na qual se observa um aumento da glicose decorrente de uma perda progressiva da secreção de insulina que acaba levando a resistência insulínica (DEFRONZO 2009). Diabetes gestacional é diagnosticada durante exames da gestação, por conta da hiperglicemia de graus variados, ocorre associadas a diversos fatores, mas principalmente por conta da alta produção de hormônios hiperglicemiantes produzidos pela placenta, além de enzimas placentárias que acabam degradando a insulina (OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A, 2006).

Por último as outras formas não convencionais, essas possuem ocorrências em menor número, por ter muita variação, e dependem da alteração de base que provocou algum tipo de distúrbio no metabolismo glicídico, para

poder ser identificada, algumas estão relacionadas a defeitos genéticos como aqueles que levam a uma disfunção das células β pancreáticas e defeitos na ação da insulina, outras tem sua relação com as doenças de pâncreas, endocrinopatias, diabetes induzidas por medicamentos/agentes químicos, infecções e formas diferentes de diabetes mellitus autoimune (LYRA *et al.*, 2014).

Atualmente cerca de 90-95 % dos pacientes com DM (Diabetes Mellitus) possuem a DM do tipo 2, sendo a de maior prevalência na população (ROSA *et al.*, 2014). Além do Brasil, países na América Latina também enfrentam o mesmo problema, pois segundo os dados da IDF, 2019, há 32 milhões de caso só na América latina e central.

1.1 Diabetes Mellitus do tipo 2

Segundo a SDB (2019), a DM do tipo 2 é apontada como uma doença poligênica com uma forte agregação familiar e intrinsecamente envolvida a fatores ambientais, como sobrepeso, sedentarismo e uma alimentação desregulada e não saudável. Caso não se tenha um cuidado médico antecipado para um tratamento correto pode levar a inúmeros danos no organismo a longo prazo. As diversas complicações como consequências variam em diferentes partes do corpo, como por exemplo a lesão na retina levando a cegueira, amputações de membros inferiores causadas por danos na pele, as gangrenas e tendo também riscos maiores de complicações cardiovasculares e falência renal que inclusive é uma das maiores causas de dependências de hemodiálise no Brasil (THOMÉ *et al.*, 2019), a totalidade desses problemas podem então levar a um alto índice de morbimortalidade.

No que se refere a prevenção, a SDB (2019) estabelece que as medidas não farmacológicas são essenciais, tais como modificação da dieta alimentar e práticas de exercício físico, mudando assim o estilo total de vida.

1.2 Tratamento da Diabetes Mellitus do tipo 2

O tratamento para a DM do tipo 2 é definida a partir do nível de desenvolvimento que se encontra cada paciente, pois é somente com esse conhecimento que cada forma de tratamento é designada. De acordo com o Sistema Único de Saúde – SUS (2020) existem 3 principais classes de

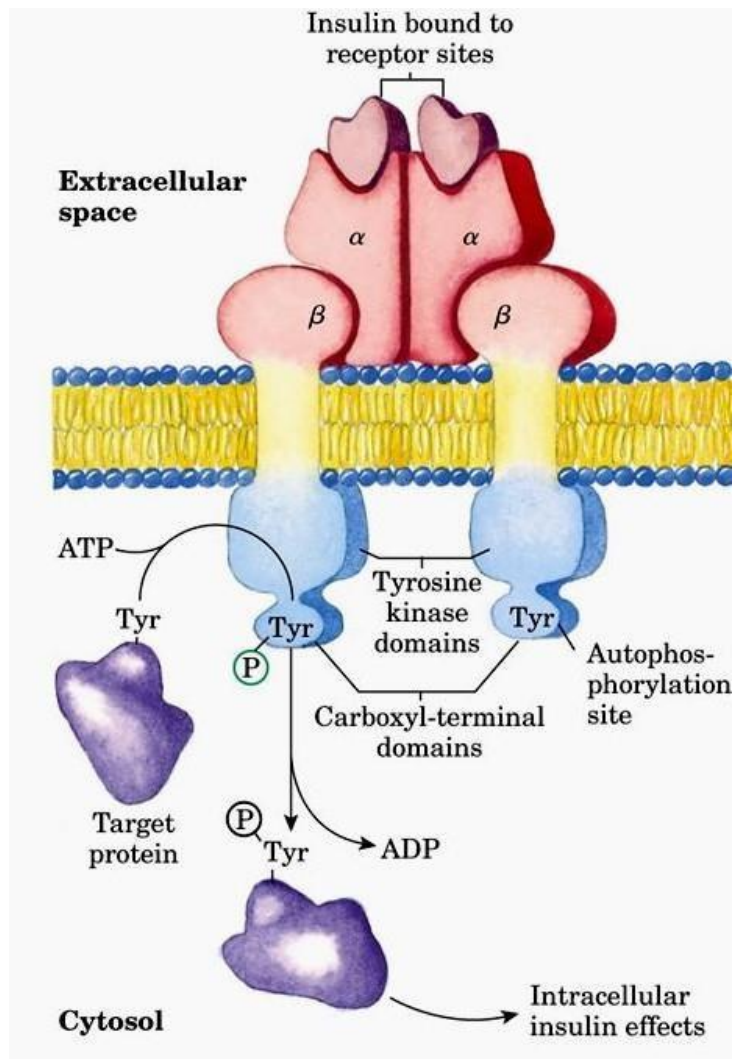
medicamentos, que também podem ser combinados, são eles: inibidores de alfa-glicosidase, sulfonilureias e glinidas. O primeiro atua no impedimento da digestão e absorção de carboidratos, os dois últimos são definidos como estimuladores de produção de insulina no pâncreas. As Insulinas humana NPH – suspensão injetável 1 e insulina regular também são indicadas, além delas há mais três medicamentos que ajudam a controlar a taxa de glicose no sangue, glibenclamida, metformina e glicazida. A Insulina é introduzida então como um dos últimos recursos para ajudar nesse controle do desenvolvimento metabólico da condição no organismo.

1.3 Insulina e sua transmissão

A insulina é descrita como um hormônio que é secretado pelas células β das ilhotas de Langerhans, é estruturada por duas cadeias, a primeira formada por vinte um aminoácido e a segunda por trinta aminoácidos, que são ligadas por pontes de dissulfeto. A insulina é totalmente essencial ao corpo pois ajuda na manutenção da homeostase, que se trata de um equilíbrio que ajuda a manter o funcionamento correto do organismo internamente, que inclui manutenção e regulação celular (FANTIN *et al*, 2000)

A ligação da insulina ao receptor de membrana plasmática dá início a toda uma ação necessária, isso acontece pois há uma grande afinidade entre os mesmos, levando então a alterações que resultam em reações de modificação da célula-alvo, a resposta celular então é correspondida (CZECH, M.P CORVERA, S, 199). De acordo com Saltiel (2001), no caso da sinalização da insulina, essa afinidade é permitida através da tirosina-quinase que é essencial, sendo o receptor de insulina, IR, que tem em sua estrutura uma composição formada por uma ligação de ponte de sulfeto entre duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β transmembranares, ou seja, na localização as duas primeiras exercem sua função pelo lado de fora da célula quanto que as duas últimas podem se alternar entre os dois lados. Desse modo acontece uma auto fosforilação do receptor nas subunidades betas em diversos pedaços de tirosinas, ressaltando que isso é possível por conta da subunidade beta possuir atividade de tirosina-quinase, específicos para fosforilação (Martins, 2016).

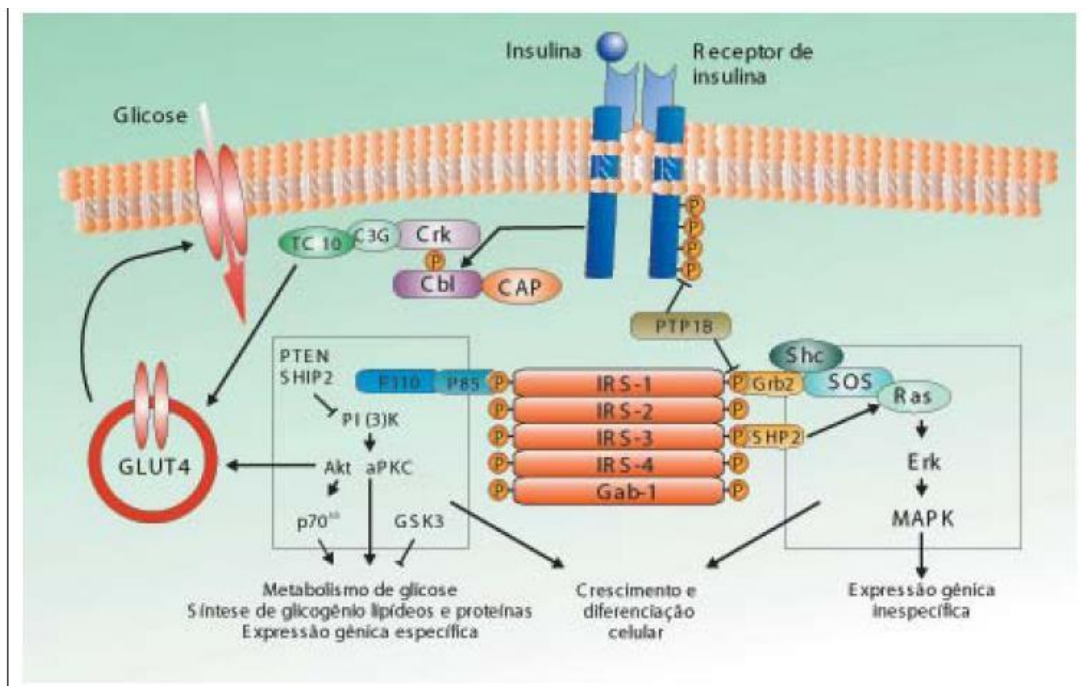
Figura 1 – Receptor da insulina, com destaque das duas subunidades alfa e beta, possui atividade de tirosina-quinase que é estimulada pela ligação da insulina.



Fonte: MARTINS, 2016

Por fim a atividade quinase é aumentada. Quando esse processo é ativado, alguns substratos intracelulares, como substratos de receptores de insulina são fosforilados, após essa fosforilação, efetores com inúmeras utilidades celulares programadas são recrutados e também ativados, isso tudo a partir dessas proteínas (Figura 2).

Figura 2 - Etapas de sinalização intracelular da insulina.



Fonte: ZECCHIN, H.G., CARVALHEIRA, J.B.C *et al*, 2004

Quando acontece uma ativação dessa região, os dois substratos do receptor, o *IRS-1* e *IRS-2* (Figura 2) são também responsáveis por fosforilar a insulina (BAKER, 1999), após esse processo se tem um resultado de uma cascata de fosforilação de proteínas sinalizadoras.

Com a fosforilação da insulina, há então a ativação da GLUT-4, que se trata de uma proteína transportadora sensível a insulina que permite a entrada de glicose na célula. Com a glicose na célula há dois tipos de reações principais, a primeira se trata das combinações de algumas glicoses resultando em glicogênio e a segunda é a transformação da glicose em piruvato através da combinação com elétrons, é justamente esse resultado em piruvato que acaba sendo metabolizado pela mitocôndria e liberando assim a energia necessária para o corpo. (ZECCHIN, H.G., CARVALHEIRA, J.B.C *et al*, 2004).

