

AS IMPLICAÇÕES DO POLIMORFISMO GENÉTICO DO GENE GST NA PATOGENESE DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

THE IMPLICATIONS OF GENETIC POLYMORPHISM OF GST GENE IN THE PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Dra. Ângela Adamski da Silva Reis*
Denise Pinheiro da Silva, B.Sc*
Cláudia Aparecida Mundim, Sp.†
Dra. Rosália Santos Amorim Jesuino*
Dr. Cirano José Ulhoa*

*Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular (DBBM) do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

Endereço: Campus II, Caixa Postal 131, Samambaia, CEP: 74001-970, Goiânia, Goiás, Brasil.

e-mail: angela@icb.ufg.br / angeladamski@gmail.com

e-mail: facasealuz@hotmail.com

e-mail: _rosalia@icb.ufg.br

e-mail: ulhoa@icb.ufg.br

† Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina (FM) da Universidade Federal de Goiás (UFG).

e-mail: clmundim@gmail.com

Resumo: Diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica associada a complicações metabólicas, clínicas e sociais, decorrentes do envelhecimento precoce da população, da urbanização crescente e da adoção de estilos de vida pouco saudáveis como o sedentarismo, dieta inadequada e, sobretudo a obesidade. Doenças complexas, como o diabetes, são determinadas por três fatores principais: o estilo de vida, a exposição ambiental e a susceptibilidade genética. A contribuição genética é uma evidência importante no desenvolvimento de DMT2. Vários polimorfismos de genes responsáveis pela codificação de enzimas envolvidas na biotransformação de xenobióticos estão relacionados com o desenvolvimento de aterosclerose, câncer e DMT2. Na patogênese do DM, observa-se que o stress oxidativo contribui na diminuição da produção e redução da capacidade da insulina de estimular a captação de glicose. Neste sentido, o polimorfismo das enzimas do metabolismo de xenobióticos de fase II tem sido extensivamente estudado em uma grande variedade de doenças, especialmente na determinação da susceptibilidade genética ao câncer e resposta a quimioterapia.

Palavras-Chave: Susceptibilidade genética. Polimorfismo. Glutathione S-transferase. Stress oxidativo. Diabetes *mellitus* tipo 2.

Abstract: Type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is a disease characterized by chronic hyperglycemia associated with metabolic complications, clinical and social, resulting from the aging population, increasing urbanization and the adoption of unhealthy lifestyles such as sedentary lifestyles, poor diet and especially obesity. Complex diseases like diabetes, are determined by three main factors: the lifestyle, environmental exposure and genetic susceptibility. The genetic contribution is important evidence in the development of T2DM. Several polymorphisms of genes responsible for encoding enzymes involved in the biotransformation of xenobiotics are related to the development of atherosclerosis, cancer and type 2 diabetes. In the pathogenesis of T2DM, it is observed that oxidative stress contributes to decreased production and reduced ability of insulin to stimulate glucose uptake. In this sense, the polymorphism of enzymes of xenobiotic metabolism phase II has been extensively studied in a wide variety of diseases, especially in determining genetic susceptibility to cancer and response to chemotherapy.

Keywords: Genetic susceptibility. Polymorphism. Glutathione S-transferase. Oxidative stress. Type 2 Diabetes mellitus.

Introdução

Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) é uma doença caracterizada por hiperglicemia crônica associada a complicações metabólicas, clínicas e sociais, decorrentes do envelhecimento precoce da população, da urbanização crescente e da adoção de estilos de vida pouco saudáveis como o sedentarismo, dieta inadequada e, sobretudo a obesidade (LERRARIO et al., 2008).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de portadores da doença em todo o mundo era de 177 milhões em 2000, com expectativa de alcançar 350 milhões de pessoas em 2025 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). A prevalência de DMT2 aumenta com a idade, embora venha se tornando predominante em grupos etários mais jovens. Apesar das políticas mundiais e reformas do sistema de saúde, o diabetes continua a representar um desafio para o governo e sociedade (LERRARIO et al., 2008; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O Ministério da Saúde (MS) e a Sociedade Brasileira de Diabetes caracterizam que a prevenção pode ser realizada mediante a identificação de indivíduos em risco (prevenção primária), identificação de casos não-diagnosticados (prevenção secundária) e pelo tratamento dos indivíduos já afetados pela doença, visando prevenir complicações agudas e crônicas (prevenção terciária). A prevenção primária protege indivíduos

