

# Farmacogenética do tratamento com metformina: influência dos polimorfismos dos genes IRS-1 e PRKAA2

Ramona Elisa Grohe<sup>1</sup>; Rafaela Milan Bonotto<sup>1</sup>; Bruna Santos da Silva<sup>1</sup>; Samuel Selbach Dries<sup>2</sup>; Barbara da Silva Soares<sup>2</sup>; Fabiana Michelsen de Andrade<sup>1</sup>; Magda Susana Perassolo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Feevale;

<sup>2</sup>Farmácia-escola, Universidade Feevale;

## Introdução

A metformina é um hipoglicemiante oral utilizado para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O gene *IRS-1* codifica uma proteína citoplasmática capaz de ativar o receptor da insulina, e polimorfismos neste gene podem estar relacionados com DM2 e resistência a insulina. Além disto, o gene *PRKAA2* codifica a subunidade  $\alpha$  da enzima AMPK, e existem evidências que esta enzima seja um alvo importante da metformina.

## Objetivos

Avaliar a influência do polimorfismo SNP A32997G do gene *PRKAA2* e o polimorfismo SNP Gly972Arg do gene *IRS-1* na resposta ao tratamento com metformina.

## Métodos

**Glicemia** → Cobas c111 analyser, Roche®

**HbA1C** → HPLC

**Genotipagem** → PCR-RFLP

Respondedores ← **81** → Não respondedores

n=47  
ponto de corte = HbA1c >7%

n=34

**Estatística:**

$\chi^2$  (para avaliar diferença de frequências genóticas de acordo com a resposta ao fármaco)

T test (para avaliar a diferença dos parâmetros glicêmicos entre os grupos de genótipos na amostra total)

## Resultados

Nenhuma diferença significativa dos parâmetros glicêmicos foi detectada entre genótipos (Figuras 1 e 2).

A média da dose diária de metformina é superior no grupo dos não respondedores (p=0,023). (Figura 3)

As frequências genóticas dos genes *IRS-1* e *PRKAA2* não difeririam entre os grupos “respondedores” e “não respondedores” (Figuras 4 e 5)

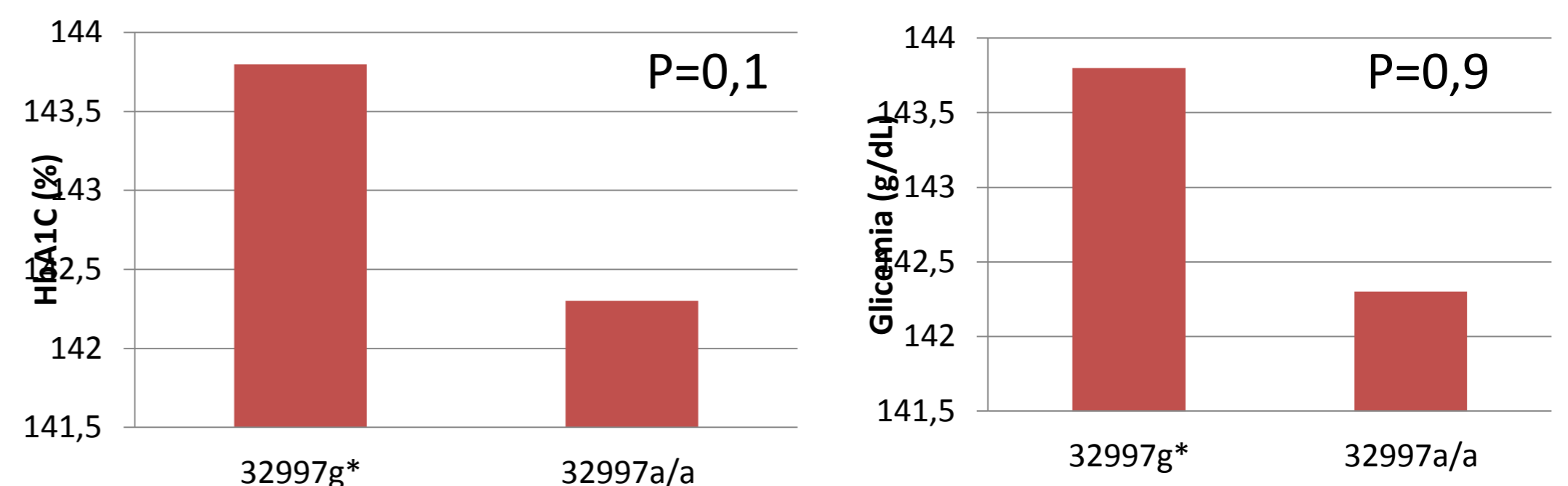


Figura 1: comparação de HbA1C e glicemia entre genótipos da variante A32997G do gene *PRKAA2*