1.4 A resistência à insulina ligada a polimorfismos nos genes dos receptores IRS

A ocorrência de alguma mudança nesse processo da sinalização origina algumas consequências negativas, uma delas a resistência insulina que é a principal causa da DM do tipo 2. De acordo com Franco *et al.* (2006) para essa condição ocorrer é pela incapacidade de manter uma regulação metabólica

normal nas células circulantes em referência aos níveis comuns da insulina. Nesse caso esses níveis são aumentados, e a longo prazo esse defeito gera essa impossibilidade da produção do hormônio das células beta.

As funções fisiológicas do IRS-1 e do IRS-2 foram estabelecidas por meio da produção de camundongos sem os genes que codificam esses substratos (camundongos “knockout” para IRS-1 e IRS-2). O camundongo que não expressa IRS-1 apresenta resistência à insulina e retardo de crescimento, mas não é hiperglicêmico (ARAKI E, LIPES MA, PATTI ME, *et al*, 1994). Desse modo, foi sugerido que o IRS-2 poderia compensar parcialmente a ausência de IRS-1, o que explicaria o fenótipo de resistência à insulina sem hiperglicemia do camundongo “knockout” para IRS-1 (ZECCHIN, H.G., CARVALHEIRA, J.B.C *et al*, 2004). O camundongo que não expressa o IRS-2, e apresenta um fenótipo diferente do camundongo sem IRS-1: hiperglicemia acentuada decorrente de diversas anormalidades na ação da insulina nos tecidos periféricos e falência da atividade secretória das células beta acompanhada de redução significativa da massa de células beta pancreáticas. (ZECCHIN, H.G., CARVALHEIRA, J.B.C *et al*, 2004).

Como mostrado, a relação de problema nos genes do substrato do receptor de insulina *IRS-1* e *IRS-2* já vem sendo relatada em estudos desde o século passado, eles foram classificados como genes candidatos, pois alguma alteração pode possivelmente desencadear uma resistência à insulina, ligada a diabetes mellitus do tipo 2 (D’Alfonso, 2003)

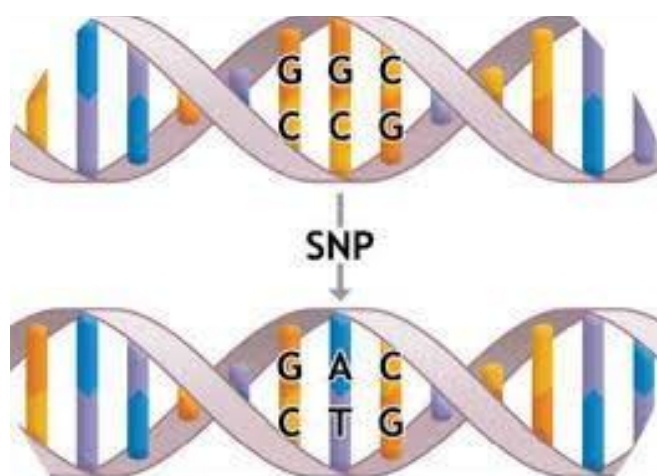
De acordo com SHULMAN (2000), essas alterações nos genes *IRS-1* e *IRS-2* podem resultar em proteínas alteradas que acabam não executando sua ação comum, a fosforilação da insulina, que leva a um acúmulo de glicose fora da célula e conseqüentemente na corrente sanguínea, obtendo um quadro de hiperglicemia que somado a outros fatores pode desencadear a diabetes Mellitus do tipo 2.

De acordo com Rocha *et al.* (2007) polimorfismos são classificados como mutações que ocorre em uma frequência acima de 1% da população, de modo contrário são tidos apenas como mutações, apesar de existir algumas discordâncias dentre os termos, por isso, atualmente o nome variação genética tem sido implementado em novos trabalhos de pesquisa do gênero. Os polimorfismos são também responsáveis pela diversidade fenotípica em diversos grupos étnicos, além de atuar como um marcador genético, os mais utilizados

para essa questão são os Polimorfismos de Nucleotídeo Único – SNPs. (BALASUBRAMANIAN, 2004).

Os SNPs (Figura 3) são substituições de somente um nucleotídeo, podendo gerar inúmeras alterações, e são justamente essas mudanças que devem ser melhor compreendida em pesquisas com o objetivo de saber até onde eles podem afetar o funcionamento do corpo em geral (GUIMARÃES, 2002). Quanto a localização, esse polimorfismo pode ocorrer tanto nos exons, que são regiões codificadoras, como nos introns que não são regiões codificadores, geralmente chamadas de alterações não funcionais (JAVED, 2010).

Figura 3 – Exemplificação de um SNP, substituição de um nucleotídeo.



Fonte: JAVED, 2010

Alguns SNPs, como é o caso de Porzio *et al.* (2000) relatou que o polimorfismo Gly972Arg do gene *IRS-1* apresenta um grande fator de risco a diabetes mellitus do tipo 2, pois estava relacionado a problemas na via de ação da insulina. Um outro estudo de amostra até hoje reconhecido como um dos maiores já realizados feito por Rung *et al.* (2009), comprovou a relação do mesmo polimorfismo em múltiplas populações de caucasianos, sendo as nacionalidades, francesa, finlandesa e dinamarquesa.

Além de pesquisas experimentais, um estudo importante de meta-análise, feito por Jellema *et al.* (2003) até hoje usado como referência nas pesquisas atuais de mesmo tema, revela que indivíduos que possuem o SNP Gly972Arg do gene *IRS-1* tem um fator de risco maior, somado em 25% em comparação a indivíduos que não possuem, isso na sua grande maioria em populações de

grupos étnicos caucasiano, que foi a maior quantidade de amostras para a pesquisa.

Dentre os polimorfismos descobertos e encontrados no gene *IRS-2* em algumas populações, o que mais apresentou uma tendência a estar associado a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2, foi o polimorfismo Gly1057Asp. Como é o caso do estudo realizado por Okazawa *et al.* (2005), onde não só a resistência à insulina foi afetada em uma população japonesa como a sensibilidade. Bhordini *et al.* (2007) traz a mesma afirmação, porém em uma população indiana, apesar de ser no mesmo continente, há fatores genéticos suficientes para diferir as características distintas de uma população, desse modo sendo etnias distintas, na pesquisa também se destacava o forte indicio da presença desse polimorfismo em indivíduos obesos. Em anos anteriores outro estudo já havia chegado no mesmo resultado, onde o fator de risco aumentado a diabetes do tipo 2 havia sido relacionado com a interação dos polimorfismos com a obesidade (MAMMARELLA *et al.*, 2000).

Diante do que foi apresentado, é importante trazer uma revisão integrativa a respeito do tema, fornecendo assim um trabalho onde sumariza os principais resultado com informações de pesquisas dos últimos anos, pois a Biologia molecular em si, é considerada uma ciência muito nova comparada a outras áreas relacionadas ao corpo humano, segundo Garcia e Chamas (1996) desde mais ou menos 1972, houve uma grande expansão e reconhecimento dessa área especialmente em novas soluções a problemas na medicina, como melhores investigações em doenças genéticas, porém somente em 2001 por exemplo, um conjunto de várias pesquisas conseguiu mapear o genoma humano, tendo como resultado a evidencia de que que o ser humano é composto por aproximadamente cerca de 30 mil genes e não 100 mil como era presumido, pela datas se pode novamente enfatizar o quão recente é essa ciência especifica e já se mostrou tão benéfica trazendo por exemplo uma possibilidade de melhora na qualidade de vida de muitas pessoas relacionadas a questões genéticas, de maneira que elucidar problemas a nível molecular pode sim ser considerado o futuro otimizado na medicina. Com os esses polimorfismos nos genes *IRS-1* e *IRS-2*, não é diferente, uma vez que também são importantes para a pesquisas a nível molecular por conta da sua associação com o desencadeamento da resistência à insulina e consequentemente diabetes tipo 2, precisando assim ser melhor compreendido.

O ponto que se sabe é que apesar de existir muitos estudos onde se comprova a relação de tais polimorfismos com a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2, há na literatura alguns que vão em contrapartida, sugerindo que há uma variação na frequência dessas alterações genéticas em uma população de determinado país, ou seja, é importante trazer dados que mostram como esses polimorfismos se apresentam em diversas etnias e se de fato podem estar associados com a etiologia da diabetes mellitus do tipo 2.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Realizar uma revisão integrativa sobre variantes nos genes *IRS-1* e *IRS-2* associados a resistência à insulina e Diabetes Mellitus Tipo 2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Investigar as contribuições dos estudos científicos publicados em periódicos on-line, durante o período de 2010 - 2020 que envolvam as temáticas: variantes nos *IRS-1* e *IRS-2* associados a resistência à insulina em Diabetes Mellitus do tipo 2;
- Caracterizar os estudos desenvolvidos por diversas instituições e pesquisadores, identificando os genes variantes no *IRS-1* e no *IRS-2* envolvidos nos estudos, assim como a origem/local da pesquisa, aspectos metodológicos e periódicos das publicações on-line;
- Sumarizar as produções científicas sobre os polimorfismos envolvidos na resistência à insulina, considerando a categoria na qual foi enquadrado, os dados de identificação para o estudo, bem como os seus elementos constituintes, conforme o instrumento de coleta de dados empregado.

3. MATERIAL E MÉTODOS

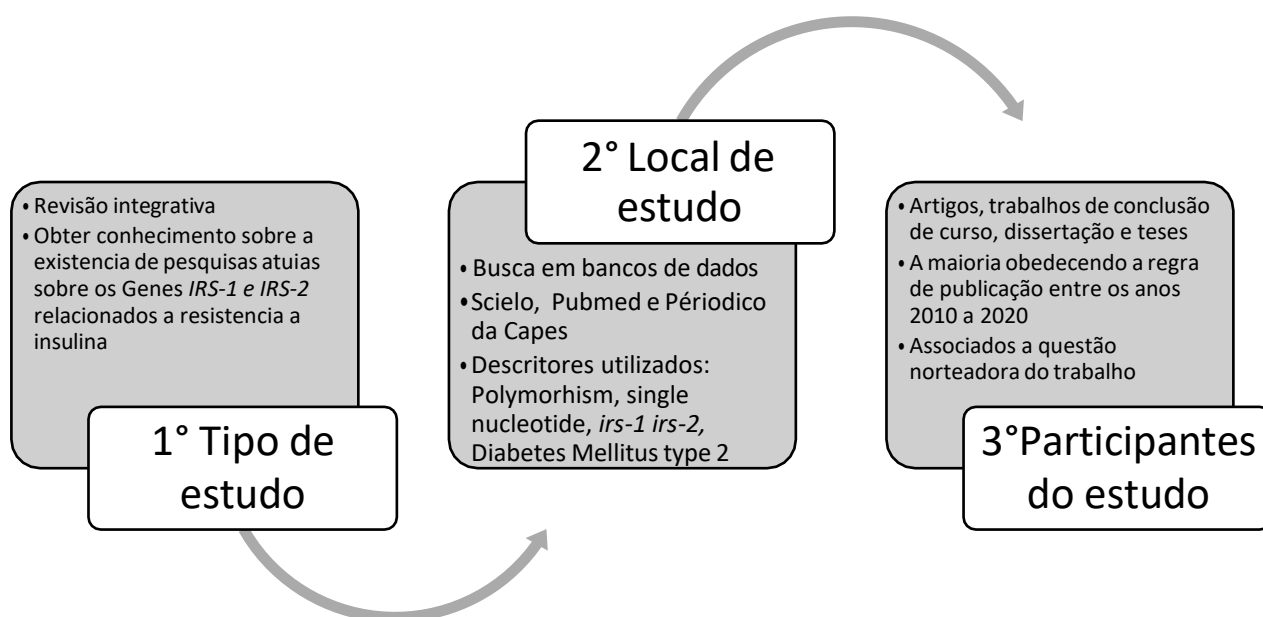
3.1 Tipo de Estudo

A revisão integrativa reúne uma série de informações sistematizadas a respeito de um determinado assunto, esse trabalho se tem como objetivo trazer conhecimento de forma sintetizada através de análises dos resultados de outros estudos envolvidos com a temática, com ela conseguimos por exemplo identificar lacunas que ainda precisam de uma nova investigação para se ter melhores respostas, além de claro servir como um guia atualizado sobre o tema estudado com as pesquisas mais recentes.