susceptíveis de desenvolver o DMT2 e tem impacto por reduzir ou retardar tanto a necessidade de atenção à saúde quanto a de tratar às complicações da doença (SIGAL et al., 2006; FERREIRA et al., 2005). Na rede pública de saúde, cerca de 80% dos casos de DMT2 podem ser atendidos predominantemente nos serviços de atenção básica, enquanto os casos de diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) requerem maior participação de especialistas (atenção secundária ou terciária), em virtude da complexidade de seu acompanhamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O DMT2 é uma das principais causas de morbimortalidade em sociedades ocidentais sendo 4 milhões de mortes por ano relativas ao diabetes e suas complicações, o que representa 9% da mortalidade mundial total. O grande impacto econômico ocorre notadamente nos serviços de saúde, como consequência dos crescentes custos do tratamento da doença e, sobretudo das complicações, como doença cardiovascular (DCV), diálise por insuficiência renal crônica e cirurgias para amputações de membros inferiores. O gasto governamental exclusivamente com hospitalizações atribuíveis ao DMT2 é expressivo, 2,2% do orçamento executado pelo Ministério da Saúde (MS) [MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006].

Doenças complexas, como o diabetes, são determinadas por três fatores principais: o

estilo de vida, a exposição ambiental e a susceptibilidade genética (REIS, 2010). A contribuição genética é uma evidência importante no desenvolvimento de DMT2. Neste sentido, o objetivo da maioria dos estudos genéticos envolvendo DMT2 é identificar genes que estão associados ao risco no desenvolvimento da doença e suas complicações (FARBSTEIN et al., 2010). O DMT1 tem herança mendeliana a partir de genes do Complexo Humano de Histocompatibilidade (MHC), incluindo HLA e outros genes (MAAHS et al., 2010). Já o DMT2 resulta de herança multifatorial e ainda requer elucidação genética (RICH et al., 2008).

A identificação de genes susceptíveis para DMT2 tem sido investigada, em geral por meio de estudos populacionais caso-controle, comparando-se a frequência de determinado alelo entre as populações doente e sadia. Neste sentido, recentes avanços no entendimento da base genética de DMT2 revelaram a participação de novos genes (TCF7L2, SLC30A8, IDE-KIF11- HHEX, CDKAL1, CDKN2A-CDKN2B, IGF2BP2, FTO) com função ainda desconhecida (SLADEK et al., 2007; TAYLOR et al., 2007) e de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (do inglês, "*Single-Nucleotide Polymorphisms*"-SNPs) [FARBSTEIN et al., 2010; SLADEK et al., 2007; TAYLOR et al., 2007].

Vários polimorfismos de genes responsáveis pela codificação de enzimas

envolvidas na biotransformação de xenobióticos estão relacionados com o desenvolvimento de câncer, aterosclerose e DMT2 (REIS, 2010; KOCH et al., 2010; FARBSTEIN et al., 2010; WANG et al., 2010). Considerada como a principal enzima detoxificante da fase II, a Glutathione S-Transferase (GST) desempenha um papel fisiológico na iniciação da detoxificação de potenciais agentes alquilantes, incluindo xenobióticos tóxicos e produtos reativos de processos intracelulares. Existem várias evidências de que a ausência de uma ou mais formas de GST ou variantes alélicas que expressam diferentes combinações destas enzimas são mais susceptíveis ao stress químico, o qual contribui na disfunção celular (WANG et al., 2010).

