

entanto, a associação desta classe de medicamentos com colelitíase e colecistite não está clara. Objetivo: avaliar a possível associação entre agonistas do GLP-1 com colelitíase e colecistite em ensaios clínicos randomizados e, por meio de trial sequential analysis (TSA), verificar se o número de pacientes avaliados para estes desfechos é suficiente para estabelecer ou refutar essa associação. Material e métodos: revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados com uso de agonistas do GLP-1 por pelo menos 48 semanas. Foi realizado TSA para verificar se a metanálise teria poder para descartar ou confirmar a associação entre a exposição e o desfecho, para isso foi estabelecida uma diferença na incidência dos desfechos de 0.1 entre os grupos. Resultados: os agonistas dos GLP-1 foram associados com um risco aumentado de colelitíase (Mantel Haenzel Odds Ratio 1,45; Intervalo de Confiança 95% 1,07-1,95), mas não de colecistite (Mantel Haenzel Odds Ratio 1,31, o Intervalo de Confiança 95% 0,88-1,95). A análise do poder da metanálise mostrou que o número de pacientes randomizados até o momento não é suficiente para conclusões definitivas. Conclusão: foi encontrado um risco maior de colelitíase com o uso de agonistas do GLP-1. Entretanto, esses resultados não são definitivos e requerem investigação adicional.

#### eP2086

### Associação dos polimorfismos RS1056534 e RS3848403 no gene Frutosamina-3-Quinase (FN3K) e Diabetes Mellitus tipo 2

João Rodolfo Teló Timm; Cristine Dieter; Daisy Crispim; Joíza Lins Camargo  
UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Introdução: A glicação não enzimática de proteínas está relacionada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e suas complicações crônicas. A enzima frutosamina-3-quinase (FN3K) atua no controle da reação da glicação não enzimática intracelular, através de um processo que resulta na deglicação das moléculas proteicas, invertendo assim os passos iniciais da glicação não enzimática, sugerindo um papel protetor desta enzima através de uma forma de reparo proteico. A variabilidade na atividade desta enzima tem sido associada a alguns polimorfismos no gene FN3K. Entretanto, poucos estudos avaliaram a associação dos polimorfismos no gene FN3K e DM2 e/ou suas complicações crônicas. Objetivos: Avaliar a associação entre os polimorfismos rs1056534 (G/C) e rs3848403 (T/C) no gene FN3K com suscetibilidade para o DM2 em uma população brasileira.

Metodologia: Neste estudo de caso-controle foram avaliados 583 pacientes com DM2 (casos) e 403 indivíduos não diabéticos (controles). Todos os pacientes passaram por uma avaliação clínica e laboratorial padrão, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Os polimorfismos de interesse foram genotipados utilizando-se ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real. Os padrões de herança dominante, recessivo e aditivo foram testados. Resultados: O genótipo C/C do polimorfismo rs1056534 foi mais frequente no grupo controle comparado ao grupo caso (18,6% vs. 13,0%,  $p=0,003$ ), estando associado com proteção para DM2 após ajuste para sexo, índice de massa corporal (IMC), idade e etnia (RC = 0,412, IC 95% 0,203-0,835,  $p=0,014$  para o modelo recessivo). Em relação ao polimorfismo rs3848403 (T/C), as frequências alélicas e genotípicas não diferiram entre casos e controles ( $p=0,251$  e  $p=0,247$ , respectivamente) e o polimorfismo não foi associado com DM2. Conclusão: Nossos dados sugerem uma associação entre o polimorfismo rs1056534 no gene FN3K com proteção para DM2. Nenhuma associação foi encontrada entre o polimorfismo rs3848403 e o DM2.

#### eP2126

### Danos inflamatórios sobre a função das Ilhotas Pancreáticas Murinas são minimizados pela adição de exenatida ao meio de cultura

