# GENE *KCNJ11* E CANAIS KATP NA SECREÇÃO DE INSULINA: IMPLICAÇÕES NA FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 2

**Nicoli Rodrigues Zandoná[1], Regiane Priscila Ratti[2] e Larissa Teodoro Rabi[2]**

*DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA, CENTRO UNIVERSITÁRIO NOSSA SENHORA DO PATROCÍNIO CEUNSP, ITU, BRASIL*

*2 DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA, CENTRO UNIVERSITÁRIO NOSSA SENHORA DO PATROCÍNIO CEUNSP, ITU, BRASIL*

*Resumo:* O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica associada à resistência à insulina e à disfunção das células β pancreáticas. O gene KCNJ11 possui papel essencial na secreção de insulina por codificar a proteína Kir6.2 do canal KATP. Este estudo realizou uma revisão da literatura na plataforma PubMed, com recorte temporal de 10 anos, visando analisar a relação entre variantes em KCNJ11 e o DM2. Os estudos demonstram que polimorfismos, especialmente E23K, estão associados à redução da secreção de insulina e maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença.

*Palavras-chave*: Diabetes Mellitus tipo 2; KCNJ11; polimorfismo; secreção de insulina; biomarcador.

## INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é a forma mais comum de diabetes, caracterizando-se pela combinação de resistência periférica à insulina e secreção insuficiente desse hormônio pelas células β pancreáticas (DeFronzo, 2004). Trata-se de uma condição crônica marcada por hiperglicemia persistente e importante impacto na saúde pública mundial (American Diabetes Association, 2023). Do ponto de vista genético, o DM2 é considerado uma doença poligênica, na qual múltiplas variantes modulam o risco individual, especialmente aquelas relacionadas à secreção e à sensibilidade à insulina (McCarthy, 2010).

Além de fatores genéticos, hábitos de vida como alimentação inadequada e sedentarismo também estão associados ao desenvolvimento do DM2 (Hu et al., 2001). Segundo DeFronzo (2009), a fisiopatologia da doença envolve múltiplos mecanismos metabólicos, incluindo alterações na secreção de insulina, aumento da produção hepática de glicose e resistência periférica à ação da insulina.

Entre os genes associados ao DM2, destaca-se o KCNJ11, responsável por codificar a proteína Kir6.2, componente essencial do canal de potássio sensível ao ATP (KATP), fundamental para o mecanismo de secreção de insulina nas células β pancreáticas (Ashcroft, 2005). Estudos demonstram que variantes nesse gene, principalmente o polimorfismo E23K, estão associadas à redução da secreção de insulina e ao aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento do DM2 (Nielsen et al., 2003; Florez et al., 2004).

Além de sua relevância funcional, o gene KCNJ11 tem sido amplamente investigado como potencial biomarcador molecular em estudos relacionados ao DM2. Alterações estruturais e funcionais na proteína Kir6.2 podem comprometer o adequado fechamento do canal KATP, prejudicando a despolarização celular e o influxo de cálcio necessário para a liberação de insulina (Proks et al., 2005). Estudos também relacionam mutações em KCNJ11 ao diabetes neonatal permanente e a alterações clínicas associadas ao hiperinsulinismo (Gloyn et al., 2004; Hattersley e Ashcroft, 2005).

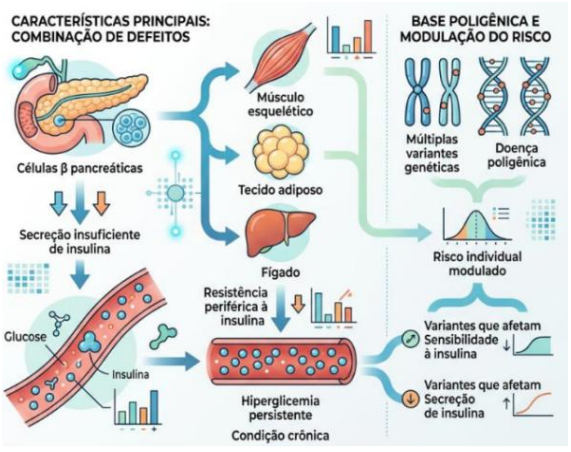



Figura 1: Principais características a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).
Fonte: Imagem construída com inteligência artificial.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura realizada na plataforma PubMed. A estratégia de busca utilizou os descritores MeSH "KCNJ11", "Diabetes Mellitus, Type 2", "Potassium Channels, Inwardly Rectifying", "Polymorphism, Genetic", "Genetic Predisposition to Disease", "Insulin Secretion" e "Insulin Resistance", combinados com os operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais publicados nos últimos 10 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol, com texto completo disponível. Os critérios de exclusão foram editoriais, relatos de caso isolados e estudos duplicados. A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas: triagem por títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos estudos potencialmente elegíveis.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram que o gene KCNJ11 possui papel central na fisiopatologia do Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), principalmente por sua atuação na regulação do canal de potássio sensível ao ATP (KATP) das células β pancreáticas (Figura 2). Variantes genéticas nesse gene, especialmente o polimorfismo rs5219 (E23K), foram associadas à redução da sensibilidade do canal ao ATP, comprometendo o fechamento adequado do KATP e reduzindo a secreção de insulina dependente de glicose (Nielsen et al., 2003).