Levando em consideração o objetivo da pesquisa a questão norteadora se constituiu da seguinte forma: Quais são as variantes alélicas, identificadas na literatura científica dos Genes *IRS-1* e *IRS-2*, associadas ao desencadeamento da resistência à insulina e conseqüentemente da Diabetes Mellitus do tipo 2.

3.2 Organograma da metodologia inicial

O trabalho inicialmente pode ser dividido em três etapas principais, onde se classifica o tipo de estudo, local de busca e os participantes escolhidos, essas primeiras etapas são necessárias para ajudar na construção dos objetivos propostos.



3.3 Coleta de Dados – Fonte

A estratégia de identificação e seleção das pesquisas foi realizada pela busca de publicações indexadas na base de dados do Periódico CAPES, através do Acesso CAFe – Comunidade Acadêmica Federada na biblioteca eletrônica Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a PUBMED da Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) dos Estados Unidos.

3.4 Definição dos critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos com os seguintes critérios de inclusão: trabalhos publicados em revistas ou jornais que apresentavam resultados onde se tinham variantes alélicas que estavam ligados a resistência à insulina e diabetes do tipo 2, idioma da publicação em português, espanhol ou inglês, publicações nos anos entre 2010 a 2020, e como último, a disponibilidade de resumo e texto completo online.

Para a exclusão, publicações duplicadas e estudos de revisão de literatura, trabalhos que após a leitura do título e resumo não abordavam o tema e que não se enquadravam nos parâmetros de inserção.

3.5 Descritores utilizados nas bases de dados

Para a busca na coleta de dados, foi considerado a regra de seleção somente de artigos dos últimos 10 anos, os descritores utilizados foram escritos na língua inglesa como forma de ampliar ainda mais os resultados das pesquisas, são eles: Polymorphism, Single Nucleotide (Polimorfismos de nucleotídeo único), *IRS1* e *IRS2* e Diabetes Mellitus, type 2 (Diabetes Mellitus do tipo 2) (Tabela 2).

Inicialmente a seleção partiu através dos títulos e em seguida o resumo de cada artigo, aqueles compatíveis com a questão norteadora do trabalho permaneceram.

3.6 Categorização dos estudos

Após os artigos passarem pelo o primeiro filtro de inclusão/exclusão, a segunda parte foi definida como categorização dos estudos, para isso foi elaborado uma ferramenta para análise (apêndice A), que contém os seguintes

tópicos: dados de identificação do estudo (título, autores, titulação dos autores, nome do periódico, ano de publicação, volume e número), tipo de estudo, local do estudo, objetivo do estudo, polimorfismos estudados, prévia do resultado.

3.7 Avaliação e Análise dos resultados

Na etapa de avaliação, para facilitar e sintetizar a comparação dos dados obtidos de cada artigo, foi elaborada duas tabelas sinópticas simplificadas (apêndice B). Em seguida, ligada a avaliação, veio a análise dos resultados que se deu por meio de sínteses comparativas dos estudos, com o auxílio de descrições sumarizadas em um quadro comparativo (Apêndice C), para assim finalizar com a discussão e conclusão obtida através dos dados.

4. RESULTADOS

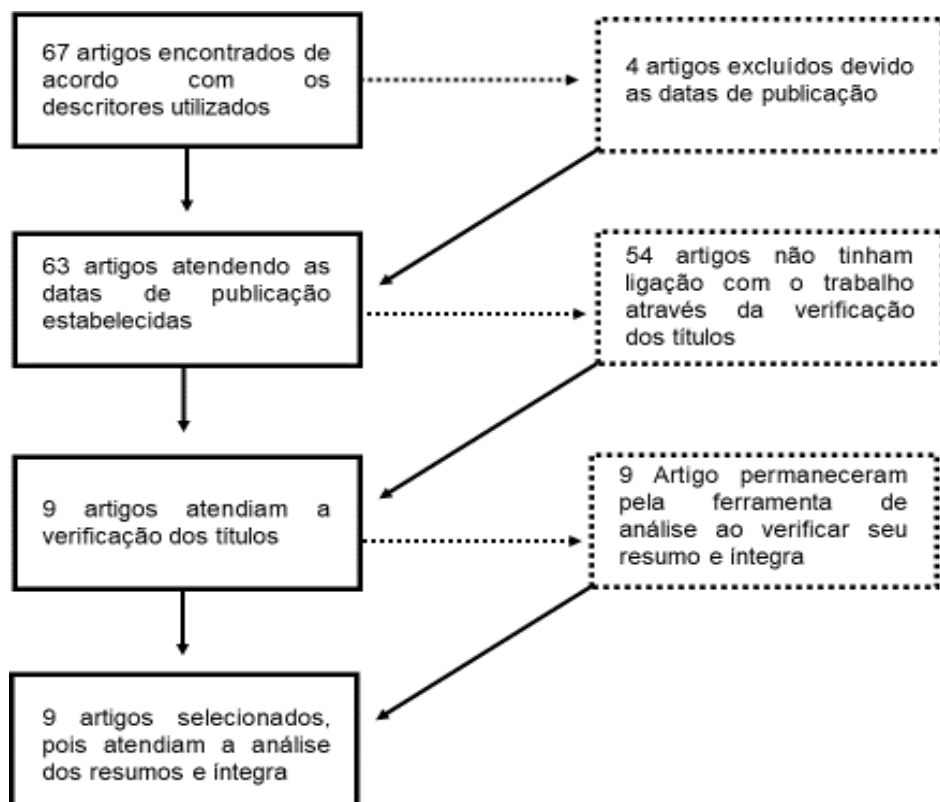
Conforme a busca, onde se incluiu os seguintes descritores Polymorphism, Single Nucleotide (Polimorfismos de nucleotídeo único), *IRS-1* e *IRS-2* e Diabetes Mellitus, type 2 (Diabetes Mellitus do tipo 2), Insulin Resistance (Resistencia a insulina), os primeiros resultados obtidos (Tabela 2) foram 5 artigos no PUBMED, 1 no SCIELO e por ultimo com maior número o periódico CAPES com 61 artigos, totalizando 67.

Tabela 2 - Buscas nos bancos de dados de acordo com os descritores utilizados

BASE DE DADOS	DESCRITORES	NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS
PUBMED	(POLYMORPHISM, SINGLE NUCLEOTIDE), (IRS-1, IRS-2), (DIABETES MELLITUS, TYPE 2)	5
SCIELO	(POLYMORPHISM, SINGLE NUCLEOTIDE), (IRS-1, IRS-2), (DIABETES MELLITUS, TYPE 2)	1
PERIODICO CAPES	(POLYMORPHISM, SINGLE NUCLEOTIDE), (IRS-1, IRS-2), (DIABETES MELLITUS, TYPE 2 AND (MELLITUS) AND (INSULIN RESISTANCE)	61
---	---	TOTAL
---	---	67

Como visto, a pesquisa ocorreu em três diferentes bancos de dados, de acordo com os descritores utilizados se obteve um total de 67 artigos, porém somente 9 atenderam os critérios de inclusão estabelecidos (Figura 2).

Figura 4 - Esquema da seleção de artigos nas bases de dados PUBMED, SCIELO E PERIODICO DA CAPES, para resultado.



Inicialmente foram excluídos 4, por não atenderem o primeiro pré-requisito, que se trata de publicações não registradas nos últimos 10 anos. Os 63 restantes foram analisados de acordo com os títulos, sendo destes excluídos mais de 54 artigos, pois a temática não tinha uma ligação com o trabalho, os 9 restantes(Tabela 3) tiveram a verificação através dos resumos, onde todos se encontraram aptos a se incluir no trabalho, pois atendiam os critérios e estavam relacionados a questão norteadora.

Tabela 3 - Estudos selecionados após todas etapas propostas

Nº	Autores/data	Título	Jornal/Revista	Base de dados
1	Vergotine et al. (2014)	No evidence for association of insulin receptor substrate-1 Gly972Arg variant with type 2 diabetes mellitus in a mixed-ancestry population of South Africa	South African Medical Journal	Scielo

2	Anas et al. (2018)	IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance	The application of clinical genetics	Periódico CAPES - Pubmed
3	Khalid et al. (2014)	Association of the genetic variants of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) with type 2 diabetes mellitus in a Saudi population	Endocrine	Periódico CAPES - Pubmed
4	Anam et al. (2019)	The combined role of allelic variants of <i>IRS-1</i> and <i>IRS-2</i> genes in susceptibility to type 2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects	Diabetology & Metabolic Syndrome	Periódico CAPES
5	Albegali et al. (2019)	Genetic association of insulin receptor substrate-1 (<i>IRS-1</i> , rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population	Molecular Biology Reports	Periódico CAPES
6	Robby et al. (2012)	Analysis of Codon 972 (Gly → Arg) Polymorphism in IRS-1 Gene in Type 2 Diabetic Population	Journal of Medical Biochemistry	Periódico CAPES
7	Tang et al. (2013)	Association study of a common variant near IRS1 with type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population	Endocrine	Periódico CAPES
8	Peréz et al. (2011)	Variantes polimórficas Ala513Pro y Gly972Arg del gen IRS-1 no se asocian a la diabetes mellitus tipo 2 en un grupo de la población cubana	Revista cubana de endocrinología	Periódico CAPES - Pubmed
9	Baroldi et al (2010)	Polymorphism Study of the Insulin Receptor Substrate IRS1 and IRS2 Genes Associated with Type 2 Diabetes in Ethnic Groups of Djerba Island	Clinical Medicine Reviews in Vascular Health	Pubmed

Os trabalhos selecionados apresentaram de maneira geral objetivos em comum, investigar a associação de algumas variantes polimórficas/SNPs no gene *IRS1* e *IRS2* em relação a resistência à insulina ligada a diabetes mellitus do tipo 2 em um determinado grupo de um país. Os polimorfismos encontrados para os genes *IRS1* e *IRS2* analisados nos estudos foram organizados na tabela 04.

