A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO NO DESENVOLVIMENTO DA DIABETES MELLITUS TIPO II EM IDOSOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Autor(res)

Regina Célia Poli-Frederico
Magda Maciel Ribeiro Stival

Categoria do Trabalho

Pós-Graduação

Instituição

CENTRO UNIVERSITÁRIO ANHANGUERA

Introdução

A prevalência global da diabetes mellitus tipo 2 vem aumentando devido ao envelhecimento populacional, principalmente em países em desenvolvimento. Em idosos, o Diabetes Mellitus tipo 2 é resultado de interação multifatorial ambiental, como sedentarismo, obesidade e dieta, além da predisposição genética. Relatos na literatura apontam vários polimorfismos que contribuem para o aumento do risco, piora da tolerância à glicose ou progressão da doença na população idosa. A fisiopatologia da doença indica a combinação de resistência à insulina em tecidos periféricos e disfunção progressiva das células pancreáticas, o que reduz a secreção de insulina. Contudo, quando se trata da população idosa, a diabetes mellitus tipo 2 mostra alterações hormonais e inflamatórias, redução de massa muscular e maior prevalência de obesidade abdominal. Desta forma, a diabetes mellitus tipo 2 é considerada uma doença com condição multifatorial, sendo o componente genético um dos fatores associados para o desenvolvimento da doença.

Objetivo

Analisar, por meio de uma revisão na literatura disponível dos últimos 5 anos, quais são os principais genes relacionados ao desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 em idosos e, como objetivo secundário, se há relação para maior incidência do desenvolvimento da doença quando esses genes são associados.

Material e Métodos

A revisão da literatura foi conduzida com os dados coletados de 16 de junho de 2025 a 5 de setembro de 2025, em conformidade com as diretrizes PRISMA para o processo de filtragem, exclusão e seleção dos artigos. A pesquisa foi realizada nas plataformas de busca PubMed, SciELO e Web of Science, abrangendo estudos publicados entre os anos de 2020 e 2025. Critério de inclusão foram artigos dos últimos 5 anos, que apresentassem a população idosa como alvo principal, diabetes mellitus tipo 2 e contivessem polimorfismos envolvidos na abordagem multifatorial. Os critérios de exclusão foram estudos de relatos de casos e série de casos, e que não abordassem o assunto da pesquisa como foco central. As palavras-chave estabelecidas nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. As plataformas DECS e MESH forneceram os descritores utilizados. Os termos combinados usados na pesquisa foram: “diabetes tipo 2”, “idosos”, “maiores de idade”, “genética”, “polimorfismo”, “pontuação de risco poligênico”, “TCF7L2”, “KCNJ11”, “PPARG”, “GWAS”. O software Rayyan foi empregado para a organização dos

artigos utilizados pelos pesquisadores envolvidos.

Resultados e Discussão

Dos 70 artigos, 20 foram selecionados para leitura completa, restando apenas 10 que atenderam a todos os critérios elegidos. Apresentam como resultado a confirmação de que a diabetes mellitus tipo 2 na população idosa é altamente prevalente, sendo muitas vezes assintomática, o que traz o diagnóstico tardio.

Os principais genes relacionados com o desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 são: TCF7L2, PPARG, KCNJ11 e IRS1, pois afetam a secreção de insulina, enquanto os genes ECA, MTOR e AKT1/2 fazem a regulação da sinalização intracelular e complicações cardiovasculares e metabólicas. Assim, a doença em questão nos aponta uma base genética poligênica, mas com efeito moderado em múltiplos genes. Dentre todos os genes apresentados, o TCF7L2 com o rs7903146, com o polimorfismo de CT, em que o alelo T aumenta o risco do desenvolvimento da doença em múltiplas populações. O gene e o snp em questão são os que estão mais associados ao desenvolvimento do risco da doença, relacionada à redução das células pancreáticas e ao aumento da perda de tolerância à glicose em idosos. Os outros genes PPARG, KCNJ11, que estão relacionados à sensibilidade de insulina, e o IRS1, relacionado à secreção e resistência à insulina, e os genes ECA, MTOR e AKT1/2, que estão relacionados à modulação de sinalização intracelular e risco cardiovascular, continuam aparecendo de forma recorrente nas bibliografias quando relacionados à Diabetes Mellitus tipo 2, mostrando que os genes clássicos interagem com genes de sinalização e metabolismo.