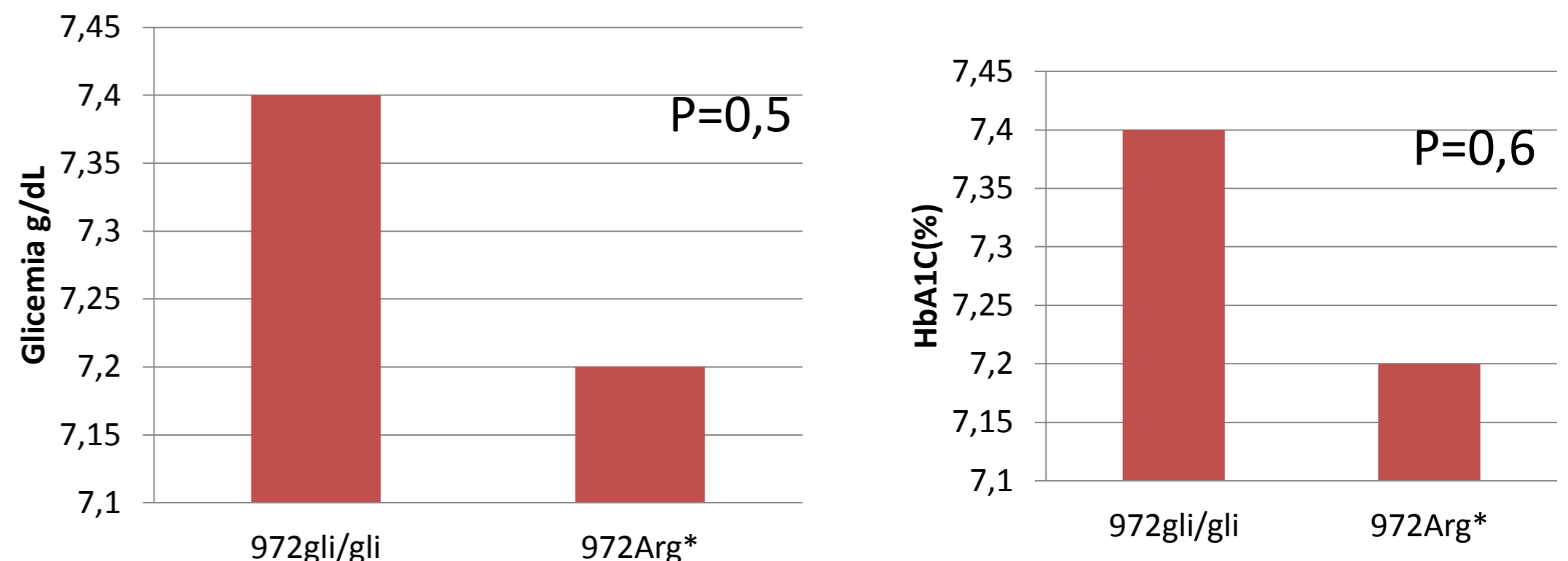


Figura 2: comparação de HbA1C e glicemia entre genótipos da variante Gly972Arg do gene *IRS-1*