Tabela 4 - Polimorfismos investigados e estudados nos trabalhos

Nº	Autores/data	Local de pesquisa	Amostra estudada	Polimorfismos investigados/estudados em relação a DM do tipo 2
1	Vergotine et al. (2014)	África do Sul	856 Adultos 237 c/DM2 e 619 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg, SNP <i>rs1801278</i> G>A
2	Anas et al. (2018)	Egito	220 Adultos 100 c/DM2 e 120 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg SNP <i>rs1801278</i> G>A
3	Khalid et al. (2014)	Arábia Saudita	756 Adultos 376 c/DM2 e 380 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg, SNPs <i>rs1801278</i> e <i>rs2943641</i>
4	Anam et al. (2019)	Punjab (Paquistão)	926 Adultos 426 c/DM2 e 500 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg(G972R) e <i>IRS2</i> Gly1057Asp(G21057D)
5	Albegali et al. (2019)	Paquistão	322 Adultos 161 c/DM2 e 161 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg, SNPs <i>rs1801278</i>
6	Robby et al. (2012)	India	86 Adultos 43 c/DM2 e 43 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg
7	Tang et al. (2013)	China	2.290 Adultos 1.177 c/DM2 1113 Controle	Polimorfismo no gene <i>IRS-1</i> SNPs <i>rs2943641C> T</i>
8	Peréz et al. (2011)	Cuba	499 Adultos 272 c/DM2 227 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg e Ala513PPro
9	Baroldi et al (2010)	Tunísia	272 Adultos 162 c/DM2 110 Controle	Polimorfismo no Gene <i>IRS1</i> Gly972Arg e <i>IRS- 2</i> Gly1057Asp

As áreas de conhecimento dos periódicos tiveram uma pequena variação entre revistas e o seu campo de pesquisa, são elas: uma de genética, uma de bioquímica, uma de biologia molecular e seis especificamente da área médica

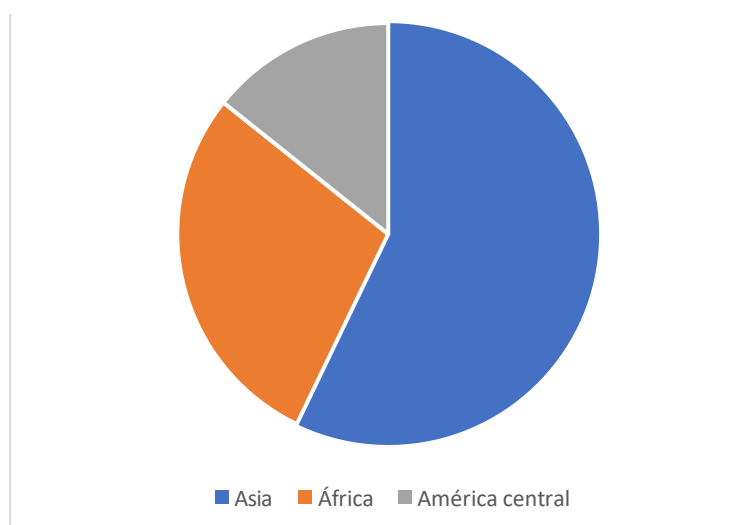
(Endocrinologia e Saúde vascular). A variação das áreas das revistas está ligada as formações dos pesquisadores, que são em: Biomedicina, Endocrinologia, Genética humana e Molecular, Medicina molecular, Biologia Molecular, Imunologia e Farmacologia.

Sobre o tipo de estudo identificado, se deu a pesquisa transversal e prospectiva, esse tipo de estudo permite que o pesquisador planeje e controle os métodos de avaliação, porém sem uma intervenção no processo, se observando a causa em relação ao efeito no final.

A classificação quanto ao controle comparativo foi vista nos nove trabalhos e foi feita por caso-controle, que serve para uma comparação a aqueles que não possuíam alterações nos genes. Sobre a classificação de idade dos participantes para cada estudo, em 4 trabalhos a grande maioria dos casos tanto controle como portadores tiveram uma média de idade entre 46-50 anos, já em outros 4 estudos a média chegou a 59 anos, e apenas um trabalho não estipulou a média exata, mas informou que definiu como critério de inclusão apenas adultos com a idade acima de 30 anos. Além da idade, os nove estudos trabalharam com ambos os gêneros, sempre mantendo uma igualdade próxima de quantidade de participantes tanto homens como mulheres.

Por último, os locais estudados na sua grande maioria se concentraram na região da Ásia (Figura 3), dois países na África e um na América central, são eles: Egito, Arábia Saudita, Punjab (Paquistão), Paquistão, Tunísia, Índia, Cuba, China e África do sul.

Figura 5 - Distribuição dos estudos por regiões de continentes no mundo



Quanto a investigação de cada estudo (Quadro 1), foi observado que somente em dois trabalhos houve a presença de ambos genes IRS-1 e IRS-2, estudos esses feitos por Anam et al. (2018) e Baroldi et al. (2010), nos dois o método de caso-controle foi utilizado para uma comparação ao final, o foco era a investigação em determinados grupo étnico pertencente a aquela região, por isso a principal regra exercida em ambos era a inclusão de pessoas nascidas naquela região e que seus avôs também fossem originários da mesma. Sete trabalhos tiveram sua investigação voltada somente para polimorfismos no Gene *IRS1*, são eles: Vergotine et al. (2014), Anas et al. (2018), Khalid et al. (2014), Albegali et al. (2019), Robby et al. (2012), Tang et al. (2013), Pérez et al. (2011).

Dois estudos tiveram sua proposta e resultado diferente dos demais, onde não encontraram relação entre os polimorfismos no gene *IRS1* Gly972Arg, SNP *rs1801278 G>A* e *Ala513Pro*, os respectivos trabalhos são de Vergotine et al. (2014) e Pérez et al. (2011), o primeiro se deu em grupo de amostras da África do sul e o segundo em Cuba.

Quadro1 – Quadro sumarizado para análise com todos os nove estudos, apresentando autores/títulos, objetivos, GENE/POLIMORFISMOS/PCR, métodos e principais resultados.

Autores/ Título	Objetivo	Gene/Polimorfismo/PCR	Métodos	Principais resultados
<p>Nenhuma evidência de associação do substrato-1 do receptor de insulina Gly972Arg variante com diabetes mellitus tipo 2 em uma população de ascendência mista da África do Sul</p> <p>Vergotine et al. (2014)</p>	<p>Determinar a frequência de Gly972Arg e investigar suas associações com DM2, resistência à insulina e traços de obesidade na população de ascendência mista da África do Sul (SA), que foi previamente considerada propensa ao diabetes</p>	<p><i>IRS1</i> Gly972Arg SNP <i>rs1801278 G>A</i> PCR em tempo real/ Taqman</p>	<p>Amostra de DNA de 856 adultos (237 com DM2 e 619 caso-controle) foram genotipadas por dois laboratórios independentes, houve testes de tolerância à glicose para confirmação das amostras com DM2 e medidos os fatores de riscos cardiometabólicos,</p>	<p>Um total de 237 (24,7%) participantes tinham DM2. A variante <i>IRS1</i> Gly972Arg estava presente em 7,9% dos indivíduos estudados e apenas um participante (não diabético) era portador da variante A / A homozigótica.</p> <p>O Gly972Arg não foi associado a obesidade, resistência / sensibilidade à insulina ou DM2 nessa população da África do Sul.</p>
<p>Polimorfismo genético IRS-1 (r.2963G> A) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 associado à resistência à insulina</p> <p>Anas et al. (2018)</p>	<p>Avaliar o quanto o polimorfismo no gene <i>IRS-1</i> Gly972Arg(rs1801278), pode estar associado a diabetes mellitus do tipo 2 em uma população de Benha, no Egito.</p>	<p><i>IRS1</i> Gly972Arg SNP <i>rs1801278 G>A</i> PCR-RFLP</p>	<p>Os indivíduos foram divididos em dois grupos: o primeiro grupo consistia de 100 pacientes com DM2; o segundo grupo consistia em 120 controles não diabéticos. O primeiro grupo foi dividido em dois subgrupos: 66 pacientes com RI e 34 pacientes sensíveis à insulina (IS) (avaliação do modelo homeostático [HOMA] foi realizada).</p>	<p>O polimorfismo estudado para o IRS-1 pode ser um determinante genético significativo para RI (Resistência a insulina) em pacientes com DM2 durante a hiperglicemia de fase aguda / grave em um grupo de população da região de Benha no Egito.</p>

<p>Associação das variantes genéticas do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) com diabetes mellitus tipo 2 em uma população saudita</p> <p>Khalid et al. (2014)</p>	<p>Avaliar se rs1801278 e rs2943641 estão associados ao aumento do risco de DM2 na população saudita.</p>	<p><i>IRS1</i> <i>Gly972Arg</i>, SNPs <i>rs1801278</i> e <i>rs2943641</i></p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>O estudo incluiu 376 casos de DM2 e 380 controles saudáveis. Os pacientes com DM2 foram todos medidos de acordo com as normas de identificação. O DNA genômico foi isolado usando um kit comercialmente disponível fornecido pela Norgen Biotech Corp. A genotipagem foi realizada por PCR e análise de RFLP.</p>	<p>Houve uma diferença significativa na distribuição genotípica, bem como na frequência alélica entre os casos de DM2 e controles no caso de ambos os polimorfismos para rs1801278, e para rs2943641. Ambos os polimorfismos (rs1801278 e rs2943641) estão sim associados ao DM2 na população saudita.</p>
<p>O papel combinado das variantes alélicas dos genes IRS-1 e IRS-2 na suscetibilidade ao diabetes tipo 2 em indivíduos do Paquistão Punjabi</p> <p>Anam et al. (2019)</p>	<p>Investigar a relação do diabetes tipo 2 com uma variante Gly972Arg (G972R) do gene <i>IRS-1</i> e o polimorfismo Gly1057Asp (G1057D) do gene <i>IRS-2</i> na população de Punjab, Paquistão.</p>	<p><i>IRS1</i> Gly972Arg (G972R) e <i>IRS2</i> <i>Gly1057Asp(G21057D)</i></p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>Coletaram 926 amostras, 500 controles saudáveis e 426 casos com diabetes, houve várias medidas antropométricas.</p> <p>A análise estatística foi realizada usando SPSS para determinar o grupo de alelos / frequência do genótipo das variantes selecionadas na população de estudo.</p>	<p>Em ambos genes foi constatado sim uma associação das variantes de IRS-1 Gly972Arg (G972R) e IRS-2 Gly972Arg (G72R) com diabetes nesse grupo da região. Os resultados da genotipagem de G972R mostraram que o alelo R menor teve uma frequência ligeiramente maior nos casos do que nos controles.</p> <p>Obs: é o primeiro estudo feito nessa população em específica.</p>
<p>Associação genética do gene do substrato-1 do receptor de insulina (IRS - 1, rs1801278) com diabetes mellitus tipo 2 resistente à insulina em uma população do Paquistão</p> <p>Albegali et al. (2019)</p>	<p>Detectar a associação genética do polimorfismo rs1801278 do <i>IRS - 1</i> gene com resistência à insulina em diabetes tipo 2 na região de Lahore, no Paquistão,</p>	<p><i>IRS1</i> <i>Gly972Arg</i>, SNPs <i>rs1801278</i></p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>Um total de 322 indivíduos (161 casos e 161 indivíduos saudáveis) foram incluídos. O DNA foi isolado para detecção da distribuição do genótipo e frequências alélicas por PCR-RFLP. Todas as amostras passaram por medições para a verificação da glicose.</p>	<p>Foi constatado que há uma associação entre o polimorfismo rs1801278 do gene <i>IRS - 1</i> e a resistência à insulina no DM2 nessa população do Paquistão.</p>