A herança de polimorfismos de genes relacionados com a metabolização e a detoxificação de xenobióticos, assim como a herança de genes relacionados com a vida e a morte celular, desempenham um importante papel na susceptibilidade à doenças (KOCH et al., 2010). Neste sentido, mecanismos bioquímicos têm sido propostos para explicar as anormalidades estruturais e funcionais associadas com a exposição prolongada dos tecidos vasculares à hiperglicemia com indícios de que a capacidade antioxidante endógena esteja prejudicada nos indivíduos diabéticos, dificultando a remoção de radicais livres, sugerindo que o stress oxidativo tenha papel central na patogênese e nas complicações do DMT2. O entendimento do

polimorfismo genético contribui na determinação de indivíduos susceptíveis e conseqüentemente determina o diagnóstico precoce e prognóstico, e, sobretudo visa prevenir as complicações da doença.

Susceptibilidade genética ao Diabetes tipo 2 associada ao polimorfismo do Sistema Glutathiona S-transferase (GST)

As células β são muito sensíveis ao esforço citotóxico em função de expressarem poucas enzimas antioxidantes. Desta forma, estas células apresentam maior risco de dano oxidativo do que outros tecidos, pois estes não apresentam nível elevado de proteção antioxidante. Na patogênese do DMT2, observa-se que o stress oxidativo contribui na diminuição da produção de insulina e destruição das células β (WANG et al., 2010; ROBERTSON et al., 2003; EIZIRIK et al., 1996). Acredita-se que o stress oxidativo aumentado é um dos principais fatores na etiologia e complicações do DMT2, devido ao esforço oxidativo estar aumentado nestes pacientes pela superprodução da espécie reativa do oxigênio (ROs) e conseqüentemente, eficiência diminuída de defesas antioxidantes (BID et al., 2010).

O polimorfismo de genes envolvidos na manutenção de redox celulares e a determinação do genótipo de risco das complicações do DMT2 ainda requerem elucidação. As GSTs formam uma família

multigênica subdivididas com base em seu ponto isoelétrico e na seqüência de aminoácidos: α , μ , π e θ . Cada uma contendo produtos de diferentes *locus* gênicos (KOCH et al., 2010; REIS, 2010). A família destas enzimas é composta por proteínas diméricas solúveis e multifuncionais, que podem conjugar-se a moléculas eletrofílicas tornando-as menos tóxicas, ou seja, a atividade enzimática protege as células de grande variedade de toxicidade oriundas de produtos químicos, metabólitos e do stress oxidativo (KOCH et al., 2010).

Este último é induzido pelas espécies reativas de oxigênio (ROs) e o ânion superóxido que reage com o NO (Óxido de Nitrogênio) para formar peroxinitrito, substância altamente reativa (SHAAN et al., 2010). As enzimas GST participam do sistema de defesa celular contra o stress oxidativo detoxificando o organismo pela retirada de radicais livres e intermediários reativos de oxigênio (BID et al., 2010). Desta forma, os compostos GST-conjugados são geralmente hidrofílicos e atóxicos e, portanto, são facilmente excretados (REIS, 2010). Como as enzimas codificadas por esses genes realizam um importante passo na detoxificação de xenobióticos, torna-se claro que a ausência de sua atividade pode gerar disfunção celular (WANG et al., 2010).

A classe μ de GST, possui pelo menos 5 genes distintos para *GSTM*: *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* e *GSTM5*. Todos os genes foram mapeados no braço curto do

cromossomo 1. Dentre os genes desta família encontra-se o *GSTM1*, situado no locus 1p13.1, que é polimórfico possuindo dois alelos funcionais (*GSTM1**A e *GSTM1**B) e eficientes na atividade metabólica (REIS, 2010; KOCH et al., 2010). A proteína *GSTM1A* contém uma lisina na posição 172, enquanto a proteína *GSTM1B* contém asparagina na mesma posição. O gene *GSTM1* pode apresentar um polimorfismo genético caracterizado pela deleção total, resultando no genótipo homocigoto nulo *GSTM1**0 (nulo 0/0), caracterizando um indivíduo sem atividade enzimática (KOCH et al., 2010; REIS et al., 2010; ARRUDA et al., 1998).

