

INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NOS GENES ANTIOXIDANTES GSTM1, GSTT1 E GSTP1 NO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES OFTALMOLÓGICAS EM DIABÉTICOS TIPO 2

INFLUENCE OF POLYMORPHISMS IN THE GSTM1, GSTT1, AND GSTP1 ANTIOXIDANT GENES ON THE DEVELOPMENT OF OPHTHALMIC COMPLICATIONS IN PERSONS WITH TYPE 2 DIABETES

Aléxia Stefani Siqueira Zetum¹, Mariana Farias Rodrigues¹, Sávio Paulo dos Santos¹, Thays de Sousa Santos França¹, Lorrana Madeira Avelino¹, Davi Monteiro Godoi¹, Melissa de Freitas Cordeiro-Silva¹

RESUMO

Introdução: A diabetes tipo 2 (DM2) é uma desordem metabólica ocasionada pela disfunção das células beta pancreáticas que interferem na produção de insulina e/ou pela resistência dos órgãos alvos a esse hormônio. Níveis elevados de radicais livres em conjunto com o declínio das defesas antioxidantes presente na DM2 podem ocasionar danos a organelas celulares, promovendo complicações da doença. As glutatonas S- transferases (GST) **são as principais enzimas antioxidantes que participam da defesa celular contra o estresse oxidativo**. Os polimorfismos nos genes que codificam essas enzimas podem acarretar o surgimento de complicações oftalmológicas em diabéticos. Este trabalho avaliou a influência dos polimorfismos nos genes GST no desenvolvimento de doenças como a catarata e o glaucoma em pacientes com DM2 na Grande Vitória (ES).

Metodologia: Os polimorfismos dos genes GSTM1 e GSTT1 foram investigados através da técnica de PCR multiplex. Para o gene GSTP1 utilizou-se a técnica PCR-RFLP. A análise estatística foi realizada através do teste exato de Fisher ou do teste do qui-quadrado com P-valor < 0.05.

Resultados: Não foi encontrada relação entre os polimorfismos nos genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 e o surgimento de doenças como glaucoma e catarata em pacientes com DM2.

Conclusão: Nossos dados sugerem que os polimorfismos nulos nos genes GSTM1 e GSTT1 e o polimorfismo Ile105Val no gene GSTP1 não estão associados com a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de complicações oftalmológicas em pacientes com DM2.

Palavras-chave: *Estresse oxidativo; Glutationas-S transferases; Polimorfismos genéticos; Radicais livres; Complicações oftalmológicas*

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder caused by beta cell dysfunction that interferes with insulin production and/or by the resistance of target organs to this hormone. An increase in free radicals together with a decline in antioxidant defenses, present in T2DM, can damage cellular organelles and promote the occurrence of disease complications. Glutathione S-transferases (GSTs) are the main antioxidant enzymes involved in cellular defense against oxidative stress, and polymorphisms in genes encoding GSTs can lead to ophthalmic complications in

Clin Biomed Res. 2021;41(2):141-147

1 Centro Universitário Salesiano (UNISALES). Vitória, ES, Brasil.

Autor correspondente:

Melissa de Freitas Cordeiro-Silva
mcordeiro@salesiano.br
Centro Universitário Salesiano (UNISALES)
Avenida Vitória, 950. Forte São João.
29017-950, Vitória, ES, Brasil.

persons with diabetes. In this study, we evaluated the influence of *GST* polymorphisms on the development of diseases such as cataract and glaucoma in patients with T2DM in Grande Vitória, Espírito Santo, Brazil.

Methods: *GSTM1* and *GSTT1* polymorphisms were investigated using a multiplex PCR technique. PCR-RFLP was used for the *GSTP1* gene. Statistical analysis was performed with Fisher's exact test or the chi-square test, with P-value <0.05.

Results: There was no relationship between *GSTM1*, *GSTT1*, or *GSTP1* polymorphisms and the occurrence of diseases such as glaucoma and cataract in patients with T2DM.

Conclusion: Our data suggest that the *GSTM1* and *GSTT1* null polymorphisms and the *ile105Val* polymorphism in the *GSTP1* gene are not associated with individual susceptibility to the development of ophthalmic complications in persons with T2DM.

