

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 ($p=0,036$). Esta 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.

7,36g; $p < 0,001$). Além disso, a média do peso no grupo CAF foi maior comparado aos controles [$42,63 \pm 1,57$ (Erro Padrão) vs. $29,55 \pm 0,58$ g; $p < 0,001$). A glicose foi maior nos animais do grupo CAF do que no grupo controle ao final da 16ª semana ($220,9 \pm 10,55$ vs. $136,1 \pm 8,37$ mg/dL; $p < 0,001$). Em relação ao TOTG, o grupo CAF apresentou níveis aumentados de glicemia em todos os pontos da curva comparados aos controles ($p < 0,001$). Conclusão: Nossos dados indicam que a dieta de cafeteria induz um maior aumento de peso nos camundongos C57BL/6, causando obesidade e alterações na homeostase glicêmica. Em suma, sendo um modelo animal adequado para avaliação de desfechos metabólicos relacionados à obesidade.

eP2148

Pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 com mais de cinco anos de doença possuem níveis aumentados de metilação global

Elis A. Rossoni; Guilherme C. K. Duarte; Tais S. Assmann; Melissa D. Alves; Nathalia R. F. Corrêa; Andrea C. Bauer; Ramon Bossardi; Daisy Crispim
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é resultante de uma destruição autoimune das células-beta pancreáticas, a qual torna os pacientes dependentes de insulina exógena para sobrevivência. O desencadeamento da autoimunidade contra as células-beta é causado pela interação entre fatores de risco ambientais, genéticos e epigenéticos. A elucidação dos fatores genéticos teve um progresso significativo nos últimos anos, porém os componentes não genéticos ainda são pouco compreendidos. Evidências recentes sugerem que a regulação epigenética pode ser um mecanismo chave onde a interação de fatores ambientais e genéticos desencadeia o DM1. A metilação do DNA é uma modificação epigenética onde um grupamento metil (CH₃) é adicionado no carbono 5 de citosinas pertencentes ao dinucleotídeo CpG, levando a repressão da expressão gênica. Alguns estudos sugerem que pacientes com DM1 tenham alterações globais nos níveis de metilação do DNA, porém pouco se sabe sobre a contribuição da metilação para a etiologia do DM1. **Objetivo:** Investigar os níveis de metilação global em pacientes com DM1 e indivíduos não diabéticos do sul do Brasil. **Metodologia:** Estudo caso-controle realizado com 55 pacientes com DM1 (casos) e 55 indivíduos não diabéticos (controle) que foram divididos em dois grupos: Grupo 1: 39 pacientes com >5 anos de DM1 pareados com 39 controles; Grupo 2: 16 pacientes com ≤5 anos de DM1 pareados com 16 controles. Casos e controles de ambos os grupos foram pareados de acordo com índice de massa corporal, idade e sexo. O DNA total foi extraído de leucócitos periféricos e os níveis de metilação global foram quantificados usando um kit colorimétrico (MDQ1, Imprint® Methylated DNA Quantification Kit, Sigma-Aldrich). **Resultados:** Os níveis de metilação global do DNA foram maiores nos casos em comparação aos controles não diabéticos do Grupo 1 [$117,2\%$ ($95,9 - 138,5$) vs. $74,7\%$ ($65,3 - 84,1$); $p = 0,001$]. Por outro lado, no Grupo 2, os níveis de metilação global não diferiram entre casos e controles [$93,7\%$ ($57,9 - 129,5$) vs. $99,6\%$ ($85,2 - 113,9$); $p = 0,753$]. Além disso, os níveis de hemoglobina glicada foram positivamente correlacionados com os níveis de metilação global nos casos e controles do Grupo 1 ($r = 0,369$; $p = 0,001$), mas não foram significativamente correlacionados no Grupo 2 ($r = -0,335$; $p = 0,065$). **Conclusão:** Nossos resultados indicam que os níveis de metilação global estão associados com o DM1, o que é dependente do tempo de duração dessa doença.

eP2162

Ribosídeo de nicotinamida, UM NAD+ precursor, atenua a adiposidade e resistência periférica à insulina em ratos obesos induzidos por dieta

Josimar Macedo de Castro; Vanessa Silva de Souza; Jeovana Ceresca; Lisiane Santos da Silva; Roberta Ströher; Helouise Richardt Medeiros; Fernanda dos Santos Pereira; José Assumpção; Carla de Oliveira; Iraci Lucena da Silva Torres
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

INTRODUÇÃO: O consumo de alimentos industrializados, densamente calóricos e hiperpalatáveis se elencam como fator desencadeador fundamental da obesidade; caracterizada pelo acúmulo exacerbado e irregular de tecido adiposo, e resistência periférica à insulina. Numerosos trabalhos associam declínios em níveis intracelulares de Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo (NAD) a alterações prejudiciais ao metabolismo, sobretudo na fisiopatologia da obesidade. **OBJETIVO:** Analisar os efeitos do precursor de NAD, Ribosídeo de Nicotinamida (RN), sobre parâmetros biomorfolométricos e bioquímicos em modelo animal de obesidade. **MÉTODOS:** Ratos Wistar machos adultos foram divididos em 4 grupos: Eutrófico+Veículo; Eutrófico+RN; Obeso+Veículo; Obeso+RN ($n=9$ /grupo). A obesidade foi induzida por dieta de cafeteria durante 6 semanas, em seguida os animais foram tratados por 30 dias com administração via oral (gavagem) de 400 mg/kg de RN ou 0,5 ml de água destilada (veículo). Peso corporal foi aferido semanalmente, enquanto índice de Lee, ganho de peso e comprimento naso-anal foram medidos nas semanas 0, 6 e 10. Resistência periférica à insulina (RI) verificou-se por meio do índice de HOMA. Após eutanásia, tecido adiposo mesentérico (visceral) e inguinal (subcutâneo) foi coletado e armazenado a -80°C . Glicose e insulina (jejum) foram dosados em soro por métodos colorimétricos. Dados foram analisados utilizando GEE e ANOVA de 2-vias seguindo post-hoc de Bonferroni ($p < 0,05$). (CEUA/HCPA, nº 2018-0049). **RESULTADOS:** Animais submetidos à dieta de cafeteria apresentaram aumento significativo em parâmetros biométricos, tais como média do peso corporal semanal, ganho de peso final, circunferência abdominal, comprimento naso-anal e Índice de Lee. Em animais eutróficos, o tratamento com RN reduziu o ganho de peso final e impediu, a partir da segunda semana, o aumento de peso corporal médio. Ainda, o tratamento neste grupo elevou os níveis de glicose sem alterar insulina e RI. Em animais induzidos à obesidade, a administração de RN reduziu o ganho de massa adiposa visceral e subcutânea, ganho de peso final e resistência periférica à insulina. **CONCLUSÃO:** Os resultados confirmam a implementação do modelo de obesidade e evidenciam efeitos terapêuticos pré-clínicos do tratamento com RN no contexto obesogênico, projetando-o como um promissor adjuvante no combate e tratamento da obesidade.

eP2209

A expressão do MIR-29A-3P está diminuída no plasma de pacientes com doença renal do diabetes: um estudo de caso-controle

Aline Rodrigues Costa; Taís Silveira Assmann; Cristine Dieter; Daisy Crispim
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Introdução: Pesquisas têm evidenciado o importante papel dos microRNAs (miRNAs) no desenvolvimento da doença renal do