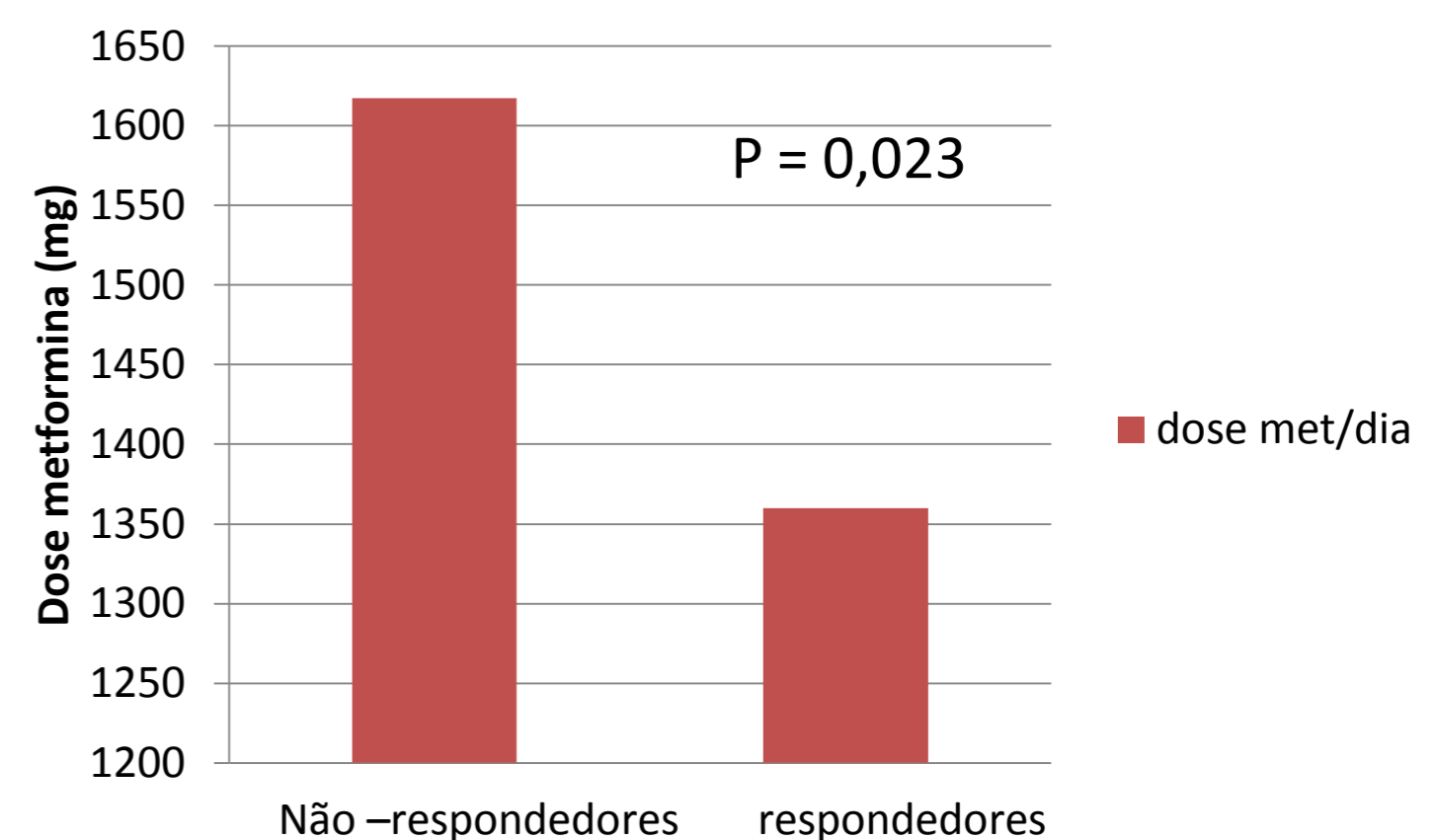


Figura 3: comparação da dose ingerida de metformina entre grupos de resposta ao tratamento