Keywords: Oxidative stress; Glutathione-S-transferase; Genetic polymorphisms; Free radicals; Ophthalmic complications

INTRODUÇÃO

Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é um distúrbio metabólico heterogêneo multifatorial¹ cuja principal característica, a hiperglicemia crônica², é ocasionada pela disfunção das células beta pancreáticas que afetam a produção de insulina e/ou pela resistência dos órgãos alvos a esse hormônio provocando um aumento da glicose no sangue³. Atualmente, 463 milhões de pessoas possuem Diabetes Mellitus no mundo⁴ e no Brasil, aproximadamente 16,8 milhões de indivíduos possuem a DM⁴, sendo que, 90% desses casos correspondem a Diabetes Mellitus tipo 2⁵.

Estima-se que fatores genéticos contribuam cerca de 30% a 70% para o surgimento da doença⁶⁻⁷. Diversos polimorfismos nos genes responsáveis pela produção das enzimas desintoxicantes vem sendo associados ao surgimento da DM⁸, esses polimorfismos influenciam no aumento do estresse oxidativo, sendo relacionado a resistência a insulina, disfunção das células beta pancreáticas e diminuição da tolerância à glicose⁹.

O estresse oxidativo, é caracterizado pelo desequilíbrio entre radicais livres e defesas antioxidantes¹⁰. Na Diabetes Mellitus tipo 2 há a diminuição das defesas antioxidantes e um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROS), relacionado a maiores chances de desenvolver complicações secundárias como problemas oftalmológicos¹¹. O excesso de *EROS* resulta na degradação e agregação de proteínas nas lentes oculares, sendo considerado um importante fator no surgimento de doenças como a catarata e o glaucoma^{12,13}.

As células apresentam sistemas de defesas que ajudam a controlar a produção excessiva de *EROS*. Dentre as defesas antioxidantes, as glutathionas S-transferases (*GSTs*) *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* são as principais enzimas que participam da defesa celular contra o estresse oxidativo¹⁴.

As *GSTs* pertencem a uma superfamília de enzimas¹⁵ e os genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1*,

são responsáveis pela produção dessas enzimas, são polimórficos em humanos e, diversos estudos associam variações desses genes ao aumento do risco de certas doenças incluindo a DM^{14,16,17}.

Dentre os *GSTs*, os genes *GSTM1* e *GSTT1* podem apresentar polimorfismo de deleção, que quando em homozigose acarretam na falta de isoformas ativas, conhecida como genótipo nulo¹⁸⁻²⁰. O *GSTT1-nulo* é encontrado em frequências que variam entre 11 a 38% dependendo da população, nesse caso, ocorre a deleção de 50 kb da sequência do gene. Para o *GSTM1* nulo, são excluídos 15kb da sequência e sua frequência varia de 20 a 70% entre as populações^{1,18,21}.

Em relação ao *GSTP1*, os seus alelos variantes são encontrados com bastante frequência entre as populações, e é caracterizado pelo polimorfismo único de nucleotídeo (*SNP*) no qual, ocorre uma substituição da base adenina (A) para guanina (G), resultando na transição de isoleucina para valina no códon 105 (Ile105Val)²². Estudos anteriores já demonstraram a correlação entre esses polimorfismos e o surgimento de complicações oftalmológicas²³⁻²⁵.

As *GSTs* são encontradas em diversas estruturas oculares, como o corpo cristalino, ciliar e o humor aquoso²⁶. Polimorfismos nos genes *GSTs* vem sendo associados com maior risco de desenvolvimento de glaucoma e catarata, visto que, essas variações genéticas alteram as funções antioxidantes das enzimas, diminuindo sua proteção contra o *EROS* afetando diretamente as células oculares²⁵. Ademais, pacientes com DM2 apresentam atividade antioxidante reduzida em suas lentes oculares²⁷. Dessa forma, estudos sugerem que o sistema *GST* pode estar relacionado diretamente a suscetibilidade individual a doenças oculares na DM2.

O objetivo deste artigo foi avaliar a influência dos polimorfismos nos genes *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* no desenvolvimento de complicações oftalmológicas em pacientes com DM2 da Grande Vitória/ES.