A classe θ consiste em 2 genes, *GSTT1* e *GSTT2*, localizados no cromossomo 22q11.2 e separados por aproximadamente 50Kb. Ambos os genes possuem 5 éxons com divisões idênticas de íntron/éxon, mas seus produtos proteicos possuem apenas 55% da identidade nos aminoácidos que compõe suas estruturas primárias (REIS, 2010). Análises revelaram 2 regiões flanqueadoras (HA3 e HA5) contendo repetições idênticas de 403pb, que foram identificadas como regiões deleção/junção do genótipo nulo. Estudos demonstram que 20 a 60% dos indivíduos não expressam esta enzima, devido a deleção gênica (BUFALO et al., 2006).

O gene *GSTT1*, assim como o gene *GSTM1* apresenta polimorfismo genético, caracterizado pela deleção total do gene (genótipo *GSTT1* nulo ou 0/0), resultando na falta das proteínas ativas. A deleção em

homocigose do gene *GSTM1* é observada em frequências que variam de 20 a 70% nas diferentes populações, enquanto que para o gene *GSTT1* esta variação é de 11 a 38% (BID et al., 2010; ARRUDA et al., 1998).

Na classe π , o gene *GSTP1* está localizado no cromossomo 11q13, está envolvido na detoxificação de componentes eletrofílicos por conjugação da glutatona, como outros membros da família GST. Dois polimorfismos genéticos têm sido encontrados no éxon 5 e éxon 6, ambos resultam em substituições de aminoácidos na proteína. No entanto, apenas a mudança no éxon 5 está ligada à atividade enzimática, já que este está localizado dentro da região que codifica a atividade do sítio da enzima. Essa modificação no éxon 5 resulta no polimorfismo no códon 105, a variante *GSTP1**B que apresenta uma mudança de adenina para guanina ($A_{313} \rightarrow G$), resulta em substituição de um resíduo de isoleucina por valina (Ile/Val) na proteína (BID et al., 2010).

Devido à heterogeneidade genética do conjunto de genes humanos, o nível de expressão de muitas das enzimas responsáveis pelas reações de detoxificação pode variar muito em diferentes indivíduos (REIS, 2010). Como os genes que expressam as enzimas de GST são polimórficos, consequentemente, é possível que as variações individuais na atividade metabólica de cada enzima promovam intermediários tóxicos ao DNA, e estes podem ser parcialmente responsáveis

pelo risco individual de dano ao stress oxidativo nas células β (WANG et al., 2010).

Relata-se que a ativação transcricional de alguns genes de *GST* pode estar associada com a mudança do estado redox em conjunto com o stress oxidativo. Saito-Yamanaka e cols (1993) demonstraram em estudo experimental com ratos que as enzimas GSTs oferecem proteção ao DMT2. Entretanto, uma condição que afeta a expressão de *GST* é o stress oxidativo.

Vários relatos na literatura sugerem que fatores inerentes ao próprio indivíduo, incluindo os polimorfismos genéticos podem conferir diferenças individuais na ocorrência do DMT2, como também a outras doenças complexas, como insuficiência renal crônica, doenças cardíacas e câncer (TIWARI et al., 2009; MANFREDI et al., 2009; YALIN et al., 2007; PANI et al., 2002). Em análises epidemiológicas observa-se que a presença dos genótipos GSTM1+/GSTT1+ promovem proteção ao DMT2, enquanto que os mesmos genótipos nulos são considerados fatores de risco independente para o desenvolvimento de DMT2 (ANDREAZZI, 2009). Estudos indicam que as variações genéticas com ausência da enzima GSTT1 está associada com insuficiência renal crônica e retinopatia, assim como uma morbimortalidade aumentada de DCV em pacientes com DMT2 (ANDREASSI, 2009; HORI et al., 2007; YANG et al., 2004).

