

28911

ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS RS1746661 (G/T) E RS3480 (A/G) NO GENE FNDC5 (IRISIN) COM O DIABETES MELLITUS TIPO 2

Gabriela Boelter, Daisy Crispim Moreira, Taís Silveira Assmann, Luis Henrique Santos Canani, Leticia de Almeida

Brondani

Unidade/Serviço: Serviço de Endocrinologia

Introdução: Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica altamente prevalente com forte comorbidade com obesidade e doenças cardiovasculares. O gene FNDC5 codifica uma proteína de membrana do tipo I que é proteoliticamente clivada para a forma de irisina, uma miocina recentemente identificada. Após a indução pelo exercício, a irisina ativa mudanças no tecido adiposo subcutâneo, estimulando a transformação de células adiposas brancas em células adiposas com um fenótipo semelhante ao do tecido adiposo marrom. Isto causa um aumento significativo no gasto de energia total do corpo e na resistência à obesidade ligada a resistência à insulina. Desta forma, polimorfismos no gene FNDC5 podem estar associados ao DM2 e as suas características metabólicas. **Objetivo:** Avaliar a associação dos polimorfismos rs3480 (G/A) e rs1746661 (G/T) no gene FNDC5, individualmente ou em conjunto, com DM2 ou suas características clínicas e laboratoriais. **Métodos:** Analisamos 1015 pacientes com DM2 e 434 indivíduos não-diabéticos, todos brancos. Os polimorfismos foram genotipados através da técnica de PCR em tempo real usando sondas do tipo TaqMan MGB. Os haplótipos gerados pela combinação dos polimorfismos rs1746661 e rs3480 foram inferidos usando o programa Phase 2.1. **Resultados:** As frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs1746661 e rs3480 não diferiram entre indivíduos não-diabéticos e pacientes com DM2 ($p > 0,05$). Ambos os polimorfismos estão em desequilíbrio parcial de ligação ($|D'| = 0,89$; $r^2 = 0,24$). As frequências dos haplótipos formados por estes dois polimorfismos também não diferiram entre os indivíduos não-diabéticos e pacientes com DM2 ($p = 0,913$). Entretanto, pacientes com DM2 portadores do alelo T (GT+TT) do polimorfismo rs1746661 (G/T) tiveram níveis de colesterol aumentados quando comparados com pacientes portadores do genótipo G/G ($212,5 \pm 47,5$ vs. $203,9 \pm 47,2$; $p = 0,017$; respectivamente), após ajuste para covariáveis. Além disso, pacientes com DM2 portadores do haplótipo mutado (alelo T do polimorfismo rs1746661 + alelo G do polimorfismo rs3480) apresentaram uma maior frequência de hipercolesterolemia quando comparados a pacientes portadores do haplótipo de referência ($64,3\%$ vs. $55,3\%$; OR =

$1,49$, IC 95% = $1,01 - 2,19$; $p = 0,045$). **Conclusão:** Os polimorfismos rs1746661 e rs3480 no gene FNDC5 não parecem estar associados ao DM2 na população estudada. Entretanto, o polimorfismo rs1746661 está associado a um aumento no colesterol circulante em pacientes com DM2. Da mesma forma, o haplótipo mutado constituído pelos dois polimorfismos estudados está associado a uma frequência aumentada de hipercolesterolemia em pacientes com DM2. **Apoio Financeiro:** CAPES, CNPq, FIPE-HCPA. **Número do Parecer:** 70376. **Comitê de Ética responsável:** CEP