MATERIAL E MÉTODOS

Grupo Amostral

O estudo incluiu 102 indivíduos diagnosticados com Diabetes tipo 2, atendidos entre março de 2017 a setembro de 2019, na Associação de Diabéticos de Vila Velha/ES, no Centro Integrado de Atenção à Saúde da Católica (CIASC) e na Unidade de Saúde Dr Bolívar de Abreu, Forte São João, Vitória/ES, Brasil.

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Salesiano – UniSales. Número do parecer: 2.353.462. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Análise Molecular

O DNA genômico foi isolado de leucócitos de sangue periférico através do método orgânico utilizando-se Fenol/Clorofórmio. Os polimorfismos dos genes *GSTM1* e *GSTT1* foram investigados através da técnica de PCR multiplex²², utilizando um fragmento de 340 pb do gene *CYP1A1* como controle interno de amplificação. O polimorfismo no gene *GSTP1* foi detectado pela técnica de PCR-RFLP²⁸. As sequências dos oligonucleotídeos iniciadores (*primers*), a enzima de restrição utilizada na técnica PCR-RFLP e o tamanho dos produtos obtidos encontram-se na Tabela 1. Os fragmentos obtidos foram submetidos à eletroforese horizontal em gel de agarose 2%.

Tabela 1: Sequências dos *primers*, enzima de restrição e tamanhos dos produtos obtidos.

GENE	PRIMER 5' – 3'	ENZIMA DE RESTRIÇÃO	PRODUTO GERADO (pb)
<i>GSTM1</i>	F: GAACTCCCTGA AAAGCTAAAGC R: GTTGGGCTCAAAT ATACGGTGG	N.A.	215pb
<i>GSTT1</i>	F: TTCCTTACTGGTCCTCACATCTC R: TCACCGGATCATGGCCAGCA	N.A.	480pb
<i>CYP1A1</i>	F: TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT R: CAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT	N.A.	340pb
<i>GSTP1</i>	F: ACCCCAGGGCTCTATGGGAA R: TGAGGGCACAGAAGCCCT	<i>BsmAI</i>	Alelo normal: 176b Alelo variante: 83pb e 93pb

N.A.: Não Aplicado.

Análise Estatística

As comparações entre os grupos em variáveis categóricas foram realizadas utilizando o teste exato de Fisher ou o teste do qui-quadrado usando o software GRAPHPAD PRISM V5. Foi considerado significativo P-valor < 0.05.

RESULTADOS

Inicialmente foram divididos dois grupos gerais, o de indivíduos com alguma complicação oftalmológica (COF) e os indivíduos que não apresentavam nenhuma complicação (SOF). O estudo incluiu 102 pacientes, sendo 39 (38,2%) com alguma complicação oftalmológica e 63 (61,8%) sem. No grupo com complicações observa-se o predomínio do gênero feminino (66,6%) com idade média de 66 anos. Não houve diferença significativa entre os grupos supracitadas quanto a idade ($p > 0,9999$) e gênero ($p = 0,5365$).

Referente a distribuição genotípica entre os grupos estudados, a prevalência de *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* está representando na tabela 2. As amostras foram separadas em subgrupos

possuindo indivíduos com e sem glaucoma e/ou catarata. Dentre os indivíduos pertencentes ao grupo da catarata que possuíam a doença, 59,4% apresentaram genótipo nulo para o gene *GSTM1* e 40,6% possuíam genótipo presente. Em relação ao gene *GSTT1*, o genótipo nulo correspondeu a 15,6% enquanto o genótipo presente equivale a 84,4%. *GSTP1* *ile/ile* foi o mais frequente (50%) seguido por *Ile/Val* (40,6%) e por fim *Val/Val* (9,4%). Conforme a tabela 2, não foi encontrada relevância estatística nesse subgrupo para os genes *GSTM1* ($p = 0,1371$), *GSTT1* ($p > 0,9999$) e *GSTP1* ($p = 0,9184$). No que concerne aos indivíduos do subgrupo do glaucoma, quando avaliados frente a presença ou ausência da doença, verificou-se que 5% dos pacientes possuíam genótipo nulo para o gene *GSTM1*, enquanto 7% para o genótipo presente. Para o gene *GSTT1*, a frequência encontrada entre a amostra estudada foi de 3% para o genótipo nulo e 9% para o genótipo presente. Para o gene *GSTP1*, a variante *ile/ile* foi a mais frequente (6%). A análise estatística revelou valor de $p = 0,7652$ para *GSTM1*, de $p = 0,3875$ para *GSTT1* e $p = 0,6677$ para *GSTP1*, logo, não houve relevância significativa entre os genes estudados no subgrupo do glaucoma (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição genotípica entre os grupos estudados.