Alterações funcionais em KCNJ11 contribuem para prejuízos na despolarização da membrana celular, diminuição do influxo de cálcio e falhas no processo de exocitose de insulina, favorecendo o desenvolvimento de hiperglicemia persistente (Ashcroft, 2005). Além disso, variantes patogênicas raras também apresentam impacto estrutural relevante na proteína Kir6.2, afetando estabilidade proteica e dinâmica molecular (Proks et al., 2005). Esses mecanismos estão representados esquematicamente na Figura 3.

Os resultados encontrados reforçam a relação entre alterações em KCNJ11 e diferentes fenótipos clínicos associados ao diabetes, incluindo DM2, diabetes neonatal e hiperinsulinismo (Gloyn et al., 2004). A regulação da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas também demonstra a importância funcional do canal KATP na manutenção da homeostase glicêmica (Rorsman e Braun, 2013). Dessa forma, a literatura demonstra que esse gene possui potencial relevância como biomarcador molecular para diagnóstico, prognóstico e futuras abordagens terapêuticas relacionadas ao DM2 (McCarthy, 2010).

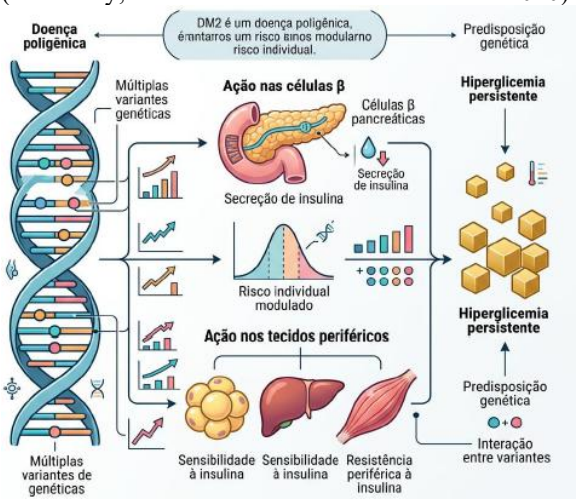



Figura 2: Correlações reportadas na literatura acerca de alterações genéticas em DM2.
Fonte: Imagem construída com inteligência artificial.

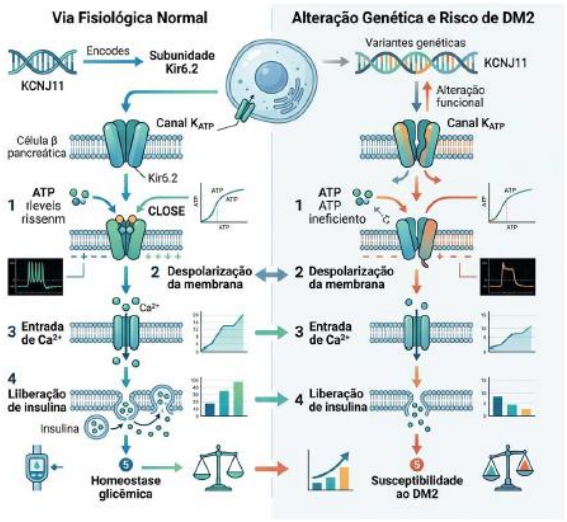



Figura 3: Representação esquemática dos efeitos de alterações genéticas em paciente com DM2.
Fonte: Imagem construída com inteligência artificial.

## CONCLUSÃO

Dessa forma, o estudo desse gene é relevante para compreender aspectos estruturais e funcionais relacionados ao DM2, bem como para avaliar seu potencial como biomarcador diagnóstico ou prognóstico.

## AGRADECIMENTOS

Ao Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP) campus Itu.

REFERÊNCIAS

ASHCROFT, F. M. ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. Journal of Clinical Investigation, v. 115, n. 8, p. 2047–2058, 2005.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, v. 46, suppl. 1, p. S19–S40, 2023.

DEFRONZO, R. A. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Medical Clinics of North America, v. 88, n. 4, p. 787–835, 2004.

DEFRONZO, R. A. Banting Lecture: From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, v. 58, n. 4, p. 773–795, 2009.

FLOREZ, J. C.; BURTT, N.; DE BAKKER, P. I.; et al. Haplotype structure and genotype-phenotype correlations of the KCNJ11 locus. Diabetes, v. 53, n. 5, p. 1360–1368, 2004.

GLOYN, A. L.; PEARSON, E. R.; ANTCLIFF, J. F.; et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. New England Journal of Medicine, v. 350, n. 18, p. 1838–1849, 2004.

HATTERSLEY, A. T.; ASHCROFT, F. M. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. Diabetes, v. 54, n. 9, p. 2503–2513, 2005.

HU, F. B.; MANSON, J. E.; STAMPFER, M. J.; et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. New England Journal of Medicine, v. 345, n. 11, p. 790–797, 2001.

IMAGEM CONSTRUÍDA COM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL. Correlações reportadas na literatura acerca de alterações genéticas em DM2. 2026.

IMAGEM CONSTRUÍDA COM INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL. Representação esquemática dos efeitos de alterações genéticas em paciente com DM2. 2026.

MCCARTHY, M. I. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. New England Journal of Medicine, v. 363, n. 24, p. 2339–2350, 2010.

NIELSEN, E. M.; HANSEN, L.; CARSTENSEN, B.; et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with type 2 diabetes and impaired insulin release. Diabetes, v. 52, n. 2, p. 573–577, 2003.

PROKS, P.; GIRARD, C.; HAIDER, S.; et al. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or hyperinsulinism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 102, n. 49, p. 17539–17544, 2005.

RORSMAN, P.; BRAUN, M. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. Annual Review of Physiology, v. 75, p. 155–179, 2013.