<p>Análise do polimorfismo do códon 972 (Gly → Arg) no gene IRS-1 em uma população diabética do tipo 2</p> <p>Robby et al. (2012)</p>	<p>Analisar polimorfismos do códon 972 (Gly → Arg) no gene IRS-1 relacionado a diabetes mellitus do tipo 2 em uma população na Índia</p>	<p><i>IRS1 Gly972Arg</i></p> <p>PCR – RFLP</p>	<p>Cerca de 86 amostras de sangue coletadas de indivíduos de uma população da cidade de Karnal na Índia incluindo 43 indivíduos diabéticos tipo 2 e 43 indivíduos de controle pareados por idade e sexo foram analisados para o polimorfismo IRS no códon 972 (Gly → Arg).</p>	<p>Os resultados indicam que essa população indiana tem uma incidência muito maior do polimorfismo do códon972 GGG → AGG (Gly-Arg), e uma maior incidência do polimorfismo também é visto nos sujeitos de controle, sugerindo uma alta predisposição entre eles</p>
<p>Estudo de associação de uma variante comum no IRS1 com diabetes mellitus tipo 2 em população chinesa Han</p> <p>Tang et al. (2013)</p>	<p>Investigar a associação entre uma variante comum próxima ao gene <i>IRS-1</i> a Diabetes mellitus do tipo 2 em uma população da China</p>	<p><i>IRS-1</i> SNPs rs2943641C> T</p> <p>PCR-Multiplex</p>	<p>Um total de 2.290 amostras, incluindo 1177 pacientes com DM2 e 1113 indivíduos com normalidade na glicose (grupo controle). Os pacientes com DM2 foram submetidos a diversas medições.</p>	<p>Não se comprovou que rs2943641 próximo IRS1 foi associado ao DM2 em uma população chinesa Han.</p>

<p>Variantes polimórficas Ala513Pro e Gly972Arg do gene IRS-1 não estão associadas ao diabetes mellitus tipo 2 em um grupo da população cubana</p> <p>Peréz et al. (2011)</p>	<p>Explorar o papel das variantes polimórficas Gly972Arg e Ala513Pro do gene IRS-1 na suscetibilidade genética do diabetes mellitus tipo 2 em um grupo da população cubana.</p>	<p><i>IRS1 Gly972Arg e Ala513Pro</i></p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>A frequência dos polimorfismos IRS-1 Gly972Arg e Ala513Pro foi determinada em 499 cidadãos cubanos, com índice de massa corporal entre 22-30, com idades entre 40 e 70 anos: deles 272 (54, 5%) diabéticos e 227 (45,5%) não diabéticos, medidas básicas foram feitas, como taxa de glicemia.</p>	<p>Não houve diferenças significativas na frequência do alelo Arg972 entre o grupo diabético e o grupo controle.</p> <p>As variantes polimórficas estudadas não estão envolvidas na etiologia do diabetes mellitus tipo 2.</p>
<p>Estudo de polimorfismo dos genes do substrato do receptor de insulina IRS1 e IRS2 associados ao diabetes tipo 2 em grupos étnicos da Ilha de Djerba</p> <p>Baroldi et al (2010)</p>	<p>Avaliar a influência das variantes Gly972 Arg e Ala513Pro do gene substrate1 do receptor de insulina (IRS1) e a variante Gly1057 Asp em IRS em diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) em homens e mulheres árabes e berberes da Ilha de Djerba, Tunísia.</p>	<p><i>IRS1 Gly972Arg e Ala513Pro e IRS- 2 Gly1057Asp</i></p> <p>PCR-RFLP</p>	<p>Foram estudados genótipos, frequências alélicas e genotípicas em 272 Adultos sendo 162 com DM2 110 caso-controle. Os produtos amplificados foram analisados pelos métodos de polimorfismo de fragmento de restrição (RFLP), comparando o DM2 com controles saudáveis da mesma etnia.</p>	<p>Nenhuma diferença no genótipo ou nas frequências alélicas foi encontrada entre o DM2 e os controles saudáveis em árabes ou berberes grupos étnicos.</p> <p>As variantes Gly972 Arg e Ala513Pro em IRS1 e Gly1057 Asp em polimorfismos IRS2 não estão associadas a T2DM nas populações árabes ou berberes da Ilha de Djerba</p>

5. DISCUSSÃO

Depois das análises dos artigos, ficou dividido da seguinte forma, cinco estudos concluíram que há sim uma forte associação entre a existência dos polimorfismos envolvidos e a resistência à insulina ligada a diabetes Mellitus do tipo 2. Em contrapartida os outros quatro estudos não obtiveram resultados que apontassem ligações entre os casos, concluindo assim que para aqueles grupos selecionados da população local a presença dos polimorfismos por si só não desencadeava a diabetes mellitus do tipo 2.

O tipo de técnica de análise mais utilizada nos estudos foi a RFLP (Polimorfismos de comprimento de fragmentos de restrição). De acordo com Shamsuddlin *et al.* (2018) essa técnica é bastante indicada para a identificação de SNPs (Polimorfismos de nucleotídeos únicos) devido a sua especificidade. O procedimento ocorre da seguinte maneira, enzimas de restrição são as responsáveis por gerar polimorfismos no comprimento dos fragmentos, isso pelo fato dessas enzimas digerirem o DNA das amostras (SHAMSUDDLIN 2018). Outro ponto em comum, dessa vez abrangendo a todos os estudos, é que as amostras para a análise tiveram suas origens todas de sangue periférico, pois segundo Zago *et al.* (2014) esse sangue é composto por diversas células sanguíneas, sendo a principal dela os leucócitos que são células completas com citoplasma e núcleo, o que possibilita uma melhor qualidade na extração do material genético para esses tipos de pesquisas.

O tipo de pesquisa nos nove estudos foi feita de forma Transversal e prospectiva, pois se trata de uma forma recomendada para esse tipo de trabalho, uma vez que é necessário comparar essas variantes polimórficas a outras variantes, levando em consideração assim as amostras entre pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e indivíduos com taxa de glicemia considerada normal (Whitemore, 1996).

A pesquisa de Khalid *et al.* (2014) foi realizada em um grupo de 756 adultos, sendo 376 indivíduos portadores da diabetes mellitus do tipo 2 e 380 indivíduos para caso-controle, todos da Arábia Saudita, onde investigaram a relação dos SNPs *rs1801278* e *rs2943641* com a diabetes do tipo 2. A análise genotípica foi feita usando a PCR-RFLP – Reação em cadeia da polimerase – Polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição, correlacionada com o IMC-Índice de massa corporal, circunferência da cintura, pressão arterial, índice

de resistência à insulina (HOMA-IR) e nível de insulina e glicose no sangue. Os resultados mostraram uma há uma ligação entre a resistência à insulina e os polimorfismos no gene *IRS-1* rs1801278 e rs2943641. Infelizmente se trata do primeiro estudo do gênero sendo realizado na Arábia Saudita. No entanto o resultado pode somar com dois outros trabalhos aqui analisados, Anam *et al* (2019) e Albegali *et al* (2019) ambos de região próxima ao oriente médio, sendo o país o Paquistão, além de estudarem o mesmo polimorfismo no *IRS-1* os métodos e procedimentos foram iguais. Outro estudo mais antigo, já comprovava a relação específica dos SNPs *IRS-1* rs1801278 e rs2943641 com a resistência à insulina em povos da região do oriente médio, no Norte Asiático (El Mkaem *et al.*, 2001)

Como já citados anteriormente, os estudos de Anam *et al* (2019) e Albegali *et al* (2019) foram feitos no mesmo país, o Paquistão e com um dos objetivos em comum, investigar a relação do SNP rs1801278 com a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2, a diferença é que o primeiro além do polimorfismo no *IRS-1* também se acrescentou nos objetivos, em correlação, casos de um polimorfismo no *IRS-2* no códon Gly1057asp(G1057D) e trabalhou com 926 amostras divididas entre 426 com diabetes mellitus do tipo 2 e 500 caso-controle, todos indivíduos da amostra sendo da região de Panjabe, que é uma província no Paquistão. Já o segundo, somente no *IRS-1* no códon Gly972Arg, com 322 amostras, onde 161 vinham de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e 161 de caso-controle, todos pertencentes a indivíduos da cidade de Laore, capital da província de Panjabe/Paquistão, em ambos os estudos a genotipagem foi feita por PCR-RFLP, e a partir das análises juntamente com as medidas antropométricas se constatou que nos dois estudos o aumento da circunferência da cintura e o excesso de peso interagiram com o polimorfismo no gene *IRS-1* que resultava na resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 no grupo dessa região, sendo um na capital e outro pela província.

Quanto ao resultado do polimorfismo no gene *IRS-2*, pesquisado pelo primeiro trabalho, ficou estabelecido que depois das análises, ele também pode estar associado a resistência insulina e diabetes mellitus do tipo 2 nessa população, isso atrelado aos fatores medidos, como IMC e circunferência da cintura. Outro estudo no mesmo continente, com o polimorfismo no gene *IRS-2* confirmam que quando essa variação alélica interage com a obesidade é bastante alta a susceptibilidade de diabetes mellitus do tipo 2 (Bhordini, *et al.*, 2007). Vale ressaltar que esses dois estudos analisados se tratam das

primeiras pesquisas com esse objetivo no Paquistão, sendo Anam *et al* (2019) publicado primeiro no dia 6 de agosto de 2019 e Albegali *et al* (2019) no dia 24 de agosto de 2019.

Em concordância com os resultados dos trabalhos acima, Robby *et al* (2012) na Índia, também do continente asiático, porém pertencente ao subcontinente Indiano, separou 86 amostras na qual 43 eram de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e 43 de indivíduos para caso-controle, utilizou-se do mesmo método de genotipagem com PCR-RFLP para o mesmo polimorfismo do gene *IRS-1* no códon Gly972Arg, e além de chegar nos mesmo resultados dos outros estudos, na qual confirmam a relação entre as medidas antropomórficas ligadas ao polimorfismo levando assim a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2, ainda acrescentou que uma maior incidência do polimorfismo também é visto nos sujeitos de controle, sugerindo uma alta predisposição entre eles. No entanto, de acordo com Weyne (2004) estudos do tipo onde o número amostral é muito inferior a uma parte da população do local escolhido, sendo desproporcional, devem ter um maior cuidado ao definir seus resultados. Em comparação aos outros estudos esse de fato teve um número de amostras inferior.