BID e cols (2010) demonstraram resultados interessantes em estudo caso-

controle na população indiana. No estudo foram avaliadas as classes de GSTM1, GSTT1 e GSTP1, onde a combinação de dois genótipos de risco apresentaram chance 2 vezes aumentada para o desenvolvimento de DMT2. O genótipo selvagem de GSTP1 (I/I) corresponde a atividade normal da enzima, no entanto é conhecido que a combinação deste genótipo com outras classes de GST (GSTM1-/GSTT1+) contribui na susceptibilidade genética de DMT2. Os autores também demonstram pela primeira vez na literatura, que a presença do alelo valina no genótipo heterozigoto GSTP1 (I/V) gera enzima com atividade reduzida, tendo uma associação significativa entre a combinação do genótipo GSTP1 (I/V) com GSTM1+ e GSTT1+ e o desenvolvimento da doença.

YALIN e cols (2007) demonstraram a associação na etiopatogênese de DMT2 com o genótipo nulo de GSTM1 e sugerem que a determinação do perfil genético deste gene pode ser utilizado como marcador na predição da susceptibilidade genética ao DMT2 na população da Túrquia. A presença dos genótipos nulos de GSTM1 e GSTT1 causa a completa ausência de atividade enzimática. Sabe-se que GSTM1 catalisa a detoxificação de genotoxinas e GSTT1 de lipídios oxidados, enquanto GSTP1 catalisa a detoxificação de produtos que promovem a oxidação do DNA (BID et al., 2010).

Neste sentido, o polimorfismo das enzimas do metabolismo de xenobióticos de

fase II tem sido extensivamente estudado em uma grande variedade de doenças, especialmente na determinação da susceptibilidade genética ao câncer e resposta a quimioterapia. No entanto, um número limitado de estudos tem investigado a associação entre o polimorfismo dos genes de *GST* e diabetes (YALIN et al., 2007). O entendimento do polimorfismo genético de *GST* certamente poderia predizer pacientes susceptíveis ao DMT2 e a suas complicações.

Conclusão

A análise da predisposição genética vinculada aos fatores ambientais favorece o entendimento na patogênese das doenças complexas, incluindo o DMT2. O princípio básico dos marcadores de susceptibilidade reside na diferença interindividual que confere graus de sensibilidade às doenças induzidas pelo ambiente. Esses marcadores podem incluir características genéticas, diferenças no metabolismo ou na capacidade diferencial de um órgão de se recuperar de agressões ambientais.

Os polimorfismos genéticos podem influenciar no risco para o desenvolvimento de DMT2, sugerindo que as complicações, como nefropatia, retinopatia e doenças cardiovasculares podem ser devido à exposição contínua aos fatores ambientais vinculadas a susceptibilidade genética. Um perfil genotípico para genes relacionados à

susceptibilidade nas complicações de DMT2, como os do sistema GST, poderá selecionar grupos que poderiam se beneficiar de medidas preventivas e/ou de intervenções diagnósticas e terapêuticas.

Referências

ANDREASSI, MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. **Mutation Research**, v. 667, p. 35-43, 2009.

ARRUDA, V.R.; GRIGNOLI, C.E.; GONÇALVES, 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? **Clinical Genetics**, v. 54, p.210-214, 1998.

BID, H.K.; KONWAR, R.; SAXENA, M.; CHAUDHARIM P.; et al. Association of glutathione S-transferase (*GSTM1*, *T1* and *P1*) gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in north Indian population, **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 56, n.3, p.176-181,2010.

BUFALO, N.E.; LEITE, J.L.; GUILHEN, A.C.; et al. Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with *CYP1A1* allelic variants. **Endocrine-Related Cancer**, v.13, n.4, p.1185-93, 2006.

EIZIRIK, D.L.; FLODSTRÖM, M.; KARLSEN, A.E.; et al. The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells. **Diabetologia**, v.39, p. 875–890, 1996.
FARBSTEIN, D.; LEVY, A. The genetics of vascular complications in Diabetes mellitus. **Cardiology Clinics**, v.28, p. 477-496, 2010.