Existem interações potenciais entre os polimorfismos, como IRS1 ativa o AKT, que faz a regulação do MTOR, o que integra a sinalização de insulina, amplificando a sua resistência. Quando observada a combinação de variantes de alto risco, como o gene TCF7L2 combinado com o gene PPARG, aumenta significativamente o risco do desenvolvimento da doença diabetes. Assim vemos o risco combinado no polimorfismo com as variantes de TCF7L2, PPARG, IRS1, KCNJ11, MTOR e AKT, apresentando deficiência na secreção de insulina, maior resistência insulínica e maior risco cardiovascular e inflamatório, devido à influência do gene ECA.

A presença dos polimorfismos citados pode acelerar a progressão da diabetes mellitus tipo 2 em idosos; contudo, quando comparados ao impacto isolado, eles se tornam limitados. Ainda que o prognóstico seja reduzido em idosos quando comparados aos adultos jovens, quando se leva em consideração os fatores clínicos acumulados pela idade e ambiente em que estão inseridos.

Conclusão

Foi possível concluir a existência preditiva do prognóstico da diabetes mellitus tipo 2 em idosos, quando existe a associação das variantes genéticas, mas esse risco raramente se apresenta isolado. A literatura nos aponta o polimorfismo TCF7L2 é o que mostra a maior evidência de associação com a diabetes. A combinação dos genes é útil para estudos de epistasia na população idosa, pois a idade modifica a expressão do gene, e os fenótipos podem variar com o ambiente, demonstrando que as variantes não garantem o desenvolvimento da doença, mas apenas aumentam o risco do avanço da mesma.

Referências

Kirienkova G, et al. Genetic associations of TCF7L2 (rs7903146) and PPARG (rs1801282) with prediabetes in the ethnic Kazakh population. Diagnostics. 2022;14:2769. doi:10.3390/diagnostics14092769.

Laura del Bosque-Plata , Eduardo Martínez-Martínez , Miguel Ángel Espinoza-Camacho , Claudia Gragnoli; O papel do TCF7L2 no diabetes tipo 2. Diabetes 1º de junho de 2021; 70 (6): 1220–1228.

https://doi.org/10.2337/db20-0573

Hashemian L, et al. The role of the PPARG (Pro12Ala) common genetic variant in type 2 diabetes: A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2021;15(1):169-174. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.021

Buraczyska M, et al. Association of KCNJ11 E23K/rs5219 gene polymorphism with type 2 diabetes and cardiovascular risk. Diabetes Metab Res Rev. 2025;41(1):e3482. doi: 10.1002/dmrr.3482

Zare A, et al. mTOR gene variant rs2295080 might be a risk factor for atherosclerosis in Iranian women with type 2 diabetes mellitus. BMC Endocr Disord. 2024 Aug 29;24(1):162. doi: 10.1186/s12902-024-01703-4

El Alami H, et al. Relationship between insertion/deletion (I/D) polymorphism of the ACE gene and type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa region: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2022 Jan-Feb;16(1):102-109. doi: 10.1016/j.dsx.2021.11.007

Ding Y, et al. Genetic variations of AKT1 are associated with risk of non-alcoholic fatty liver disease in Chinese population. Risk Manag Healthc Policy. 2023;16:1-9. doi: 10.2147/RMHP.S416592

Elangeeb ME, et al. In silico investigation of AKT2 gene and protein abnormalities reveals potential association with insulin resistance and type 2 diabetes. Curr Issues Mol Biol. 2023 Sep 22;45(9):7449-7475. doi: 10.3390/cimb45090471

Bride LD, Duarte GCK, Rheinheimer J, Cruz LA, Canani LH, Crispim D. TCF7L2 rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. PeerJ. 2021;9:e12035.