O ultimo estudo realizado na Ásia, porém na sub-região Ásia oriental, sendo em uma população de Pequim na China, foi conduzido por Tang *et al* (2013) com o objetivo de determinar se o SNP rs2943641 no gene *IRS-1* apresentava alguma associação a diabete mellitus do tipo 2. O estudo incluiu um total de 2290 amostras, divididas em 1177 pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e 1113 indivíduos com taxa de glicose normal, as medições antropomoficas também foram aplicadas, o unico ponto nos métodos que divergiu dos estudos anteriores foi o tipo de PCR, sendo o *Multiplex*, essa técnica permite que vários *lócus* sejam amplificados ao mesmo tempo, a vantagem dessa tecnica é a economia de reagentes, além de oferecer uma rapidez para os resultados (OLIVEIRA. 2010). No estudo esta técnica estava atrelada a um sistema chamado MassARRAY, esse sistema combina a técnica de PCR aos outros processos necessários de forma mais prática e automatizada, foi por onde se deu a genotipagem dos SNPs.

Quanto aos resultados, não se comprovou associação entre o SNP rs2943641 em especifico, do gene *IRS-1*, e a diabete mellitus do tipo 2 nessa população asiática. O estudo ainda cita que o número amostral em uma futura pesquisa deverá ser maior para uma melhor verificação e supostamente uma

diferença em resultados. Em contrapartida estudos em outras regiões com o rs294364, porém com caucasianos, sugerem que esse polimorfismo tem uma forte ligação de risco a resistência a insulina, como o realizado por Rung et al. (2009), onde foi constatado em 14.358 Franceses, Dinamarqueses e Finlandeses a resistência a insulina e hiperinsulinemia, sendo um dos maiores estudos de grandeza estatística já realizado.

No continente africano, foram categorizados três estudos, o primeiro se deu no Egito, especificamente na cidade de Benha. Anas *et al.* (2018) com o objetivo de avaliar o quanto o SNP rs1801278 no gene *IRS-1* pode ter alguma associação a diabetes mellitus do tipo 2 no grupo selecionado. Inicialmente se separou 220 amostras em dois grupos, uma com 100 de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e outra com 161 para caso-controle, o primeiro grupo ainda foi dividido em duas subcategorias, sendo a primeira de 66 pacientes com resistência a insulina comprovada e 34 pacientes sensíveis a insulina, as medições antropométricas foram realizadas, assim como o HOMA-IR. A genotipagem aconteceu através de PCR-RFLP, foram divididos três genótipos, sendo dois homocigotos (GG e AA) e um heterocigoto (GA). Nos resultados o estudo demonstrou que para o polimorfismo no gene *IRS-1* G → A (Gly972Arg) os SNP dos genótipos, homocigoto (AA) e heterocigoto (GA), foram predominantes presentes nas amostras dos pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, quanto a comparação das subcategorias foi constatado que o polimorfismo rs1801278G>A somado ao genótipo AA e alelo A, mostraram-se significativamente uma maior proporção de resistência à insulina quando em comparação com o grupo de sensibilidade à insulina, sendo assim maior risco de desenvolver resistência à insulina. Nesse caso foi constatado que para esse grupo da cidade de Benha no Egito, o polimorfismo em questão pode sim ser um fator de risco genético para a resistência à insulina em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 durante duas fases, hiperglicemia aguda e grave.

Ainda no continente Africano, em contrapartida ao estudo anterior, o realizado por Vergotine *et al.* (2014) investigou o mesmo SNP rs1801278G>A, porém em um grupo da população de Bellville South, na África do sul, e determinou que não houve ligação entre o polimorfismo a resistência à insulina e a sensibilidade a insulina relacionada a diabetes mellitus do tipo 2 nesse grupo estudado. No entanto a forma da metodologia é totalmente diferente, nesse estudo o número de amostra foi de 856 divididos em 237 pacientes com diabetes

mellitus do tipo 2 e 619 caso controle, além da divergência no número amostral entre eles, a genotipagem se deu de outra forma, as técnicas escolhidas foram Tempo real/Taqman. REGINATO *et al.* (2007) afirma que a PCR-Tempo real combina a amplificação e detecção de uma só vez, permitindo assim uma detecção direta dos produtos da PCR durante a fase exponencial da reação. Taqman é um sistema combinado com PCR de tempo real. Para as análises posteriores, houve a medição de fatores de riscos cardiometabólico e testes de confirmação da glicose para os pacientes com Diabetes mellitus do tipo 2. Jellema *et al.* (2006) afirma através de um estudo de meta-análise que indivíduos que possuem o SNP Gly972Arg apresentam um risco 25% maior para o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2, levando em consideração os quando se interage com os fatores de medidas. Porém o resultado que a pesquisa de Vergontine *et al* (2014) chegou, é que a prevalência foi somente de 7,9% sendo a maior ocorrência em casos-controles, ou seja, não diabéticos. Esse se trata do único estudo do tipo, realizado na África do Sul.

A pesquisa realizada na Tunísia, na África, se deu de forma diferente, Baroldi *et al.* (2010) além de investigar a influência das variantes Gly972Arg e Ala513Pro no gene *IRS-1* e a variante Gly1057Asp no gene *IRS-2* como possíveis fatores de risco genético ao desenvolvimento de diabetes Mellitus do tipo 2, trabalhou com dois grupos étnicos distintos, porém ambos pertencentes ao mesmo país, os grupos foram Árabes e Berberes. O número amostral foi de 272, dividido em 162 pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e 110 caso controle, ainda foi necessário ter duas subcategorias, dois grupos com diabetes mellitus do tipo 2, um para árabes com 102 de amostra e outro para Berberes com 60 de amostras, o mesmo se deu nos caso-controle, sendo 70 amostras para árabes e 48 para berberes. Para a genotipagem das amostras se utilizou a PCR-RFLP, dados antropomórficos e os genótipos e alelos foram comparados chegando no seguinte resultado, não houve nenhuma diferença significativa no genótipo ou nas frequências alélicas dentre as amostras de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e casos-controle, se aplicando em ambos grupos, árabes e berberes, finalizando assim que as variantes polimórficas estudadas para ambos genes *IRS-1* e *IRS-2* não apresentam fator de risco dentre esses dois grupos étnicos selecionados. Como já mencionado anteriormente, trabalhos onde o número amostral é muito é reduzido podem apresentar instabilidades para conclusões de resultados (OLIVEIRA. 2010). No entanto como se trata de

um estudo pioneiro nesse tema no país em questão, Tunisia, pode servir de base para comparações futuras em outro estudo melhor aprimorado.

Um outro estudo que corrobora com o resultado acima, foi realizado por Pérez *et al.* (2011) em Havana, Cuba, apesar da pesquisa ser realizada na capital, foi incluso indivíduos nascidos em Cuba, porém com parentescos comprovados sendo de origem do país. Ao todo o estudo selecionou 499 amostras, onde 272 era de pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e 227 caso-controle, diversos dados antropomórficos foram coletados de ambos grupos, pacientes pertencentes ao grupo de diabetes passaram por prova de tolerância à glicose oral, o objetivo do estudo se resumiu a investigar a influência das variantes Gly972Arg e Ala513Pro no gene *IRS-1* em um grupo de população cubana. A PCR – RFLP foi aplicada para genotipagem e os resultados para ambos polimorfismos foi de que não possuíam relação nessa população estudada, a frequência do Ala513pro no gene *IRS-1* foi de 1,2%, quando comparada entre os dois casos, amostras de pacientes com diabetes foi de 1,3% e 1,1% nos casos controle, o que totaliza em uma frequência muito baixa. Já para o polimorfismo Gly972Arg do gene *IRS-1*, a frequência se mostrou um pouco mais alta, com 16,2% no total, porém quando comparada entre os casos, as amostras não tiveram uma diferença significativa, sendo casos com diabetes 16,6% e casos-controle com 15,9%, o que resulta na não influência desses polimorfismos como fatores de risco para esse grupo de população cubana.

Apesar de ter sido constatado a não relação, o próprio estudo reconhece que mesmo com resultado, não se pode descartar que o polimorfismo com a maior frequência, Gly972Arg no gene *IRS-1* não seja funcional, e sugere que possivelmente esteja em desequilíbrio de ligação, com algum polimorfismo realmente funcional, uma vez que já foi comprovado em diversos outros estudos a potencialidade de fator de risco desse polimorfismo em relação a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2.

Muitos estudos como Kahn *et al.* (1996), Falluca *et al.* (2006) comprovam que há uma forte relação entre a associação do polimorfismo no gene *IRS1* e diabetes mellitus do tipo 2, assim como estudos contrários como de Florez (2004) onde o número amostral foi alto, de 9000 amostras de uma população dividida em países como Suécia, Finlândia, Estados Unidos e Polônia, se comprovando e não houve relação significativa.

Como observado os resultados em diversos povos nos trabalhos analisados acima divergiram em muitos aspectos, alguns confirmando os polimorfismos com um fator de risco genético a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 e outros descartando total a sua relação. Isso enfatiza a ideia levantada em alguns estudos de que os componentes genéticos determinantes da diabetes mellitus do tipo 2 podem sim sofrer variações e potencializações entre diferentes tipos de populações no mundo.

6. CONCLUSÃO

O estudo de revisão integrativa aqui estabelecido, agrupou cerca de nove trabalhos de diferentes países, e mesmo alguns pertencendo ao mesmo continente obtiveram resultados discordantes.

O Polimorfismo Ala513Pro no gene *IRS1* foi citado em dois estudos, em ambos não se mostrou como um fator de risco nas populações estudadas. Os polimorfismos Gly972Arg com *SNPs rs1801278* e *rs2943641* no gene *IRS1* houve bastante discordância entre os trabalhos, no entanto, casos onde as pesquisas se deram no mesmo local, tiveram resultados semelhantes confirmando sim a relação desses polimorfismos a resistência insulina e diabetes mellitus do tipo 2

Quanto ao polimorfismo Gly1057Asp no gene *IRS2* teve discordância somente entre dois trabalhos, o primeiro resultou na ligação da variante como um fator de risco mediante a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 e o segundo testando em dois grupos étnicos diferentes sugeriram resultado oposto.

Dessa forma fica evidente que os polimorfismos tanto no gene *IRS1* e no *IRS2* relacionados a resistência à insulina e diabetes mellitus do tipo 2 possuem potencialidades e frequências que variam de povos e populações com fenótipos distintos, o que sugere a importância de se ter novos trabalhos da temática repetidos nos mesmos países para confirmações na confiabilidade do resultado, assim como um número amostral maior, e novos trabalhos em outras regiões diferentes do mundo, para assim se ter um mapeamento de dados sobre as divergências em relação a essa causa.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi observado que durante as pesquisas de artigos para comparação aos resultados obtidos, que a maioria se deu em países Europeus ou povos de etnia definida como caucasiana.

No entanto como visto no presente estudo, nos últimos anos houve um aumento de pesquisas em países que antes nunca tinham sido estudados mediante a esses polimorfismos, como é o caso de trabalhos no continente africano e em países no norte da Ásia, no oriente médio e próximo, vale ressaltar a importância desses novos estudos pelo fato de muitos divergirem em relação a estudos antigos com povos de composição genética diferente.