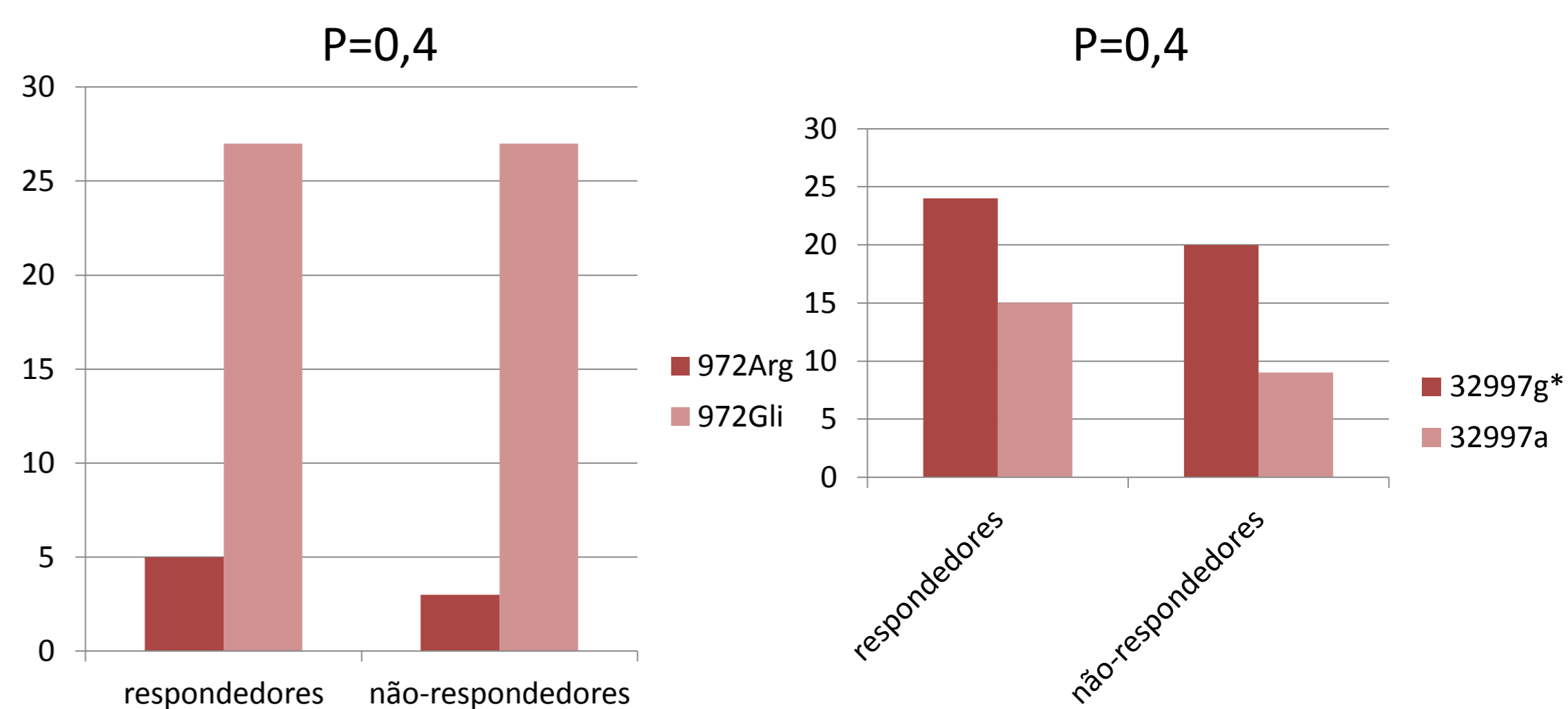


Figura 4: comparação da frequência de genótipos do gene *IRS1* de acordo com a resposta à metformina

Figura 5: comparação da frequência de genótipos do gene *PRKAA2* de acordo com a resposta à metformina

## Conclusões:

Não foi possível demonstrar a influência destes polimorfismos sobre a eficácia da terapia com a metformina em pacientes com DM2 na presente amostra. No entanto, os mesmos não devem ser descartados como candidatos, uma vez que nosso tamanho amostral pode não ter sido suficiente.

### Referências:

ZHOU, Gaochao et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. Journal of clinical investigation, v. 108, p.1167-1174, out. 2001.  
HORIKOSHI, Momoko et al. A Polymorphism in the AMPK2 Subunit Gene Is Associated With Insulin Resistance and Type 2 Diabetes in the Japanese Population. Diabetes, v.2006, abri. 2006  
ERTUC, D et al. The importance of *IRS-1* Gly972Arg polymorphism in evaluating the response to metformin treatment in polycystic ovary syndrome. Human Reproduction Vol.20, No.5 pp. 1207-1212, 2005