Natália Emerim Lemos; Cristine Dieter; Jakeline Rheinheimer; Bianca Marmontel de Souza; Rodrigo Carlessi; Cristiane Bauermann Leitão; Andrea Carla Bauer; Daisy Crispim  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 instável, o transplante de ilhotas pancreáticas é uma opção terapêutica para restabelecer a secreção de insulina e melhorar o controle glicêmico. No entanto, o sucesso do transplante de ilhotas depende, em parte, do número de ilhotas isoladas e da viabilidade e função dessas ilhotas, o que é influenciado negativamente pelo dano inflamatório decorrente da morte encefálica do doador de órgãos. Nesse contexto, preservar a qualidade das ilhotas é fundamental para uma melhor sobrevida do enxerto. Os análogos do GLP-1 são drogas terapêuticas já utilizadas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e que possuem propriedades anti-inflamatórias, antiapoptóticas e citoprotetoras que podem proteger as ilhotas dos danos. Objetivo: Verificar se dois análogos do GLP-1, a exenatida (EXE) e a liraglutida (LIRA) protegem as ilhotas pancreáticas murinas de danos inflamatórios. Metodologia: Ilhotas isoladas de ratos Wistar machos foram cultivadas com e sem EXE ou LIRA por 72h, na presença ou ausência de um "pool" de citocinas pró-inflamatórias (TNF, IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$ ) adicionadas nas últimas 48h de cultura. Após 72h de cultura, a secreção de insulina estimulada por glicose foi avaliada incubando as ilhotas com duas concentrações de glicose (2,8mm e 28 mm). A quantidade de insulina secretada nessas condições foi quantificada por ELISA e um índice de estimulação (SI) foi calculado ( $SI = \frac{\text{Glicose } [\downarrow] - T0 \text{ Glicose } [\downarrow]}{\text{Glicose } [\uparrow] - T0 \text{ Glicose } [\uparrow]}$ ). Além disso, a viabilidade e os tipos de morte foram avaliados por citometria de fluxo utilizando o fluoróforo 7AAD (marca células necróticas e apoptóticas tardias) e o anticorpo Anexina V APC (marca células apoptóticas precoces). Resultados: O tratamento com EXE melhorou a secreção de insulina de ilhotas submetidas à inflamação comparado ao grupo tratado com citocinas, mas sem EXE (SI= 1,21 vs. 0,60;  $p=0,037$ ). Entretanto, esses valores de SI não atingem os níveis do grupo que recebeu EXE, mas não foi exposto ao estresse inflamatório (SI= 3,7;  $p=0,083$ ). Já a LIRA não conseguiu melhorar a secreção de insulina na presença da inflamação ( $p=0,469$ ). A viabilidade não diferiu entre os grupos ( $p>0,05$ ). Conclusão: A exenatida parece possuir um papel protetor sobre a função das ilhotas pancreáticas murinas frente a um estresse inflamatório direto, melhorando a secreção de insulina; porém, em um nível menor do que os níveis normais de secreção.

#### eP2127

### Polimorfismo RS759853 no gene AKR1B1 está associado com o risco para doença renal do diabetes em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2

Nathália Rodrigues de Faria Corrêa; Cristine Dieter; Natália Emerim Lemos; Felipe Mateus Pellenz; Luís Henrique Canani; Daisy Crispim; Andrea Carla Bauer  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** A doença renal do diabetes (DRD) afeta cerca de 40% dos pacientes com diabetes mellitus (DM) e é considerada um grave problema de saúde pública. A elucidação das bases genéticas e moleculares da DRD poderá levar à identificação de pacientes que apresentam maior predisposição para o seu desenvolvimento ou um pior prognóstico. Neste contexto, um gene que vem sendo estudado frente à DRD é o gene AKR1B1 (aldo-keto reductase family 1 member B) que codifica uma enzima que catalisa a redução de glicose em sorbitol, um processo importante na patogênese do DM e suas complicações. Em condições de hiperglicemia, a afinidade da AKR1B1 pela glicose é maior, levando ao acúmulo de sorbitol e, conseqüentemente, ao aumento intracelular e extracelular de espécies reativas de oxigênio, gerando um quadro de estresse oxidativo, o qual é um importante fator envolvido na patogênese da DRD. Assim, estudos sugerem a associação de polimorfismos no gene AKR1B1 com a DRD. Entretanto, os dados encontrados até o momento são muito contraditórios e mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do envolvimento deste gene na patogênese da DRD. **Objetivo:** Avaliar a associação do polimorfismo rs759853 (G/A) no gene AKR1B1 com a DRD em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). **Metodologia:** Foram analisados 229 pacientes com DM2 e DRD (casos) e 336 pacientes com DM2 sem essa complicação e com mais de 10 anos de DM (controles). O diagnóstico de DRD foi feito utilizando-se a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a excreção urinária de albumina (EUA). A genotipagem do polimorfismo de interesse foi realizada por ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real. **Resultados:** O genótipo A/A do polimorfismo rs759853 no gene AKR1B1 foi mais frequente no grupo de pacientes com DRD comparado ao grupo controle (55,5% vs. 42,6%,  $p=0,010$ ). Após ajuste para sexo, níveis de triglicérides, presença de hipertensão e retinopatia diabética, o alelo A se manteve associado com o risco para DRD no modelo de herança recessivo [RC 1,933 (IC 95% 1,254-2,980),  $p=0,003$ ]. Interessantemente, o alelo A também foi associado com diminuição da TFGe ( $p=0,010$ ) e aumento dos níveis de EUA ( $p=0,010$ ). **Conclusão:** Nossos dados demonstram a associação do genótipo A/A do polimorfismo rs759853 no gene AKR1B1 com o risco para DRD em pacientes com DM2 do sul do Brasil.