Um último ponto é que países miscigenados, onde a origem daquela população se deu através da junção de diferentes povos, ainda aparecem como os que possuem menos pesquisas a respeito, o único relatado nessa revisão foi em Cuba, o que evidencia a necessidade de pesquisas em países com a mesma característica para futuras comparações.

8. REFERÊNCIAS

ADA - American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care ;36 Suppl 1:11-66. 2013.

ARAKI E, LIPES MA, Patti ME, et al. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. Nature; 372:186-90.1994.

Backer JM, Myers MG Jr, Shoelson SE, Chin DJ, Sun XJ, Miralpeix M, et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. EMBO J. 1992.

Balasubramanian SP, Cox, Brown NJ, Reed MW. Candidate gene polymorphisms in solid cancers. Eur J Surg Oncol 2004.

Clausen JO, Hansen T, Bjorbaek C. Insulin resistance: interactions between obesity and a common variant of insulin receptor substrate-1. Lancet. 1995.

CZECH, M.P., CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. **Journal of Biological Chemistry**, v.274, p. 1865-8, 1999.

Bodhini D, Radha V, Deepa R, Ghosh S, Majumder PP, Rao MR, Mohan V. The G1057D polymorphism of IRS-2 gene and its relationship with obesity in conferring susceptibility to type 2 diabetes in Asian Indians. Int J Obes. 2007.

D'Alfonso R, Marini MA, Frittitta L, Polimorfismos do substrato-2 do receptor de insulina em pacientes com diabetes tipo 2. J Clin Endocrinol Metab. 2003.

DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009.

El Mkaem SA, Lautier C, Macari F, Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome. Diabetes, 2001.

Fallucca F, Dalfrà MG, Sciuillo E, Masin M, Buongiorno AM, Napoli A, Fedele D, Lapolla A. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy. Metabolism. 2006.

FANTIN, V.R.; WANG, Q.; LIENHARD, G.E.; KELLER, S.R. Mice lacking insulin receptor substrate 4 exhibit mild defects in growth, reproduction, and glucose homeostasis. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, v.278, 2000.

Federação Internacional de Diabetes. **Atlas de Diabetes da IDF, 8ª ed.** Bruxelas, Bélgica: Federação Internacional de Diabetes, 2017.

Florez JC, Sjogren M, Burt N, Orho-Melander M, Schayer S, Sun M, et al. Association testing in 9,000 people fails to confirm the association of the insulin receptor substrate-1 G972R polymorphism with type 2 diabetes. Diabetes. 2004.

Franco, L.J. Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar, cap.3 Um Problema De Saúde pública — Epidemiologia— São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

FRANCO, L.J.; ROCHA, J.S.Y. O aumento das hospitalizações por diabetes na região de Ribeirão Preto, SP, no período de 1988-97. Clin. Diabetes, v.6, p.108-109, 2002.

GARCIA, Eloi S. CHAMAS, Claudia Inês. Genética molecular: avanços e problemas. Cad. Saúde Pública, vol.12, n., 1996

GAMA, M.P.R. Do milagre canadense do século XX às esperanças de cura do século XXI. Endocrinologia e Diabetes Clínica e Experimental. Campo Largo, PR. v. 2, n. 2, p. 3-5. 2002.

GOMES, M.B.; COBAS,R, Cuidados de enfermagem em diabetes mellitus-manual de enfermagem – cap. 1 e 2, São Paulo; 2009.

GRUBER W, LANDER T, LEESE B et al. The economics of diabetes and diabetes care. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, p 5, 1998.

Guimaraes EM, Dias E, Costa MCR, Zago M A. SNPs: Sutis diferenças de um codigo. Biotecnologia Clinica & Desenvolvimento - nº 26- maio/junho 2002.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Diabetes Atlas. 9.ed. Brussel, 2019. Disponível em: <http://www.eatlas.idf.org/webdata/docs/background.pdf>. Acesso em: 10 Jun. 2020.

Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2015.

Javed R, Current research status, databases and application of single nucleotide polymorphism. Pakistan J. Biol. Sci. 13, 657-663, 2010.

Jellema A, Zeegers MP, Feskens EJ. Gly972Arg variante no gene substrato-1 do receptor de insulina e associação com diabetes tipo 2: uma meta-análise de 27 estudos. Diabetologia. 2003.

Kahn CR, Vincent D, Doria A. genetics of non insulin dependent (type II) DiabetesMellitus. Acta Rev Med. 1996.

KING, H.; AUBERT, R.E.; HERMAN, W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025. Diabetes Care, v.1, suppl.9, p.1414-1431, 1998.

Lyra R, Azevedo Junior LGG, Diniz ET, Ibiapina GR, Veloso IGL, Frasao K et al. Diabetes melito: classificacao e diagnostico. In: Vilar L, editor. Endocrinologia clinica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2016.

Martins, F.S.M. Mecanismos de ação da insulina. Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do Tecido Animal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016.

Mammarella S, Romano F, Di Valerio A, Interação entre a variante G1057D de IRS-2 e excesso de peso na patogênese do diabetes tipo 2. *Hum Mol Genet.* 2000.

OLIVEIRA, J.E.P. Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar, cap. 2 Conceitos, Classificação e Diagnóstico Do Diabetes Mellitus - São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A. Diabetes Mellitus — Clínica, Diagnóstico e Tratamento Multidisciplinar— São Paulo: Editora Atheneu, 2006.

OLIVEIRA, T. M.S. PCR em tempo real: métodos e aplicações. Dissertação (Biologia), 111f. Universidade de Aveiro. Aveiro. Portugal. 2010.

OMS,- Organização Mundial da saúde - Diabetes Mellitus – epidemiology. 2. Diabetes Mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, Gestational. 4. Chronic Disease. 5. Public Health. I. World Health Organization, 2016. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1. Acesso em: 29 de maio. 2016.

Okazawa K, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, et al. (2005) Os haplótipos do gene IRS-2 afetam a sensibilidade à insulina em pacientes japoneses com diabetes tipo 2. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005.

Porzio O, Federici M, Hribal ML. The Gly972Arg amino acid polymorphism in IRS 1 impairs insulin secretion in pancreatic beta cells. *J Clinical Invest.* 1999

Rocha APD, Magalhães PKR, Maia ALS, Maciel L M Z (2007). Polimorfismos genéticos: implicações na patogênese do carcinoma medular de tireóide. *Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia= Brazilian archives of endocrinology and metabolism.* São Paulo. Vol. 51, n. 5, 2007.

Rosa R, Nita ME, Rached R, Donato B, Rahal E. Estimativas de hospitalizações atribuídas ao diabetes Mellitus no Sistema Público de Saúde do Brasil, de 2008 a 2010, *AMB Rev Assoc Med Bras,* 2014.

RUNG, J. et al. Genetic variant near IRS1 is associated with type 2 diabetes, insulin resistance and hyperinsulinemia. **Nature genetics**, v. 41, n. 10, p. 1110–1115, 2009.

SALTIEL AR, KAHN CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*; 414:799-806.2001.

Shamsuddlin AA, Ahmad A, Taib WRW. Haplotype analysis of leptin gene polymorphisms in obesity among Malays in Terengganu, Malaysia population. *Med J Malaysia.* 2018.

SHULMAN GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* ;106(2):171-176. 2000.

SIAB – Sistema de Informação de Atenção Básica – Ministério da saúde, 2013. Disponível em: <http://www.deepask.com/goes?page=amazonas-Confirao-numero-de-pessoas-com-diabetes-no-seu-estado>. Acesso em: 27 de maio. 2016.

SUS – Sistema Único de Saúde, Saúde, c2020, Saude-de-a-z/diabetes. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/diabetes>. Acesso em: 28 de jun. de 2020.

Thomé FS, Sesso RC, Lopes AA, Lugon JR, Martins CT. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. J Bras Nefrol. v 41 no. 2, São Paulo, 2019.

TOSCANO, C.M. As campanhas nacionais para detecção das doenças crônicas não-transmissíveis: diabetes e hipertensão arterial. Ciênc. Saúde Col., v.9, n.4, p.885-895, 2004.

Weyne GRS. Determinação do tamanho da amostra em pesquisas experimentais na área de saúde. Arq Med ABC. 2004.

WHITE MF. The IRS-signaling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. Mol Cell Biochem;182:3-11.1998.

Whittemore AS, Genome scanning for linkage: an overview. Am J Hum Genetic mol. 1996.

WHITING DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. Diabetes Res Clin Pract ;94(3):311-21, 2011.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation, 1999.

ZECCHIN, H.G., CARVALHEIRA, J.B.C et al. Mecanismos Moleculares De Resistência à Insulina Na Síndrome Metabólica- Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo;4:574-89. 2004

9. ANEXOS

9.1 APÊNDICE A – Instrumento de Análise

Título do artigo:			
Autor:		Titulação:	
País de Origem:		Idioma:	
Nome do Periódico:	Ano:	Volume:	Número:
Objetivo do Estudo:			
Polimorfismos estudados:			
Prévia do resultado:			

9.2 APÊNDICE B – Tabela Sinóptica 1

N°	Autores/data	Título	Jornal/Revista	Base de dados

9.3 APÊNDICE B – Tabela Sinóptica 2

N°	Autores/data	Local de pesquisa	Amostra estudada	Polimorfismos investigados/estudados em relação a DM do tipo 2

9.5 APÊNDICE C – Quadro Sumarizado

Autores/ Título	Objetivo	Gene/Polimorfismo/PCR	Métodos	Principais resultados

9.6 APÊNDICE D - 1º Análise dos artigos

Título do artigo: No evidence for association of insulin receptor substrate-1 Gly972Arg variant with type 2 diabetes mellitus in a mixed-ancestry population of South Africa			
Autores: Z Vergotine, A P Kengne, R T Erasmus, T E Matsha.		Titulação: Mestre em Ciências biomédicas, PhD em doenças Cardiovasculares e Metabólicas, Graduado em Medicina e ciências da Saúde, PhD em Ciências Biomédicas	
País de Origem: África do Sul		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: South African Medical Journal	Ano: 2014	Volume: 104	Número: 6
Objetivo do Estudo: Relatar a frequência de <i>IRS1</i> Gly972Arg e investigar suas associações com características cardiometabólicas.			
Polimorfismos estudados: <i>IRS1</i> Gly972Arg(rs1801278)			
Prévia do resultado: Um total de 237 (24,7%) participantes apresentava DM2. A variante <i>IRS1</i> Gly972Arg estava presente em 7,9% dos indivíduos estudados e apenas um participante (não diabético) era portador da variante A / A homozigótica. Em análises de regressão linear e logística, Gly972Arg não foi associado a obesidade, resistência / sensibilidade à insulina ou DM2.			