Genótipos	GG		CATARATA		pValue	GLAUCOMA		pValue
	N.	(%)	S (%)	N (%)		S (%)	N(%)	
GSTM1								
Nulo	49	48,0	19(19,0)	29(29,0)	p=0,1371	5(5,1)	41(41,8)	p=0,7652
Presente	53	52,0	13(13,0)	39(39,0)		7(7,1)	45(45,9)	
GSTT1								
Nulo	16	15,7	5(5,0)	11(11,0)	p>0,9999	3(3,0)	12(12,2)	p=0,3875
Presente	86	84,3	27(27,0)	57(57,0)		9(9,1)	74(75,5)	
GSTP1								
Ile/Ile	49	48,0	16(16,0)	31(31,0)	p=0,9184	6(6,1)	41(41,8)	p=0,6677
Ile/Val	43	42,1	13(13,0)	30(30,0)		4(4,0)	37(37,7)	
Val/Val	10	9,8	3(3,0)	7(7,0)		2(2,0)	8(8,1)	
Ile/Val+ Val/Val	53	51,9	16(16,0)	37(37,0)		6(6,0)	45(45,8)	

GG: Grupo Geral; S: Sim; N: Não.

Na Tabela 3 está representado a frequência de distribuição com genótipos combinados. A combinação dupla dos genes GSTM1 e GSTT1 no subgrupo da catarata e no subgrupo do glaucoma estão apresentados, entretanto, a combinação desses dois genótipos não demonstrou relação com as doenças supracitadas, uma vez que não fora achado relevância estatística para nenhum

dos genótipos analisados até mesmo quando houve combinação polimórfica de ambos os genes ($p = 0,2901 / 0,6194$). A distribuição da frequência com combinação tripla entre os genes GSTM1, GSTT1 e GSTP1 estão expressos também na Tabela 3. A combinação tripla dos genótipos não demonstrou relação com a presença das complicações oftalmológicas.

Tabela 3: Características genéticas dos pacientes com glaucoma e catarata.

GENÓTIPO	CATARATA		pValue	GLAUCOMA		pValue
	S (%)	N (%)		S (%)	N (%)	
GSTM1/GSTT1	13(13,0)	34(34,0)	referencial	6(6,1)	41(41,8)	referencial
GSTM1 nulo/GSTT1 nulo	5(5,0)	6(6,0)	P=0,2901	2(2,0)	8(8,1)	P=0,6194
GSTM1 presente/GSTT1 nulo	0 (0,0)	5(5,0)	P=0,3143	1(1,0)	4(4,0)	P=0,5299
GSTM1 nulo/GSTT1 presente	14(14,0)	23(23,0)	P=0,3543	3(3,0)	33(33,6)	P=0,7251
GSTP1/GSTT1/GSTM1						
Ile/Ile/presente/presente	6(6,0)	16(16,0)	referencial	3(3,0)	19(19,3)	referencial
Ile/Ile/nulo/nulo	3(3,0)	3(3,0)	P=0,3518	1(1,0)	5(5,1)	P>0,9999
Ile/Ile/nulo/presente	7(7,0)	11(11,0)	P=0,5092	2(2,0)	16(16,3)	P>0,9999
Ile/Ile/presente/nulo	0(0,0)	1(1,0)	P>0,9999	0(0,0)	1(1,0)	P>0,9999
Ile/Val/nulo/nulo	2(2,0)	1(1,0)	P=0,2313	1(1,0)	1(1,0)	P=0,3116
Ile/Val/nulo/presente	6(6,0)	12(12,0)	P=0,7385	1 (1,0)	16(16,3)	P=0,6180
Ile/Val/presente/nulo	0(0,0)	3(3,0)	P=0,5539	0(0,0)	3(3,0)	P>0,9999
Ile/Val/presente/presente	5(5,0)	14(14,0)	p>0,9999	2(2,0)	17(17,3)	P>0,9999
Val/Val/nulo/nulo	1(1,0)	2(2,0)	p>0,9999	0(0,0)	2(2,0)	p>0,9999
Val/Val/nulo/presente	1(1,0)	0(0,0)	P=0,3043	0(0,0)	1(1,0)	p>0,9999
Val/Val/presente/nulo	0(0,0)	1(1,0)	p>0,9999	1(1,0)	0(0,0)	P=0,1739
Val/Val/presente/presente	2(2,0)	4(4,0)	p>0,9999	1(1,0)	5(5,1)	p>0,9999