FERREIRA, S.R.G., DE ALMEIDA, B.; SIQUEIRA, A.F.A.; KHAWALI, C. Intervenções na prevenção do diabetes mellitus tipo 2: é viável um programa populacional em nosso meio? **Arquivos**

Brasileiro de Endocrinologia e

Metabologia, v.49, n.4, p. 479-84, 2005.

HORI, M.; ONIKI K, UEDA K, GOTO S, MIHARA S, MARUBAYASHI T, et al. Combined glutathione S-transferase T1 and M1 positive genotypes afford protection against Type 2 diabetes in Japanese.

Pharmacogenomics,v.8, p.1307-14, 2007.

KOCH, F.P.; KAMMERER, P.W.; KAMMERE, P.; et al. Influence of Class M1 Glutathione S-transferase (GST M1) Polymorphism on GSTM1 gene expression level and tumor size in oral squamous cell carcinoma. **Oral Oncology** v.46, p. 128-133, 2010.

LERRARIO, A.C, CORETTI, F.M.L.M, OLIVEIRA, S.F.; et al. Avaliação da prevalência do Diabetes e da hiperglicemia de estresse no infarto agudo do miocárdio.

Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v. 52, n.3, p. 465-472, 2008.

MAAHS, D.M.; WEST, N.A.; LAWERENCE, J.M.; et al.. Epidemiology of type 1 diabetes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North American**, v.39, p.481-497, 2010.

MANFREDI, S.; CALVI, D.; D.E.L; FIANDRA, M.; et al. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus.

Pharmacogenomics, v.10, n.1, p.29-34, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes *mellitus*. **Cadernos de Atenção Básica**, n. 16, 2006.

PANI, M.A.; REGULLA, K.; SEGNI, M.; et al. Vitamin D 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) polymorphism in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. **European Journal of Endocrinology**, v. 146, n.6, p.777-81, 2002.

REIS, A.A.S. Associação do polimorfismo genético em carcinomas da tireóide. Tese Doutorado - Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia-GO, 2010.

REIS, A.A.S.; SILVA,D.M.; CURADO,M.P.; DACRUZ,A.D. Involvement of *CYP1A1*, *GST*, *72TP53* polymorphisms in the pathogenesis of thyroid nodules. **Genetic and Molecular Research**, v.9, n.4, p. 2222-2229, 2010.

ROBERTSON, R.P.; HARMON, J.; TRAN, P.O.; et al. Glucose toxicity in [beta]-cells: Type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection, **Diabetes**, v.52, p. 581-587, 2003.

SAITO-YAMANAKA, N.; YAMANAKA, H.; NAGASAWA, S. Glutathione related detoxification functions in streptozotocin-induced diabetic rats, **The Journal of Veterinary Medical Science**, v, 55, p.991-994, 1993.

SHAAN, B.D.A.; DA SILVA, A.M.V.; IRIGYEN, M.C. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v.56, n.6, p. 514-515, 2010.

SIGAL, R.J.; KENNY, G.P.; WASSERMAN, D.H. et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. **Diabetes Care**,v.29; p.1433-8, 2006.

SLADEK, R.; ROCHELEAU, G.; RUNG, J.; et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. **Nature**, v.445, p.881- 885, 2007.

TAYLOR, K.D.; NORRIS JM, ROTTER JI Genome-wide association: which do you want first: the good news, the bad news, or the good news? **Diabetes**, v.56, p.2844 -2848, 2007.

TIWARI, A.K.; PRASAD, P. B. K. T.; KUMAR, K.M.; et al.. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes. **Journal of Diabetes and its Complications**, v.23, n.2, p.102-11, 2009.

WANG, G. ZHANG, L. LI, Q. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and NQO1 genes and Diabetes risk in chinese population. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.341,p. 310-313, 2006.

YALIN, S.; HATUNGIL, R.; TAMER,L.;et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Turkish patients with diabetes mellitus. **Cell Biochemistry and Function**, v.25, n.5, p.509-13, 2007.

YANG, Y.; KAO, M.T.; CHANG, C.C.; et al. Glutathione S-transferase T1 deletion is a risk factor for developing end stage renal disease in diabetic patients. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 14, p.855-859, 2004