### eP2131

#### **Os polimorfismos RS638203 e RS639225 no gene TIE-2 estão associados com proteção para retinopatia diabética em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2**

Cristine Dieter; Nathália Rodrigues de Faria Corrêa; Natália Emerim Lemos; Aline Rodrigues Costa; Luís Henrique Canani; Daisy Crispim; Andrea Carla Bauer  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** A retinopatia diabética (RD) é uma das principais complicações microvasculares do diabetes mellitus (DM). Fatores genéticos parecem ter uma grande contribuição no desenvolvimento dessa patologia; entretanto, a maioria dos estudos de associação entre polimorfismos genéticos e RD tem demonstrado resultados conflitantes. Assim, a identificação de novos polimorfismos associados à RD é fundamental para uma melhor compreensão da patogênese dessa complicação crônica do DM. Neste contexto, o gene TIE-2 codifica um receptor transmembrana tirosina quinase, altamente expresso em células endoteliais e parece ter um papel importante na manutenção vascular. O receptor Tie-2 ativa, angiopoetina-1, a qual leva a ativação de vias celulares que inibem a apoptose endotelial e promovem migração celular. Ele também tem efeitos anti-inflamatórios e leva à redução da permeabilidade em células endoteliais. Até o momento, nenhum estudo avaliou a associação entre polimorfismos no gene TIE-2 e RD. **Objetivo:** Avaliar a associação dos polimorfismos rs639225 e rs638203 no gene TIE-2 com a RD em pacientes com DM tipo 2 (DM2). **Metodologia:** Foram analisados 562 pacientes com DM2 e RD (casos) e 368 pacientes com DM2 sem RD e com mais de 10 anos de DM (controles). O diagnóstico da RD foi feito por meio de fundoscopia direta (exame de fundo de olho) considerando o olho mais gravemente afetado. A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real. **Resultados:** O genótipo G/G do polimorfismo rs638203 no gene TIE-2 foi mais frequente nos controles do que nos casos (25,5% vs. 18,7%,  $p=0,045$ ), estando associado com proteção para RD nos modelos recessivo ( $p=0,016$ ) e aditivo ( $p=0,036$ ). Está associação se manteve após ajuste para idade, idade de diagnóstico, sexo, índice de massa corporal, presença de hipertensão e doença renal do diabetes [modelo recessivo: OR 0,617 (IC 95% 0,425–0,898),  $p=0,012$ ; modelo aditivo: OR 0,598 (IC 95% 0,393–0,911),  $p=0,017$ ]. Do mesmo modo, o genótipo G/G do polimorfismo rs639225 foi associado com proteção para RD nos modelos recessivo e aditivo ajustando-se para as mesmas variáveis [modelo recessivo: OR 0,670 (IC 95% 0,458–0,980),  $p=0,039$ ; modelo aditivo: OR 0,622 (IC 95% 0,406–0,952),  $p=0,017$ ]. **Conclusão:** Nossos dados demonstram, pela primeira vez, a associação do alelo mais raro dos polimorfismos rs638203 e rs639225 no gene TIE-2 com proteção para RD em pacientes com DM2 do sul do Brasil.

### eP2134

#### **Dieta de cafeteria induz distúrbios metabólicos em camundongos C57BL/6**

Melissa D. Alves; Guilherme C. K. Duarte; Elis A. Rossoni; Nathalia R. F. Corrêa; Natália E. Lemos; Joana R. N. Lemos; Daisy Crispim  
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Introdução:** Distúrbios metabólicos como a obesidade, dislipidemias e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) estão cada vez mais frequentes no mundo, contribuindo para um maior índice de mortalidade da população. Essas doenças têm seu desenvolvimento ou progressão diretamente relacionada a aspectos do estilo de vida pessoal, como sedentarismo e consumo crônico de uma dieta hipercalórica. Tal consumo prolongado desencadeia um desequilíbrio entre o índice de calorias ingeridas e o gasto energético, levando a um acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo. A exposição à dieta de cafeteria em camundongos mimetiza padrões modernos de consumo alimentar humano e serve como um modelo para se estudar a obesidade; entretanto, as alterações metabólicas nesse modelo são ainda pouco conhecidas. **Objetivo:** Avaliar o efeito da exposição à dieta de cafeteria na alteração do peso corporal e perfil glicêmico de camundongos C57BL/6. **Metodologia:** Foram utilizados 20 camundongos C57BL/6 machos divididos em grupo dieta de cafeteria (CAF,  $n=10$ ) e grupo controle ( $n=10$ ), o qual recebeu dieta padrão Nuvilab CR-1 (NUVITAL®) e água ad libitum. A dieta de cafeteria foi composta por leite condensado, salsicha, cookie, Coca-Cola e ração. Os animais foram acompanhados por 16 semanas para avaliação do ganho de peso (semanalmente), glicemia (mensalmente, após jejum de 6h) e teste de tolerância à glicose oral (TOTG), avaliada nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 minutos pós-ingesta de (2g/kg) de glicose (apenas na última semana, após jejum de 6h). Os animais foram mantidos na Unidade de Experimentação Animal do HCPA, em alojamento específico, com ciclos de luz 12h claro/12h escuro. **Resultados:** Após as 16 semanas, os camundongos do grupo CAF ganharam mais peso do que os controles (20,78 vs.