DISCUSSÃO

Com este estudo avaliou-se a possível relação entre complicações oftalmológicas em pacientes da Grande Vitória/ES portadores da Diabetes Mellitus tipo 2 com polimorfismos em genes de enzimas antioxidantes GSTM1, GSTT1 e GSTP1, responsáveis por uma das defesas do organismo contra o estresse oxidativo.

Os grupos analisados apresentaram-se homogêneos quanto a gênero e idade ($p = 0,5365$ e $p > 0,9999$), observou-se um predomínio do sexo feminino no grupo com complicações oftalmológicas. Conforme a última pesquisa publicada pelo sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico²⁹, a Diabetes possui maior prevalência no sexo feminino e este distúrbio é um fator que aumenta as chances de complicações oftalmológicas graves como a catarata e o glaucoma³⁰.

A catarata é uma doença multifatorial e o estresse oxidativo em conjunto com fatores genéticos são considerados os principais envolvidos no desenvolvimento da doença³¹. Neste estudo, a presença do gene GSTM1 nulo não foi associado com o risco de desenvolvimento da catarata em pacientes diabéticos ($p = 0,1371$). Em uma metanálise desenvolvida por Sun e colaboradores³² quando analisado de forma geral sem a presença da diabetes, não fora encontrada associação entre desenvolvimento da doença com o GSTM1 nulo na população caucasiana ($p = 0,443$), entretanto, encontraram associação na população asiática ($p = 0,039$).

A presença do genótipo nulo do gene *GSTT1* em pacientes diabéticos não foi relacionada com a catarata neste estudo ($p > 0,9999$). Liao e colaboradores³³, ao analisar a relação do gene *GSTT1* com a catarata sem considerar possíveis doenças associadas, concluíram que a presença do polimorfismo deste gene não contribuiu para maiores chances de desenvolvimento da doença na população caucasiana ($p = 0,474$) porém no mesmo estudo, encontravam relevância estatística na população asiática ($p = 0,003$).

Não houve relevância estatística entre o polimorfismo no gene *GSTP1* e a catarata ($p = 0,9184$), entretanto, trabalhos como o de Juronen e colaboradores²³ descreveram que a presença de *GSTP1* val/val é um fator importante para o desenvolvimento da catarata cortical, em contraste, no mesmo estudo, *GSTP1* ile/ile apresentou função protetora contra a doença. Existem muitos fatores que podem justificar os resultados distintos, entre eles, a abrangência do estudo, a quantidade da amostra estudada, a metodologia, entre outros.

Assim como na catarata, fatores de riscos para o desenvolvimento do glaucoma precisam ser elucidados. Neste estudo, não fora encontrada relação entre o genótipo *GSTM1* nulo em diabéticos e a incidência de glaucoma ($p = 0,7652$). Em uma meta análise

realizada por Huang e colaboradores³⁴ ao analisar a influência do *GSTM1* nulo no desenvolvimento do glaucoma na população caucasiana e mestiça, não demonstraram qualquer associação significativa entre os polimorfismos do gene e a doença. Contudo, Rocha e colaboradores³⁵ encontraram uma maior frequência do genótipo *GSTM1* nulo em pacientes que possuíam glaucoma.

Não houve relevância significativa entre o *GSTT1* nulo e o glaucoma ($p = 0,3875$). Resultados semelhantes foram relatados nos trabalhos de Yldirim e outros²⁴ e os de Izzotti e colaboradores³⁶. Também não observou-se associação para o gene *GSTP1* e o glaucoma, no mesmo estudo de Yldirim e outros também não fora encontrada tal relação. A literatura sugere que os genes *GSTT1* e *GSTP1* podem não estar associados ao maior risco de desenvolvimento do glaucoma.

As diferenças encontradas podem refletir as origens genéticas e étnicas entre as populações analisadas. Além disso, métodos utilizados e a quantidade da amostra podem ser responsáveis pela discordância entre os achados. Ademais, a população brasileira possui um alto grau de miscigenação e isso pode ser outra explicação para resultados obtidos³⁷.