Título do artigo: Association of the genetic variants of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) with type 2 diabetes mellitus in a Saudi population			
Autores: Khalid Khalaf Alharbi, Imran Ali Khan Anjana Munshi, Fawiziah Khalaf Alharbi, Yazeed Al-Sheikh, May Salem Alnbaheen		Titulação:	
Pais de Origem: Arábia Saudita		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: Endocrine	Ano: 2014	Volume: 47	Número: 472-7
Objetivo do Estudo: Avaliar se <i>Gly972Arg (rs1801278)</i> e <i>(rs2943641)</i> no gene <i>IRS-1</i> estão associados ao aumento do risco de DM2 na população saudita.			
Polimorfismos estudados: <i>IRS-1 Gly972Arg (rs1801278)</i> e <i>(rs2943641)</i>			
Prévia do resultado: Houve uma diferença significativa na distribuição genotípica, bem como na frequência alélica entre os casos de DM2 e controles no caso de ambos os polimorfismos para <i>rs1801278</i> (1,752, IC 95% 1,002-3,121; p = 0,04), e para <i>rs2943641</i> (OR = 1,482, IC 95% 1,176-1,867; p = 0,001), ambos os polimorfismos (<i>rs1801278</i> e <i>rs2943641</i>) estão associados ao DM2 na população saudita. e para <i>rs2943641</i> (OR = 1,482, IC 95% 1,176-1,867; p = 0,001)			

Título do artigo: IRS-1 genetic polymorphism (r.2963G>A) in type 2 diabetes mellitus patients associated with insulin resistance			
Autores: Anas A Yousef, Eman G Behiry, Wafaa M Abd Allah, Ahmed M Hussien, Abdelmoneam A Abdelmoneam, Mahmoud H Imam, e Doaa M Hikal		Titulação:	
País de Origem: Egito		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: The application of clinical genetics	Ano: 2018	Volume: 11	Número: 99-106
Objetivo do Estudo: Avaliar o quanto o polimorfismo no gene <i>IRS-1</i> Gly972Arg(rs1801278), pode está associado a diabetes mellitus do tipo 2			
Polimorfismos estudados: <i>IRS-1</i> Gly972Arg(rs1801278)			
Prévia do resultado: Tomando o genótipo GG e o alelo G como referências, os genótipos GA, GA + AA e alelo A apresentaram frequência significativamente maior no grupo DM2 quando comparado ao grupo controle, com maior risco de desenvolver DM2 em controles saudáveis. Tomando GG como referência, rs1801278GA + genótipo AA e alelo A apresentaram proporção significativamente maior em RI em comparação com SI, com maior risco de desenvolver RI em pacientes com DM2. A análise de regressão logística mostrou que maiores FBG, insulina plasmática em jejum (FPI), HOMA-IR, genótipos GA + AA foram associados a maior risco de desenvolver RI na análise univariável			

Título do artigo: The combined role of allelic variants of <i>IRS-1</i> and <i>IRS-2</i> genes in susceptibility to type2 diabetes in the Punjabi Pakistani subjects			
Autores: Anam Ijaz, Sana Babar, Sumbal Sarwar, Saleem Ullah Shahid, Shabana		Titulação:	
País de Origem: Punjab (Paquistão)		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: Diabetology & Metabolic Syndrome	Ano: 2019	Volume: 11	Número: 64
Objetivo do Estudo: Investigar a relação do diabetes tipo 2 com uma variante Gly972Arg (G972R) do gene <i>IRS-1</i> e o polimorfismo Gly1057Asp (G1057D) do gene <i>IRS-2</i> na população de Punjab, Paquistão.			
Polimorfismos estudados: <i>IRS-1</i> Gly972Arg (G972R) e <i>IRS-2</i> Gly1057Asp (G1057D)			
Prévia do resultado: Os resultados da genotipagem de G972R por RLFP-PCR mostraram a frequência alélica de G = 0,68 e R = 0,32 nos controles enquanto G = 0,71 e R = 0,29 nos casos. O alelo R menor teve uma frequência ligeiramente maior nos casos do que nos controles (OR = 0,86, IC 0,706-1,052, $p = 0,17$). Os resultados da genotipagem do G1057D mostraram frequência alélica G = 0,74 e D = 0,26 nos controles, enquanto G = 0,961 e D = 0,29 nos casos. O alelo D menor parecia ser um alelo de risco para este SNP, embora a diferença nas frequências do alelo não fosse estatisticamente significativa (OR = 1,55, IC 0,961-1,41, $p = 0,108$). A análise de genótipo combinada mostrou que a diferença nas frequências de alelo e genótipo atingiu diferença estatística entre os casos e os controles, bem como a razão de chances aumentou substancialmente quando o alelo R (G972R) estava presente junto com o alelo D (G1057D) em qualquer combinação. Quando a associação de variantes únicas com as características lipídicas foi observada, apenas o alelo D (G1057D) mostrou associação significativa com TG, HDL e LDL, no entanto, quando a análise foi repetida para genótipos combinados usando modelo linear geral, muitas associações mais significativas entre o genótipo onde o alelo D e o alelo R estão juntos, foram vistos com muitos traços lipídicos			

Título do artigo: Genetic association of insulin receptor substrate-1 (<i>IRS-1</i> , rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population			
Autores: Albegali, Abdullah; Shahzad, Muhammad; Mahmood, Saqib; Ullah, Muhammad		Titulação:	
País de Origem: Paquistão		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: Molecular Biology Reports	Ano: 2019	Volume: 46	Número: 6065-6070
Objetivo do Estudo: Detectar a associação genética do polimorfismo rs1801278 do <i>IRS - 1</i> gene com resistência à insulina em diabetes tipo 2 na região de Lahore, no Paquistão			
Polimorfismos estudados: <i>IRS-1</i> (rs1801278)			
Prévia do resultado: Os resultados mostraram uma diferença significativa na distribuição do genótipo e frequência alélica entre os casos de DM2 e controles para polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs1801278 (OR 17,61, IC 95% 8,06–38,4, $p < 0,001$). Em conclusão, a associação entre o polimorfismo rs1801278 do gene <i>IRS - 1</i> e a resistência à insulina no DM2 foi estabelecida em uma população do Paquistão.			

Título do artigo: Analysis of Codon 972 (Gly → Arg) Polymorphism in IRS-1 Gene in Type 2 Diabetic Population			
Autor: Robby Kumar, Nishant Sharan		Titulação:	
País de Origem: Índia		Idioma: Inglês	
Nome do Periódico: Journal of Medical Biochemistry	Ano: 2012	Volume: 31	Número: 234-238
Objetivo do Estudo: Analisar polimorfismos do códon 972 (Gly → Arg) no gene IRS-1 relacionado a diabetes mellitus do tipo 2 em uma população na Índia			
Polimorfismos estudados: <i>IRS-1</i> códon 972 (Gly → Arg)			
Prévia do resultado: Os resultados indicam que uma população indiana tem uma incidência muito maior do polimorfismo do códon 972 GGG → AGG (Gly-Arg), e uma maior incidência do polimorfismo também é visto nos sujeitos de controle, sugerindo uma alta predisposição entre eles			

Título do artigo: Association study of a common variant near IRS1 with type 2 diabetes mellitus in Chinese Han population

Autor: Tang, Yong; Han, Xueyao; Sun, Xiuqin; Lv, Chao; Zhang, Xiaomei; Guo, Wulan; Ren, Qian; Luo, Yingying; Zhang, Xiuying; Zhou, Xianghai; Ji, Linong

Titulação:

País de Origem: China

Idioma: Inglês

Nome do Periódico:
Endocrine

Ano:
2013

Volume:
43

Número:
84-91

Objetivo do Estudo: Investigar a associação entre um variante comum próximo ao gene *IRS-1* a Diabetes mellitus do tipo 2 em uma população da China

Polimorfismos estudados: *IRS-1* (rs2943641C> T)

Prévia do resultado: Não replicamos que rs2943641 próximo IRS1 foi associado ao DM2 em uma população chinesa Han. Por outro lado, rs2943641 foi associado com Glicose plasmática de 30 min durante um OGTT, mas não outras características relacionadas ao DM2. Como a proteína IRS1 desempenha um importante papel na sinalização da insulina, mais estudos são necessários para elucidar a associação de variantes em ou perto de IRS1 com susceptibilidade para DM2 e o significado biológico de esses polimorfismos em indivíduos chineses.

Título do artigo: Variantes polimórficas Ala513Pro y Gly972Arg del gen IRS-1 no se asocian a la diabetes mellitus tipo 2 en un grupo de la población cubana

Autor: Luis Miguel Pérez, Aimée Álvarez, Emma Domínguez, José Antonio Juí, Janet Rodríguez, Yovana Pereira, José Hernández, Roberto Manuel González, Eva Julia Díaz, Carmen Valenti, Manuel Ayras, Siegmund Gehrisch, Werner Jaross

Titulação:

País de Origem: Cuba

Idioma: Espanhol

Nome do Periódico:

Revista Cubana de
Endocrinología

Ano:

2011

Volume:

22

Número:

2

Objetivo do Estudo: Explorar o papel das variantes polimórficas Gly972Arg e Ala513Pro do gene IRS-1 na suscetibilidade genética do diabetes mellitus tipo 2 em um grupo da população cubana.

Polimorfismos estudados: *IRS-1 Gly972Arg e Ala513Pro*

Prévia do resultado: A frequência do polimorfismo Gly972Arg foi de 16,2%, maior do que a relatada para a maioria das populações de estudo. Não houve diferenças significativas na frequência do alelo Arg972 entre o grupo diabético e o grupo controle (15,4% versus 17,3%). Além disso, não houve alterações nos níveis de glicemia e insulinemia associadas à presença do alelo polimorfo. No presente grupo da população cubana, as variantes polimórficas acima mencionadas não estão envolvidas na etiologia do diabetes mellitus tipo 2.

Título do artigo: Polymorphism Study of the Insulin Receptor Substrate IRS1 and IRS2 Genes Associated with Type 2 Diabetes in Ethnic Groups of Djerba Island

Autor: T. Baroudi Ouederni, J. Sanchez-Corona, A. Fadiel³, T. Johnson-Scalise, A. Beeghly-Fadiel, S. Flores Martinez², H. Ben Maiz, H. Kammoun Abid⁴, H. Aounallah Skhiri, A. Benammar-Elgaaied and A. Hamza

Titulação: Clinical Medicine Reviews in Vascular Health

País de Origem: Tunísia

Idioma: Inglês

Nome do Periódico:
Clinical Medicine
Reviews in Vascular
Health

Ano:
2010

Volume:
2

Número:
185-190

Objetivo do Estudo: Avaliar a influência das variantes Gly972 Arg e Ala513Pro do gene substrate1 do receptor de insulina (IRS1) e a variante Gly1057 Asp em IRS em diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) em homens e mulheres árabes e berberes da Ilha de Djerba, Tunísia.

Polimorfismos estudados: *IRS-1 Gly972Arg e Ala513Pro - IRS- 2 Gly1057Asp*

Prévia do resultado: Nenhuma diferença no genótipo ou nas frequências alélicas foi encontrada entre o DM2 e os controles saudáveis em árabes ou berberes grupos étnicos. As variantes Gly972 Arg e Ala513Pro em IRS1 e Gly1057 Asp em polimorfismos IRS2 não estão associadas a T2DM nas populações árabes ou berberes da Ilha de Djerba