Quando combinados os genótipos *GSTM1* e *GSTT1*, não foi achado relevância estatística para a catarata, entretanto, trabalhos anteriores como o de Sireesha e outros³⁸ demonstraram que indivíduos que apresentavam a combinação de *GSTM1* nulo e *GSTT1* nulo possuíam maiores chances de desenvolvimento da doença. Já em um estudo na população chinesa, houve uma associação entre a combinação do genótipo *GSTM1* presente e *GSTT1* nulo com maior chance de desenvolvimento de catarata Cortical³⁹.

Quanto ao glaucoma, Rasool e colaboradores⁴⁰ observaram que a combinação do genótipo nulo *GSTM1* com o genótipo positivo para o *GSTT1* tende a diminuir o risco de desenvolver essa doença na população egípcia. Na população turca, foi demonstrado que a combinação entre o *GSTM1* positivo e o *GSTT1* nulo podem estar associados a um maior risco de desenvolvimento do glaucoma²⁵.

Nós examinamos combinações específicas da variante dos genótipos *GSTM1*, *GSTT1* e *GSTP1* nos pacientes diabéticos, entretanto, não encontramos qualquer relação com o desenvolvimento das doenças. A combinação do genótipo *GSTM1* nulo, *GSTT1* presente e *GSTP1* ile/val foi verificada anteriormente por estudos como o do Çelik e outros⁴¹ que, sem restringir a amostra a pacientes com diabetes, encontraram uma associação entre esses três genótipos combinados e um maior risco de desenvolvimento da catarata na população da Turquia.

Rykov e colaboradores⁴² relataram que a combinação dos genótipos *GSTP1* (Val/Val) * *GSTM1* nulo e *GSTT1* positivo pode ser um fator de risco para o

desenvolvimento do estágio inicial do glaucoma. A combinação GSTP1(ile/ile) *GSTM1 nulo*GSTT1 nulo foi associado com a progressão da doença, contudo, no mesmo estudo, as combinações GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1 presente GSTT1 presente, GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1 presente*GSTT1-nulo e GSTP1(Ile/Ile)*GSTM1-nulo *GSTT1 presente foram considerados protetores contra a progressão da doença.

Embora muitos estudos já tenham demonstrado a relação entre o estresse oxidativo e o desenvolvimento de complicações da Diabetes, como a catarata e o glaucoma⁴³⁻⁴⁵, é válido lembrar que outros fatores podem contribuir para o estresse oxidativo além das variações genéticas nas enzimas antioxidantes GSTs avaliadas no presente estudo, como alterações em outros genes de enzimas que atuam na desintoxicação, por exemplo, a catalase, glutathione peroxidase, superóxido dismutase, além dos fatores exógenos como hábitos de vida que propiciem o aumento da produção de EROS. Dessa forma, é provável que haja outros mecanismos que atuem na indução de

complicações oftalmológicas na população estudada e isso implica na necessidade de novas estratégias de estudo, como ampliar o painel de polimorfismos genéticos avaliados⁴⁶.

Nossos dados sugerem que os polimorfismos nulos nos genes GSTM1 e GSTT1 e o polimorfismo Ile105Val no gene GSTP1 não estão associados com a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de problemas oftalmológicos em pacientes com DM2.

Agradecimentos

Agradecemos ao Centro Integrado de Atenção a Saúde da Católica (CIASC), a Associação de Diabéticos de Vila Velha/ES e a Unidade de saúde Dr Bolívar de Abreu. Aos voluntários que participaram desse estudo. A Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espírito Santo (FAPES) e ao Programa de Iniciação e Pesquisa Científica do UniSales pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

- Pinheiro DS, Costa C, Rocha Filho C, Mundim C, Reis A, Ghedini P. Avaliação do nível de controle glicêmico dos pacientes diabéticos tipo 2 atendidos em um hospital universitário. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2013;10:3-11.
- Ogurtsova K, Fernandes JDR, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;128:40-50.
- Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*. 2018;32(4):318-23.
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas: 9th edition 2019 [Internet]. Bruxelas; 2019 [citado 25 set 2020]. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. São Paulo: Clannad; 2019.
- Doria A, Patti ME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2008;8(3):186-200.
- Bonnefond A, Durand E, Sand O, De Graeve F, Gallina S, Busiah K, et al. Molecular diagnosis of neonatal diabetes mellitus using next-generation sequencing of the whole exome. *PLoS One*. 2010;5(10):e13630.
- Kajimoto Y, Kaneto H. Role of Oxidative Stress in Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1011:168-76.
- West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*. 2000;17(3):171-80.
- Barbosa K, Costa N, Alfenas R, De Paula S, Minim V, Bressam J. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. *Rev Nutr*. 2010 [citado 12 out 2021];23(4):629-43.
- Fridlyand LE, Philipson LH. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(2):136-45.
- Aslan M, Cort A, Yucel I. Oxidative and nitrate stress markers in glaucoma. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(4):367-76.
- Babizhayev MA. Mitochondria induce oxidative stress, generation of reactive oxygen species and redox state unbalance of the eye lens leading to human cataract formation: disruption of redox lens organization by phospholipid hydroperoxides as a common basis for cataract disease. *Cell Biochem Funct*. 2011;29(3):183-206.
- Ansolin P, Damin D, Alexandre C. Polymorphism of glutathione s-transferase m1, t1 and p1 and association with clinicopathological aspects in colorectal carcinoma. *Rev Bras Coloproctol*. 2010;30:281-8.
- Wang G, Zhang L, Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;341(2):310-3.
- Ramprasath T, Senthil Murugan P, Prabakaran AD, Gomathi P, Rathinavel A, Selvam GS. Potential risk modifications of GSTT1, GSTM1 and GSTP1 (glutathione-S-transferases) variants and their association to CAD in patients with type-2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;407(1):49-53.
- Amer MA, Ghattas MH, Abo-Elmatty DM, Abou-EI-Ela SH. Evaluation of glutathione S-transferase P1 genetic variants affecting type-2 diabetes susceptibility and glycemic control. *Arch Med Sci*. 2012;8(4):631-6.
- Arruda VR, Grignolli CE, Gonçalves MS, Soares MC, Menezes R, Saad ST, et al. Prevalence of homozygosity for the deleted alleles of glutathione S-transferase mu (GSTM1) and

- theta (GSTT1) among distinct ethnic groups from Brazil: relevance to environmental carcinogenesis? *Clin Genet.* 1998;54(3):210-4.
19. Koch FP, Kämmerer PW, Kämmerer P, Al-Nawas B, Brieger J. Influence of class M1 glutathione S-transferase (GST Mu) polymorphism on GST M1 gene expression level and tumor size in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2010;46(2):128-33.
 20. Reis AA, Silva DM, Curado MP, Da Cruz AD. Involvement of CYP1A1, GST, 72TP53 polymorphisms in the pathogenesis of thyroid nodules. *Genet Mol Res.* 2010;9(4):2222-9.
 21. Doney AS, Lee S, Leese GP, Morris AD, Palmer CN. Increased cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetes is associated with the glutathione S transferase theta-null genotype: a Go-DARTS study. *Circulation.* 2005;111(22):2927-34.
 22. Bid HK, Konwar R, Saxena M, Chaudhari P, Agrawal CG, Banerjee M. Association of glutathione S-transferase (GSTM1, T1 and P1) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population. *J Postgrad Med.* 2010;56(3):176-81.
 23. Juronen E, Tasa G, Veromann S, Parts L, Tiidla A, Pulges R, et al. Polymorphic glutathione S-transferases as genetic risk factors for senile cortical cataract in Estonians. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(8):2262-7.
 24. Yildirim O, Ateş NA, Tamer L, Oz O, Yilmaz A, Atik U, Camdeviren H. May glutathione S-transferase M1 positive genotype afford protection against primary open-angle glaucoma? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;243(4):327-33.
 25. Unal M, Güven M, Devranoğlu K, Ozaydin A, Batar B, Tamçelik N, et al. Glutathione S transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are related to the risk of primary open-angle glaucoma: a study in a Turkish population. *Br J Ophthalmol.* 2006;91(4):527-30.
 26. Wilkinson J, Clapper M. Detoxication enzymes and chemoprevention. *Exp Biol Med.* 1997;216(2):192-200.
 27. Kiziltoprak H, Tekin K, Inanc M, Goker YS. Cataract in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2019;10(3):140-53.
 28. Stoian A, Bănescu C, Bălaşa RI, Moţăţăianu A, Stoian M, Moldovan VG, et al. Influence of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 Polymorphisms on Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy Risk. *Dis Markers.* 2015;2015:638693.
 29. Brasil, Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL). Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no distrito federal. Brasília, DF; 2018.
 30. Henriques J, Vaz-Pereira S, Nascimento J, Rosa PC. Doença Ocular Diabética. *Acta Med Port.* 2015;28(1):107-13.
 31. Gupta VB, Rajagopala M, Ravishankar B. Etiopathogenesis of cataract: an appraisal. *Indian J Ophthalmol.* 2002;62(2):103-10.
 32. Sun L, Xi B, Yu L, Gao XC, Shi DJ, Yan YK, et al. Association of glutathione S-transferases polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with senile cataract: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6381-6.
 33. Liao RF, Ye MJ, Liu CY, Ye DQ. An Updated Meta-Analysis: Risk Conferred by Glutathione S-Transferases (GSTM1 and GSTT1) Polymorphisms to Age-Related Cataract. *J Ophthalmol.* 2015;2015:103950.
 34. Huang W, Wang W, Zhou M, Chen S, Zhang X. Association of glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1 and GSTT1) with primary open-angle glaucoma: an evidence-based meta-analysis. *Gene.* 2013;526(2):80-6.
 35. Rocha AV, Talbot T, Magalhães da Silva T, Almeida MC, Menezes CA, Di Pietro G, Rios-Santos F. Is the GSTM1 null polymorphism a risk factor in primary open angle glaucoma? *Mol Vis.* 2011;17:1679-86.
 36. Izzotti A, Saccà SC, Cartiglia C, De Flora S. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in the eyes of glaucoma patients. *Am J Med.* 2003;114(8):638-46.
 37. Lordelo GS, Miranda-Vilela AL, Akimoto AK, Alves PC, Hiragi CO, Nonino A, et al. Association between methylene tetrahydrofolate reductase and glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms and chronic myeloid leukemia in a Brazilian population. *Genet Mol Res.* 2012;11(2):1013-26.
 38. Sireesha R, Laxmi SG, Mamata M, Reddy PY, Goud PU, Rao PV, et al. Total activity of glutathione-S-transferase (GST) and polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 genes conferring risk for the development of age related cataracts. *Exp Eye Res.* 2012;98:67-74.
 39. Jiang Z, Liang K, Zhang Q, Tao L. Glutathione S-transferases polymorphisms confer susceptibility to senile cortical cataract in the Han Chinese population. *Mol Vis.* 2012;18:1247-52.
 40. Rasool H, Nowier S, Gheith M, Saif A, Ismail S. The risk of primary open angle glaucoma and glutathione s transferase m1 and t1 polymorphism among egyptians. *J Am Sci.* 2010;6(12):375-81.
 41. Çelîk SK, Aras N, Yildirim Ö, Turan F, Görür A, Yildirim H, et al. Glutathione S-transferase GSTM 1, null genotype may be associated with susceptibility to age-related cataract. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):113-9.
 42. Rykov O, Natrus, L, Burdey A. Association of ile105val polymorphism of gstp1 gene with primary open-angle glaucoma. *Arch Ukr Ophthalmol.* 2018;6(1):40-5.
 43. Zorić L. Neki parametri oksidacionog stresa u socivu, ocnjoj vodici i serumu bolesnika sa diabetesom i senilnom kataraktom. *Srp Arh Celok Lek.* 2003;131(3-4):137-42.
 44. Hashim Z, Zarina S. Osmotic stress induced oxidative damage: possible mechanism of cataract formation in diabetes. *J Diabetes Complications.* 2012;26(4):275-9.
 45. Miric DJ, Kistic BB, Zoric LD, Mitic RV, Miric BM, Dragojevic IM. Xanthine oxidase and lens oxidative stress markers in diabetic and senile cataract patients. *J Diabetes Complications.* 2012;27(2):171-6.
 46. Qi R, Gu Z, Zhou L. The effect of gstt1, gstm1 and gstp1 gene polymorphisms on the susceptibility of age-related cataract in chinese han population. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19448-53.

Recebido: 29 dez, 2020

Aceito: 04 mar, 2021